

Am 11. 2635. 9

Université de Montréal

Évaluation de quatre protocoles d'anesthésie
chez le lapin de Nouvelle-Zélande

par

Josée Dupras

Département de sciences cliniques

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc.)
en sciences cliniques vétérinaires

décembre 1997

© Josée Dupras, 1997



P. 2823-1108

SF
607
U54
1998
V.011

Université de Montréal

Évaluation de quatre procédures d'analyse
chez le lapin de Nouvelle-Zélande

par

Josée Dupras

Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Résumé présenté à la réunion des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître en sciences (M.Sc.)
en sciences cliniques vétérinaires

Québec 1997

© Josée Dupras, 1997



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Évaluation de quatre protocoles d'anesthésie
chez le lapin de Nouvelle-Zélande

présenté par:

Josée Dupras

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Président rapporteur: Dr André Bisailon

Directrice de recherche: Dre Diane Blais

Codirectrice: Dre Sophie Cuvelliez

Membre du jury: Dr Jacques Dupuis

Mémoire accepté le :

SOMMAIRE

Le lapin est considéré comme une des espèces animales les plus difficiles à anesthésier en raison du haut taux de mortalité relié à l'administration des agents anesthésiques.

Les objectifs de cette étude sont de comparer chez le lapin de Nouvelle-Zélande, les effets sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire ainsi que la profondeur de l'anesthésie obtenus suite à l'administration par voie intramusculaire, des associations TZ: tilétamine-zolazépam (20 mg/kg, dose totale), TZX: tilétamine-zolazépam (20 mg/kg, dose totale)-xylazine (3 mg/kg), KM: kétamine (30 mg/kg)-midazolam (0,2 mg/kg) et KMX: kétamine (30 mg/kg)-midazolam (0,2 mg/kg)-xylazine (3 mg/kg).

Dix lapins de Nouvelle-Zélande adultes ont été utilisés dans cette étude. Chaque lapin a reçu de façon aléatoire et à notre insu, chacun des quatre protocoles étudiés à un intervalle minimal de 10 jours entre chaque séance expérimentale.

Les fréquences cardiaque (FC) et respiratoire (FR), les pressions artérielles systolique (PAS), moyenne (PAM) et diastolique (PAD), la température rectale (TC) de même que l'évaluation du retrait du membre (RM) et des réflexes cornéen (RC) et palpébral (RP) ont été relevés aux temps t-15, t0, t5,

t10, t15, t20, t30, t45, t60, t90 et jusqu'au temps maximal de t120 minutes. Les prélèvements sanguins pour la mesure des ions bicarbonates (HCO_3^-) et des pressions partielles artérielles en oxygène (PaO_2) et en gaz carbonique (PaCO_2) ont été effectués aux temps t-15, t10, t20, t30, t60, t90 et t120 minutes.

L'association TZX a une durée d'anesthésie significativement plus longue ($109,43 \pm 4,17$ min) que les associations KMX ($89,92 \pm 7,18$ min), TZ ($67,74 \pm 9,85$ min) et KM ($42,32 \pm 5,84$ min). Les associations KM et TZ n'ont supprimé à aucun moment les réflexes cornéen (RC), et palpébral (RP) ainsi que le retrait du membre (RM) contrairement aux associations KMX et TZX.

La FC s'est maintenue dans des valeurs près des limites physiologiques de l'espèce lors de l'étude des associations KM et TZ. Les associations KMX et TZX ont provoqué une baisse de la FC légèrement sous les limites physiologiques. Une baisse de la pression artérielle PAS, PAM et PAD a été enregistrée au cours du temps pour tous les protocoles. Les PAS, PAM et PAD ont atteint des valeurs sous les normales physiologiques pour les associations KMX et TZX.

Les mesures de PaCO_2 des quatre associations sont demeurées dans les limites physiologiques de l'espèce. La PaO_2 des associations KM et TZ est demeurée dans les normales physiologiques contrairement aux associations KMX et TZX.

Les associations KM et TZ ont peu d'effets sur le système cardio-respiratoire et ont produit un niveau peu profond

d'anesthésie. L'addition de la xylazine aux associations KM et TZ augmente la profondeur et la durée de l'anesthésie mais aggrave la dépression cardio-respiratoire.

TABLE DES MATIERES

	Page
Sommaire.....	iii
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des sigles et des abréviations.....	xii
Dédicace.....	xiv
Remerciements.....	xv
Introduction.....	1

CHAPITRE PREMIER - REVUE DE LA LITTERATURE

1.0 Particularités anatomiques et physiologiques du lapin de Nouvelle-Zélande.....	4
1.1 Origine et description.....	4
1.2 Particularités anatomiques	5
1.3 Particularités physiologiques.....	6
1.3.1 Système cardio-vasculaire.....	6
1.3.2 Système respiratoire.....	7
1.3.3 Système urinaire.....	8
1.3.4 Système digestif.....	8
1.3.5 Autres particularités physiologiques.....	9
2.0 Anesthésie générale du lapin	10
2.1 Evaluation préanesthésique.....	11
2.2 Contention.....	13
2.3 Administration des anesthésiques.....	18

2.3.1	Anesthésiques injectables.....	18
2.3.2	Anesthésiques volatils.....	24
2.4	Prémédication.....	26
2.4.1	Anticholinergiques.....	27
2.4.2	Benzodiazépines.....	28
2.4.3	Phénothiazines.....	33
2.4.4	Butyrophénones.....	34
2.4.5	Agonistes des adrénorécepteurs α -2.....	35
2.5	Anesthésiques généraux.....	40
2.5.1	Agents injectables.....	40
2.5.1.1	Barbituriques.....	41
2.5.1.2	Agents dissociatifs.....	44
2.5.1.3	Opioides et la neuroleptanalgesie.....	61
2.5.1.4	Autres anesthésiques injectables.....	64
2.5.2	Agents volatils.....	65
2.5.3	Autres procédures anesthésiques.....	68
2.6	Evaluation de la profondeur de l'anesthésie.....	69
2.6.1	Evaluation du niveau d'analgésie.....	70
2.6.2	Evaluation des réflexes oculaires et de la relaxation musculaire.....	74
2.6.3	Evaluation des paramètres cardio-respiratoires.....	75
2.6.4	Evaluation de l'activité nerveuse.....	79

CHAPITRE DEUXIEME - ARTICLE

3.0	Evaluation de quatre protocoles d'anesthésie chez le lapin de Nouvelle-Zélande.....	85
	Résumé.....	86
	Abstract.....	87
	Introduction.....	88
	Matériel et méthode.....	91
	Résultats.....	97
	Discussion.....	101
	Conclusion.....	105
	Tableaux.....	107
	Figures.....	109
	Bibliographie.....	118

CHAPITRE TROISIEME - DISCUSSION ET CONCLUSION

4.0 Discussion.....124
 4.1 Effets cardiorespiratoires.....124
 4.2 Effets anesthésiques.....127
5.0 Conclusion.....129
Bibliographie.....131

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE PREMIER - REVUE DE LITTÉRATURE

Tableau I: Dosage et voies d'administration des principaux tranquillisants et agents anesthésiques employés chez le lapin.	81
--	----

CHAPITRE DEUXIEME - ARTICLE

Tableau I : Protocoles anesthésiques utilisés dans l'étude et leur dose respective.....	107
--	-----

Tableau II : Durée moyenne \pm l'écart-type du temps d'induction (T1), de la durée d'anesthésie (T2), de la durée de suppression des réflexes cornéen (RC), palpébral (RP) et du retrait du membre pelvien (RM).....	108
---	-----

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE PREMIER - REVUE DE LITTERATURE

Figure 1(a,b,c,d,e): Les techniques de contention du lapin.....	15
Figure 2: Injection IV dans la veine céphalique.....	21
Figure 3: Injection IV dans la veine marginale de l'oreille.....	21
Figure 4: Administration d'une perfusion dans la veine marginale de l'oreille à l'aide d'une aiguille à ailette	22
Figure 5: Administration des anesthésiques injectables par voie intrapéritonéale.....	22
Figure 6: Administration des anesthésiques injectables par voie sous-cutanée.....	23

CHAPITRE DEUXIEME - ARTICLE

Figure 1. Comparaison de la durée de l'anesthésie (T2), représentée par le pourcentage (%) de lapins en position latérale en fonction du temps pour les quatre protocoles anesthésiques évalués.....	109
Figure 2. Comparaison du pourcentage (%) de lapins anesthésiés ne présentant pas de réflexe cornéen (RC) en fonction du temps pour les quatre protocoles évalués.....	110
Figure 3. Comparaison du pourcentage (%) de lapins anesthésiés ne présentant pas de réflexe palpébral (RP) en fonction du temps pour les quatre protocoles évalués.....	111
Figure 4. Comparaison du pourcentage (%) de lapins anesthésiés ne présentant pas de retrait du membre pelvien (RM) en fonction du temps pour les quatre protocoles évalués.....	112
Figure 5. Comparaison des effets sur la fréquence cardiaque (FC) des quatre protocoles anesthésiques évalués en fonction du temps.....	113
Figure 6. Comparaison des effets sur la pression artérielle moyenne (PAM) des quatre protocoles anesthésiques évalués en	

fonction du temps.....	114
Figure 7. Comparaison des effets sur la PaCO_2 des quatre protocoles anesthésiques évalués en fonction du temps	115
Figure 8. Comparaison des effets sur la PaO_2 des quatre en fonction du temps pour les quatre protocoles anesthésiques évalués en fonction du temps.....	116
Figure 9. Comparaison des effets sur les ions HCO_3^- des quatre protocoles anesthésiques évalués en fonction du temps.....	117

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

κ:	kappa
μ:	mu
σ:	sigma
°C:	degré Celsius
μg:	microgramme
B/min:	battement par minute
CAM:	concentration alvéolaire minimale
cm:	centimètre
DE50:	dose efficace 50
DL50:	dose létale 50
ECG:	électrocardiogramme
EEG:	électroencéphalogramme
EMTU:	éthyl-(1-méthyl-propyl)malonyl-thio-urée
ET:	écart-type
FC:	fréquence cardiaque
FR:	fréquence respiratoire
G:	gauge
GABA:	acide γ-aminobutyrique
HCO ₃ ⁻ :	ion bicarbonate
IM:	intramusculaire
IP:	intrapéritonéal
IV:	intraveineux
K:	kétamine
kg:	kilogramme
M:	midazolam
MD:	marque déposée
mg:	milligramme
min:	minute
ml:	millilitre
mm:	millimètre
mmHg:	millimètre de mercure
mmol/l:	millimole par litre
p:	probabilité
PaCO ₂ :	pression partielle artérielle en gaz carbonique
PAD:	pression artérielle diastolique
PAM:	pression artérielle moyenne
PaO ₂ :	pression partielle artérielle en oxygène
PAS:	pression artérielle systolique
pH:	pH sanguin
RC:	réflexe cornéen
RM:	retrait du membre pelvien
RP:	réflexe palpébral
SC:	sous-cutané

SNC: système nerveux central
SPF: specific pathogen free
t: temps
T: tilétamine
T1: début de l'anesthésie
T2: durée de l'anesthésie
TC: température corporelle
X: xylazine
Z: zolazépan

DEDICACE

*En hommage à Madame Yvette Guénette-Dupras, ma grand-mère, dont le courage, la force
d'âme et l'espoir seront pour toujours, un exemple pour moi.*

« Advienne que pourra! »

*« Le fait de prétendre que les animaux ne souffrent pas, souvent nous arrange... »
Sr Thérèse Tardif*

REMERCIEMENTS

- A la Docteure Diane Blais,
pour sa direction, son aide et sa compréhension.
- A la Docteure Sophie Cuvelliez,
pour sa codirection, sa gentillesse et sa
compréhension.
- Au Docteur André Bisailon,
pour avoir bien voulu présider notre jury de mémoire.
- Au Docteur Pascal Vachon,
pour sa collaboration et son encouragement.
- Au Docteur Jacques Dupuis,
pour sa gentillesse et pour avoir accepté de faire
partie du jury de ce mémoire.
- Au Docteur Mihály Szoke,
pour son dévouement et son aide dans les statistiques.
- Au Docteure Julie Paré,
pour son aide dans les statistiques.
- Au Docteure Hélène Langlois des laboratoires Ayerst,
pour l'attribution d'une bourse d'étude.
- A la fondation canadienne de la santé animale,
Au Fonds du Centenaire de la Faculté de médecine
vétérinaire,
pour avoir financièrement supporté ce projet.
- A Josée Langlois, Emmanuelle Grisneaux, Philippe Pibarot,
Eric Troncy et Christophe Desbois,
pour leur aide et leur encouragement.
- A Simone Bélisle, Suzanne Tanguay et Isabelle Langlois,
pour l'aide dans la rédaction de ce mémoire.
- A Francine Auger et Hélène Duguay,
pour m'avoir soutenue et épaulée dans la tempête.

INTRODUCTION

Chaque année, près de 550 000 lapins sont utilisés dans les universités et les laboratoires d'Amérique du Nord (1). Bon nombre d'investigations biomédicales font appel à ces animaux, comme par exemple dans le cadre d'études sur l'hydrocéphalie, la tératologie, l'oncologie et l'industrie cosmétique (1). Les procédures réalisées sur ces animaux sont des plus diverses, allant de la simple ponction veineuse aux chirurgies expérimentales délicates, telles que l'hypophysectomie, la splénectomie et la transplantation d'ovules (1,2).

Le milieu de la recherche a beaucoup progressé depuis les deux dernières décennies. Le bien-être des animaux est devenu une préoccupation capitale pour les chercheurs et les organismes subventionnaires. Par ailleurs, l'emploi de protocoles anesthésiques inadéquats peut altérer de manière significative les résultats d'un projet de recherche. Il est donc essentiel pour les chercheurs d'utiliser des protocoles anesthésiques efficaces et sécuritaires, et de voir au développement de nouveaux protocoles selon les progrès réalisés dans le domaine pharmacologique (3).

Ce projet étudie les quatre protocoles anesthésiques suivants: la tilétamine combinée au zolazépan, la tilétamine combinée au zolazépan et à la xylazine, la kétamine associée au midazolam et cette dernière association additionnée de xylazine.

Le premier objectif de cette étude était d'évaluer les effets cardio-respiratoires de même que la profondeur de l'anesthésie obtenus chez le lapin de Nouvelle-Zélande lors de l'administration de chacun des quatre protocoles anesthésiques étudiés.

Le deuxième objectif était d'établir, suite aux résultats obtenus, un ou des protocoles anesthésiques sécuritaires et offrant un niveau d'anesthésie permettant une intervention chirurgicale, tout en étant d'administration facile et d'un coût abordable.

La qualité de l'analgésie fournie par les protocoles étudiés, a été évaluée dans le cadre d'un projet mené simultanément. Cette étude consistait à évaluer l'analgésie obtenue en procédant à l'enregistrement d'électroencéphalogramme (EEG) avant et durant les *stimuli* nociceptifs (4).

L'hypothèse de travail est que l'addition de xylazine aux protocoles contenant soit la combinaison kétamine-midazolam, soit la combinaison tilétamine-zolazépan, potentialise et prolonge les effets anesthésiques de ces drogues, sans provoquer d'effet systémique indésirable.

CHAPITRE PREMIER
REVUE DE LITTERATURE

1.0 Particularités anatomiques et physiologiques du lapin de Nouvelle-Zélande

Les particularités anatomiques et physiologiques du lapin, de même que sa sensibilité aux agents anesthésiques, amènent de nombreux chercheurs à le considérer comme une des espèces les plus difficiles à anesthésier. En effet, on note chez le lapin, une réponse individuelle très variable et un haut taux de mortalité suite à l'administration d'agents anesthésiques (5,6,7,8,9).

Il est donc important de connaître ces particularités afin d'établir un protocole anesthésique convenable, permettant ainsi de diminuer les complications et la mortalité reliées à l'anesthésie.

1.1 Origine et description

Le lapin de Nouvelle-Zélande (*Oryctolagus cuniculus*) est un mammifère de l'ordre des Lagomorphes, famille des Léporidés (10).

Il s'agit d'un lapin de taille moyenne, dont le poids varie entre 2 et 5 kilogrammes (10). Il est prolifique, facile et peu coûteux à entretenir, ce qui en fait un excellent animal d'expérimentation (11,12).

1.2 Particularités anatomiques

Le lapin possède un squelette relativement fragile, ce dernier ne représentant que 8% de son poids corporel comparativement à 13% chez le chat (13). Les os longs ainsi que la colonne vertébrale sont enveloppés par de puissantes masses musculaires. Cette particularité rend les lapins susceptibles aux fractures lors de méthodes de contention ne permettant pas une immobilisation adéquate de l'animal (10,11).

Le pavillon de l'oreille est très développé chez le lapin et représente près de 12% de la surface corporelle. Il est très bien vascularisé et intervient dans les mécanismes de thermorégulation (13). Cette vascularisation bien développée, fait de l'oreille du lapin un endroit de prédilection pour les injections intra-veineuses et le cathétérisme artériel ou veineux. Les vaisseaux sanguins ont une paroi mince d'où leur fragilité (2,10).

Le lapin possède deux paires de longues incisives superposées l'une derrière l'autre sur la mâchoire supérieure. Cette caractéristique distingue les Lagomorphes des Rongeurs (10,14,15). Les incisives du lapin sont à croissance continue (11,15,16).

La cavité thoracique est relativement petite en comparaison avec la cavité abdominale (11,16). L'intestin représente approximativement 10 fois la longueur du corps et comprend un

large caecum, d'où les risques de surestimer le poids corporel de l'animal s'il n'est pas à jeun (16,17). La surestimation du poids peu alors conduire à l'administration d'une surdose d'agent anesthésique (18,19). Pour cette raison, il est recommandé de faire jeûner les lapins 8 à 12 heures avant l'anesthésie (3,8). Le sphincter du cardia est bien développé chez le lapin, tout comme chez les rongeurs et le cheval, ce qui les distingue des autres espèces animales. Ces animaux sont donc, à toute fin pratique, incapables de vomir (13,18).

1.3 Particularités physiologiques

1.3.1 Système cardio-vasculaire

La fréquence cardiaque (FC) du lapin varie entre 200 et 300 B/min. Chez le lapin, on retrouve sur l'électrocardiogramme (ECG), un intervalle Q-T plus long que chez les carnivores. Cette particularité serait attribuable à la diminution de la vitesse de conduction se produisant à mi-chemin dans les branches du faisceau de His, alors que le ralentissement de la conduction se produit dans le myocarde ventriculaire chez le chien et le singe (13). Les chercheurs doivent tenir compte de cette particularité lors de l'analyse d'un tracé d'ECG chez le lapin (13).

La pression artérielle systolique (PAS) chez l'animal éveillé, oscille entre 90 et 130 mmHg et la pression artérielle

diastolique (PAD) entre 60 et 90 mmHg. La pression artérielle systolique du rameau intermédiaire de l'artère auriculaire caudale (communément appelée artère auriculaire moyenne), est d'environ 10 torr (environ 10 mmHg) inférieure à celle de l'artère carotide commune (13). Cette différence doit être prise en considération lors de l'interprétation des mesures de la pression artérielle de l'artère auriculaire centrale afin de ne pas sous-estimer la véritable valeur de la pression artérielle (13).

1.3.2 Système respiratoire

Le lapin a un sens développé de l'odorat. Il a donc tendance à s'agiter et à tousser lors de l'induction de l'anesthésie avec des agents volatils, particulièrement si l'animal n'a pas reçu au préalable une prémédication (18,20).

Au repos, le lapin respire principalement à l'aide de son diaphragme. Cette caractéristique permet de procéder à la respiration artificielle en faisant alterner la position du corps, la tête étant déplacée de haut en bas (13). La fréquence respiratoire (FR) se situe entre 30 et 60 respirations par minute. Le volume courant varie entre 4 et 6 ml par kg, la consommation en oxygène étant de 0,47 à 0,85 ml par gramme par heure (10,21).

1.3.3 Système urinaire

Le rein du lapin à une capacité limitée à éliminer l'urée. Un plus grand volume d'urine doit donc être produit lorsque le taux d'urée augmente dans le sang (13). Le volume d'urine produit durant 24 heures varie entre 50 et 75 ml par kg (13).

L'urine est la principale voie d'excrétion du calcium et du magnésium. Le niveau de calcium urinaire est en général directement proportionnel au taux de calcium sérique (13,16,22). La couleur de l'urine du lapin dépend de l'état d'hydratation de l'animal et de l'alimentation. L'urine peut être de couleur jaune, brune ou rouge-orangée (13,16). Un lapin nourri avec une diète riche en calcium a une urine d'apparence crémeuse. Dans le cas contraire, l'urine a une apparence pâle et visqueuse (13). Cette particularité est à prendre en considération lorsque des analyses urinaires doivent être effectuées afin qu'elles ne soient pas faussement interprétées (16).

1.3.4 Système digestif

Le lapin est un herbivore monogastrique, dont l'estomac glandulaire possède un pH très acide se situant entre 1 et 2. La durée du transit gastro-intestinal est de 4 à 5 heures (10,13).

1.3.5 Autres particularités physiologiques

La température rectale du lapin varie entre 38 et 40 degrés Celsius (°C), selon le niveau de métabolisme de l'animal et la température ambiante (10,13,23,24). Son espérance de vie est d'environ six ans (10,11).

Une autre particularité physiologique du lapin, est la présence chez certains d'entre eux, de l'enzyme atropine estérase (25,26,27). Cette enzyme hydrolyse l'atropine, la benactyzine et plusieurs autres aminoalcools esters de cette famille, de l'acide benzilique, de l'acide diphénylacétique et autres acides apparentés (25,26). Les recherches à ce sujet ont débuté vers 1852, lorsqu'un médecin viennois, nommé Schroff, remarqua que des lapins nourris avec des feuilles et des racines provenant de la plante vénéneuse belladone (*Atropa belladona*), ne démontraient aucun signe d'intoxication (25,26). L'atropine estérase est retrouvée principalement dans le sang du lapin mais peut parfois être détectée dans de nombreux organes comme le foie, la muqueuse intestinale, les reins et la rate (25,26).

L'activité de l'atropine estérase a aussi été notée dans le foie de la grenouille et du rat (26). Chez le cobaye domestique, il a été démontré que le foie était capable d'hydrolyser l'homatropine mais non l'atropine (26).

Tous les lapins ne possèdent pas d'atropine estérase

(25,26,27). La présence de l'enzyme est déterminée par un gène semidominant, *Est-2*, à l'origine désigné par *As* (26,27). Certaines études mentionnent une variation saisonnière de la capacité d'hydrolyser l'atropine chez un même lapin ainsi que des variations en fonction du sexe, de l'âge, du poids et de la race des lapins (26,27).

L'homme ne possède pas d'atropine estérase (25). Les lapins possédant cette enzyme ne peuvent donc être utilisés comme modèles, dans les études portant sur les drogues de la famille de l'atropine. Pour ces raisons, des tests de détection de l'atropine estérase chez les lapins sont utilisés dans les laboratoires. Ces tests sont effectués soit *in vitro*, par colorimétrie qualitative, ou *in vivo*, par évaluation de la présence du réflexe pupillaire suite à l'injection d'atropine (25,26).

2.0 L'anesthésie générale du lapin

L'anesthésie se définit comme une perte totale et réversible de sensibilité dans une partie du corps ou dans le corps en entier (28). L'anesthésie est généralement induite par l'administration d'une drogue qui déprime l'activité du tissu nerveux, soit localement (périphérique) ou de façon générale (central) (29). L'anesthésie générale idéale devrait produire une perte de conscience, de l'analgésie, une bonne relaxation musculaire et une

dépression cardio-respiratoire minimale. Elle devrait aussi être réversible et éliminée facilement (5,12,30).

L'anesthésie représente un risque élevé chez le lapin (31,32,33). En effet, on a constaté que bien souvent les effets d'une dose donnée d'un agent anesthésique varient selon les individus et qu'ils peuvent aussi varier chez un même lapin d'une anesthésie à une autre (12). La dose efficace (DE 50) de certains anesthésiques comme les barbituriques, est proche de la dose létale minimale (DL 50) (12,34,35). De plus, la présence de pathologies sous-jacentes, comme la pasteurellose, augmente le risque anesthésique (12). Pour ces raisons, l'éventail des protocoles anesthésiques utilisés chez le lapin est plutôt restreint (5,12,34).

2.1 L'évaluation préanesthésique

L'évaluation préanesthésique est essentielle car elle détermine avec le type d'intervention à effectuer, le protocole et la dose d'agents anesthésiques à administrer (12,36). Cette évaluation s'effectue par un examen physique et peut être complétée par des prélèvements sanguins pour une analyse hématologique et biochimique (11,12,36). Les lapins récemment acquis doivent être soumis à une période d'acclimation d'au moins deux semaines afin de réduire le stress et de permettre l'observation de l'état de santé des animaux (19).

Lors de l'examen physique, la couleur et le degré d'hydratation des muqueuses oculaire, nasale et buccale doivent être notés (16). Il importe de rechercher les traces de jetage oculaire et nasal pouvant être reliés aux infections causées par la bactérie *Pasteurella multocida* (11,12,16,19). L'auscultation peut permettre la détection de bruits respiratoires anormaux parfois présents dans les cas de pneumonie attribuable à la pasteurellose (11,12,16,19).

Les valeurs des fréquences cardiaque et respiratoire doivent être notées avant de procéder à l'administration d'agents anesthésiques, celles-ci étant souvent élevées dans les conditions de stress comme la contention. L'évaluation des fréquences cardiaque et respiratoire lors de l'évaluation pré-anesthésique permet d'avoir des valeurs de références pour la surveillance de l'anesthésie.

La palpation de l'abdomen peut permettre de déceler la présence d'une gestation, de trichobézoard dans l'estomac, d'impaction du caecum ou de toute autre masse ou anomalie dans l'abdomen (11,16).

La température corporelle (température rectale) doit être notée lors de l'examen puisqu'elle est sujette à des variations rapides suite à l'administration des anesthésiques (12,16,37). Il convient donc de protéger l'animal du froid dès qu'un effet de

sédation est obtenu, en le recouvrant ou en utilisant un coussin chauffant à circulation d'eau chaude (12,37).

L'animal doit être pesé. La dose d'anesthésique à administrer doit être calculée en fonction du poids idéal de chaque individu, le lapin ayant tendance à faire de l'embonpoint (12).

2.2 La contention

Le lapin étant un animal nerveux, il est primordial de le contensionner de manière adéquate afin de minimiser le stress et les risques de fractures aux membres ou à la colonne vertébrale que l'animal pourrait s'infliger en se débattant (11,12). De plus, un excès de stress augmente les risques d'arrêt cardio-respiratoire durant l'anesthésie du lapin (2,12).

Le transport sur une courte distance peut s'effectuer en cachant la tête du lapin dans le creux du coude et en supportant le corps à l'aide du même bras, l'autre main étant posée sur la croupe de l'animal (Fig. 1-a) (10). Une autre technique consiste à saisir le lapin par la peau du cou et à le tenir en position verticale, l'autre main soutenant le train postérieur (Fig. 1-b) (10). Il est aussi possible d'envelopper l'animal dans une serviette afin d'en faciliter la manipulation (11,16). Un lapin ne devrait jamais être soulevé par les oreilles (12).

Lorsqu'il s'agit d'effectuer des procédures sur l'animal telles que des injections intramusculaires ou intraveineuses, il est possible de contentionner les sujets calmes en les déposant sur une surface non glissante et en les saisissant d'une main par la peau du cou, l'autre main étant appuyée sur la croupe (Fig.1-c) (12,16). Dans le cas d'individus nerveux, il est préférable d'utiliser un sac ou une boîte à contention (Fig. 1-d et 1-e) (2,10,11,12,34).

Figure 1. Les techniques de contention du lapin (1).

Figure 1-a: la tête du lapin est enfouie dans le creux du coude du manipulateur.

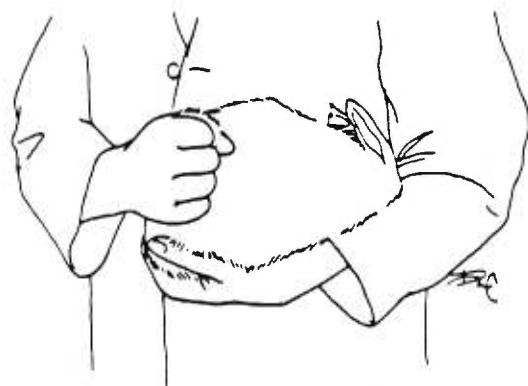


Figure 1-b: le lapin est supporté en position verticale.



Fig. 1-c: le lapin est contentionné sur une surface non glissante.



Fig. 1-d: le lapin est retenu dans un sac à contention.

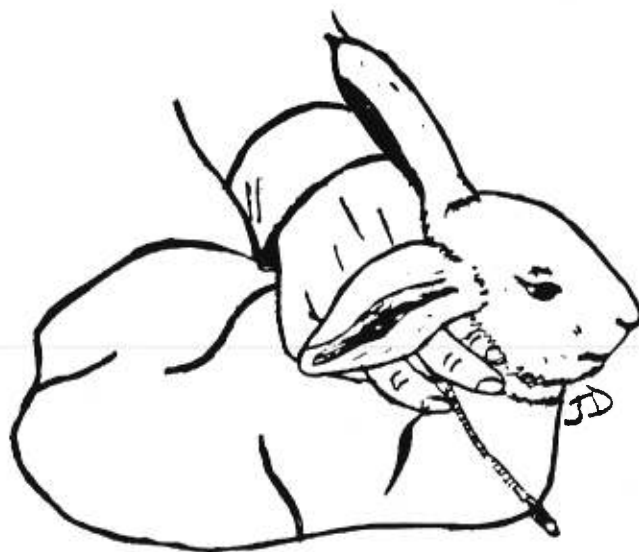
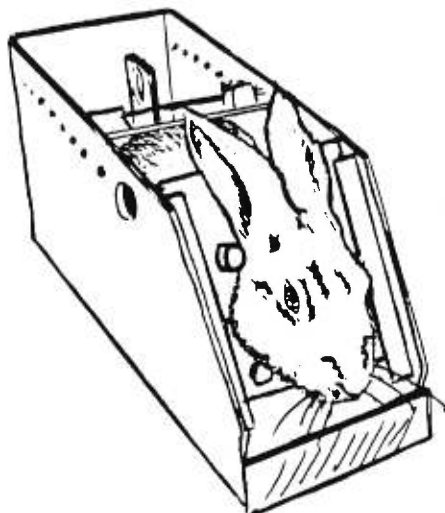


Fig. 1-e: le lapin est retenu dans une boîte à contention.



2.3 L'administration des anesthésiques

Le genre d'anesthésiques utilisés, la procédure à réaliser, le tempérament de l'animal à anesthésier et l'appareillage disponible vont déterminer la voie d'administration des anesthésiques (18,37). Chez le lapin, les anesthésiques injectables peuvent être administrés par voie sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM), intrapéritonéale (IP) ou intraveineuse (IV) (5,12,18). Les anesthésiques volatils s'administrent à l'aide d'un tube naso ou orotrachéal, d'un masque ou d'une chambre à anesthésie (5,12,18,38,39). La voie orale (*per os*) peut aussi servir à l'administration de certains sédatifs ou anesthésiques (5).

2.3.1 L'administration des anesthésiques injectables

La voie IM est très utilisée chez les animaux de laboratoire (3,40). Les injections IM chez le lapin s'exécutent à l'aide d'une aiguille de 25 gauges soit dans la masse des muscles épaxiaux lombaires, soit dans le quadriceps fémoral ou les muscles semitendineux et semimembraneux (11,12). L'injection IM de produits anesthésiques irritants peut causer de l'inflammation des nerfs environnants. Une attention particulière doit être portée aux injections effectuées dans les membres pelviens afin de ne pas atteindre le nerf sciatique (5,11,12).

L'administration par voie IV d'anesthésiques injectables peut s'effectuer dans la veine céphalique (Fig. 2), la veine saphène latérale ou les veines marginales de l'oreille (Fig. 3) (5,11,12,41). Ces injections peuvent être réalisées soit à l'aide d'une aiguille de 25 ou 27 gauges, soit avec une aiguille à ailette (papillon) de même calibre (11,12). La veine marginale de l'oreille ayant un petit diamètre, il est nécessaire de produire une vasodilatation afin de faciliter l'injection (18,42). L'application locale d'alcool isopropylique, de xylène ou d-limonène procure une dilatation des vaisseaux (18,42). Le xylène peut causer la nécrose de l'oreille contrairement à l'alcool et au d-limonène (2,42). Une attention particulière doit être portée lors d'injection dans les veines marginales de l'oreille. L'injection périveineuse de produits irritants peut amener une irritation périvasculaire et causer la nécrose du pavillon de l'oreille (11,16). Pour cette raison, certains auteurs préfèrent réserver ce site pour les injections IV lors de situations d'urgence (11,16). Dans les cas où les injections IV doivent être répétées, lorsqu'on désire administrer un anesthésique en perfusion continue ou une fluidothérapie intraveineuse par exemple, une aiguille à ailette ou un cathéter intraveineux de 22 ou 24 gauges peuvent être mis en place puis fixés à l'oreille de l'animal (11,12,34) (Fig. 4).

Les injections intrapéritonéales (IP) devraient être réalisées lorsque l'estomac et la vessie du lapin sont vides (2,16).

La procédure consiste à soutenir l'animal par les membres pelviens, la tête vers le bas, et à insérer l'aiguille quelque peu latéralement à la ligne médiane et juste caudalement à l'ombilic (2,16,41) (Fig. 5). Il est nécessaire d'aspirer avec la seringue avant d'injecter, afin de bien s'assurer que l'intestin ou un autre viscère n'ont pas été ponctionnés (2,16). Les injections IP ont le désavantage d'offrir une induction plus lente de l'anesthésie ainsi qu'une plus grande variabilité de réaction aux agents, comparativement aux voies IV et IM. L'injection IP de produits anesthésiques peut conduire à la formation de péritonite chimique directement occasionnée par l'agent anesthésique injecté. De plus, les injections IP peuvent provoquer une péritonite septique suite à la ponction ou à des lacérations de l'intestin (43). L'injection d'agents anesthésiques faite par inadvertance dans un viscère peut mener à la nécrose de l'organe (43). Les risques d'injections dans un viscère sont estimés à 20% (43). Les injections IP sont réalisées au moyen d'une aiguille de 25, 27 ou même de 30 gauges selon la grosseur du lapin à anesthésier (2,11,16).

Les sites de prédilection pour les injections sous-cutanées (SC) sont les flancs ou la région comprise entre les épaules (2,44) (Fig. 6). La voie SC est choisie pour l'administration de produits isotoniques et non irritants. Selon l'agent anesthésique injecté par voie SC, l'induction de l'anesthésie sera plus lente ou similaire à celle des injections IM (2,12).

Fig. 2: Injection IV dans la veine céphalique.



Fig. 3: Injection IV dans la veine marginale de l'oreille.



Fig. 4: Administration d'une perfusion dans la veine marginale de l'oreille à l'aide d'une aiguille à ailette.

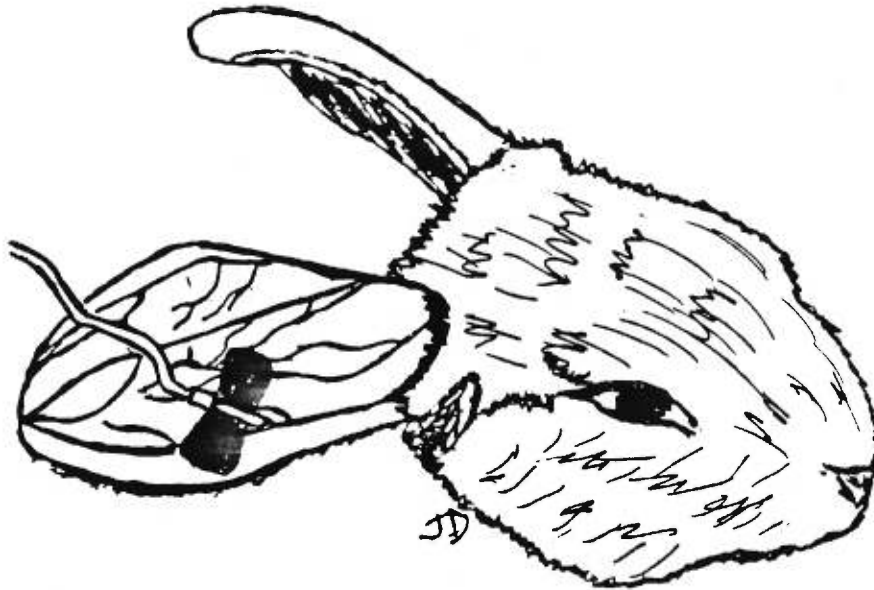


Fig. 5: Administration des anesthésiques injectables par voie intrapéritonéale.



Fig. 6: Administration des anesthésiques par voie sous-cutanée.



2.3.2 L'administration des anesthésiques volatils

Il est possible d'anesthésier le lapin en utilisant directement des agents volatils sans une tranquillisation préalable (41,45). Une telle pratique est cependant déconseillée puisqu'elle occasionne bien souvent un stress trop important pour l'animal. En effet, l'induction de l'anesthésie est plus longue sans prémédication préalable. De plus, la plupart des agents volatils comme l'halothane et plus particulièrement l'isoflurane ont une odeur désagréable. L'induction de l'anesthésie avec ces agents volatils sans tranquillisation, peut provoquer une apnée transitoire, une salivation excessive, de la toux et de l'agitation (18,44,46).

Selon l'agent volatil utilisé, celui-ci peut être administré par l'entremise d'une chambre à anesthésie ou un masque dans lequel un morceau de coton imbibé d'un agent volatil aura été déposé (3,5). De telles procédures n'offrent cependant pas la possibilité de contrôler la concentration d'anesthésique volatil libéré ou de pouvoir assister la ventilation (47). De plus, l'évacuation des gaz anesthésiques de façon sécuritaire est difficile à réaliser (38,47,48).

L'utilisation d'un appareil à anesthésie reste la méthode la plus efficace et la plus sécuritaire d'administration des anesthésiques volatils (49). Le lapin peut être relié à l'appareil à

l'aide d'un masque ou d'une sonde oro-trachéale (45,46). Dans le cas d'animaux nerveux ou récalcitrants, l'usage d'une chambre à anesthésie reliée à l'appareil pour la période de l'induction peut minimiser le stress occasionné à l'animal. L'anesthésie peut ensuite être maintenue à l'aide d'un masque ou par l'intubation de l'animal (3,5,46). Différentes classes de circuits anesthésiques sont disponibles. Les systèmes « Ayre's T piece » et « Bain coaxial » sont ceux recommandés pour l'anesthésie du lapin à l'aide d'un appareil à anesthésie (3,41).

L'intubation oro-trachéale chez le lapin représente un défi (39,46,50). En effet, le lapin possède une cavité buccale profonde et étroite, une ouverture buccale réduite, de longues incisives et une langue courte et charnue difficile à saisir afin de l'extérioriser (16,46). De plus, le lapin est très sensible au laryngospasme et l'alignement des axes oropharyngé et pharyngolaryngé est irréalisable (46). Pour ces raisons, les techniques standard d'intubation oro-trachéale employées chez le chien et le chat sont inapplicables dans le cas du lapin (5,46). L'imposante littérature consacrée à ce sujet reflète bien l'importance du problème (39,46,50,51). Différentes techniques d'intubation ont été proposées, s'effectuant par une approche oro ou nasotrachéale, les unes par voie directe (50,51), à l'aveugle ou à l'aide d'un laryngoscope, les autres par voie rétrograde, avec ou sans l'assistance d'un guide (39,46). Parmi toutes ces techniques, aucune d'entre elles ne s'est avérée être à la fois

rapide et infaillible (46). Peu importe la technique utilisée pour l'intubation oro-trachéale, le diamètre interne recommandé de la sonde oro-trachéale varie entre 2,0 et 4,0 mm selon la grosseur du lapin (16,39,50).

2.4 La prémédication

Le lapin est un animal qui se stresse facilement, ce qui a pour effet de provoquer la libération de catécholamines pouvant conduire à l'arrêt cardio-respiratoire durant l'anesthésie (44). Pour cette raison, il est fortement recommandé de recourir à l'administration d'un tranquillisant (phénothiazines, butyro-phénones) ou d'un sédatif (benzodiazépines, agonistes des adréno-récepteurs α -2) avant de procéder à l'induction de l'anesthésie par voie IV ou par inhalation (44,53). La distinction entre les termes tranquillisant et sédatif relève de la sémantique et est peu importante dans la pratique. La différence réside dans le fait que de fortes doses de tranquillisants peuvent provoquer des effets secondaires mais sans perte de conscience, contrairement aux sédatifs lesquels vont produire une dépression plus marquée du SNC, proche de l'anesthésie (52). Étant donné cette mince distinction, les tranquillisants et les sédatifs seront regroupés sous le terme général de tranquillisants dans ce texte. L'utilisation d'un tranquillisant permet de réduire la dose requise d'anesthésiques généraux, diminuant les risques de réactions adverses de même que les effets toxiques potentiels reliés à

l'administration de ces derniers (55). L'utilisation d'un tranquillisant permet aussi de réduire les complications lors de l'induction, du maintien ou du réveil de l'anesthésie (54).

Les tranquillisants peuvent aussi être utilisés pour effectuer de courtes procédures peu douloureuses comme les prélèvements sanguins ou l'installation d'un cathéter intraveineux (55). Dans le cas de protocoles anesthésiques faisant appel à des agents administrés par voie IM, les tranquillisants peuvent alors être combinés aux anesthésiques généraux dans une même seringue, réduisant ainsi le nombre d'injections (12,45,55).

2.4.1 Les anticholinergiques

Les anticholinergiques bloquent l'action de l'acétylcholine sur l'axone post-ganglionnaire du système parasympathique. Cette action peut s'exercer en inhibant la libération d'acétylcholine ou en bloquant l'action de l'acétylcholine déjà libérée (41). Ces effets parasympatholytiques se traduisent par une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution des effets bradycardisants provoqués par une stimulation vagale, une bronchodilatation et une réduction de la production de larmes, des sécrétions salivaires et de la motilité gastro-intestinale (56). L'atropine et le glycopyrrolate font partie de ce groupe et représentent les substances anticholinergiques les plus utilisées en anesthésie vétérinaire (54).

En raison de la présence de l'enzyme atropine estérase chez certains lapins, les effets de même que la durée d'action de l'atropine sont très variables chez cette espèce (13,25,26). La plupart des auteurs suggèrent son utilisation à des doses relativement élevées et recommandent de répéter l'administration à des intervalles plus rapprochés que ceux recommandés chez le chien ou le chat (Tableau I). Aucune précision n'est cependant apportée quant à la durée de ces intervalles (5,11,16,41).

Le glycopyrrolate est un ammonium quaternaire qui ne traverse pas la barrière placentaire ni la barrière hémato-encéphalique (57,58,59). Contrairement à l'atropine, aucune activité d'hydrolyse du glycopyrrolate n'est rapportée chez le lapin (41,56). Par ailleurs, peu d'auteurs font mention de l'administration du glycopyrrolate comme anticholinergique chez le lapin (41,56). La dose recommandée est la même que celle utilisée chez le chien et le chat, soit 0,01 mg/kg (41,56) (Tableau I).

2.4.2 Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des tranquillisants mineurs (54,60). Elles sont des agonistes de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et de la glycine, deux neuromédiateurs inhibiteurs centraux et spinaux (54,60). Leur mode d'action s'effectue en potentialisant l'activité centrale inhibitrice de ces neurotransmetteurs par l'intermédiaire de leur action sur les récepteurs centraux aux

benzodiazépines (54,60). Les récepteurs centraux des benzodiazépines sont présents dans les neurones, en association avec le sous-type A de récepteurs au GABA, formant ainsi le complexe récepteur macromoléculaire GABA_A (64). Le complexe GABA_A possède aussi un site modulateur qui reconnaît les barbituriques (64). Le diazépam, le midazolam et le zolazépam sont les benzodiazépines les plus fréquemment utilisées en médecine vétérinaire (46,54,60).

Les benzodiazépines offrent l'avantage d'avoir peu d'effets sur le système cardio-respiratoire (46,54,60,61). Elles sont utilisées pour leurs effets sédatif, anxiolytique, anticonvulsivant et myorelaxant (41,54,60,61). Elles procurent de l'amnésie ce qui rend leur utilisation intéressante dans le cas d'interventions répétées dans un court laps de temps, chez un même animal (41,62).

Les benzodiazépines peuvent aussi être administrées comme stimulant de l'appétit chez le chat et possiblement chez tous les animaux (54,60). Il est cependant important de noter qu'elles ne possèdent aucun pouvoir analgésique et potentialisent les effets dépresseurs sur le système nerveux central (SNC) des autres agents anesthésiques, les opioïdes et les barbituriques en particulier (5,41,46,54,60,61). La potentialisation, par les benzodiazépines, des effets dépresseurs des barbituriques sur le SNC, serait reliée à la modulation allostérique positive engendrée par la fixation

des benzodiazépines sur le complexe GABA_A. La modulation allostérique faciliterait la fixation des barbituriques sur le complexe GABA_A, renforçant ainsi leurs effets sur le SNC (63,64).

Les benzodiazépines peuvent être administrées seules, à titre de tranquillisant mineur pour faciliter la contention ou en combinaison avec des anesthésiques généraux (55,63).

Le diazépam, une benzodiazépine largement utilisée, s'administre par voie orale (comprimés) ou par voie IV (61,64). La voie IM devrait être évitée car le diazépam est mal absorbé par cette voie (54,61). En effet, le diazépam est commercialisé sous la forme de Valium^{MD}, une solution liposoluble contenant 40% de propylène glycol (61). Le propylène glycol, un solvant, est à l'origine de la douleur et de l'absorption irrégulière lors de l'administration par voie IM de diazépam sous la forme de Valium^{MD} (46,54).

Le diazépam, comme les autres benzodiazépines, produit peu de dépression cardio-respiratoire (46,54,60). Il diminue la libération des catécholamines chez le chien et l'homme, ce qui favorise la stabilité du myocarde durant l'anesthésie (5). Cependant, des dysrythmies, de la bradycardie et de l'hypotension peuvent être observées lors d'injection IV rapide de diazépam, en raison de la présence du propylène glycol (5,41,46,54,60). Pour cette même raison, les injections IV de diazépam peuvent aussi

conduire à la formation de thrombo-phlébite (54,61). Le diazépam existe aussi sous forme d'une solution ne contenant pas de propylène glycol, le Diazémuls^{MD}. Le Diazémuls^{MD}, disponible au Canada, est cependant plus coûteux (54). Différentes doses de diazépam ont été proposées selon le niveau de sédation désiré (Tableau I) (46,55,64,65).

Le midazolam (Versed^{MD}), une benzodiazépine plus récente (1976) que le diazépam, possède des propriétés similaires au diazépam quoique cette benzodiazépine provoque à l'occasion de la dépression respiratoire, de l'apnée et de l'hypotension (16). Il est présenté dans un excipient hydrosoluble et peut donc être administré par voie IV ou IM (16,41,62,63). Le midazolam est miscible lorsque mélangé au sulfate d'atropine, au glycopyrrolate, au fentanyl et à la kétamine entre autres (66). Le début de son action survient plus rapidement et sa durée d'action est plus courte que le diazépam (54,60,63,67). Cette courte durée d'action s'explique par la présence, dans la structure du midazolam, d'un anneau imidazole lequel est rapidement oxydé par le foie. Contrairement aux thiobarbituriques, le midazolam n'a pas tendance à s'accumuler dans l'organisme suite à l'administration de doses répétées (66). Les effets sédatifs du midazolam sont deux fois plus puissants, aux mêmes posologies, que le diazépam chez le chien et trois à quatre fois plus puissants chez l'homme (6,54,62). En médecine humaine, cette benzodiazépine est parfois utilisée seule, comme agent d'induction de l'anesthésie ou comme

sédatif. Le midazolam est aussi employé en combinaison avec des opioïdes (68). Chez le chien et le chat, l'administration IV ou IM de midazolam seul ne permet pas d'induire l'anesthésie mais procure de la sédation (68). Des lapins ont été tranquilisés suite à l'administration de midazolam par voie intranasale (69).

Le midazolam est métabolisé au foie principalement par oxydation microsomique (66). La demi-vie d'élimination moyenne est de deux heures comparativement à trente heures pour le diazépam chez l'humain (66). La posologie recommandée varie selon les protocoles anesthésiques et les auteurs (Tableau I) (3,5,46, 67,70,71).

Le zolazépam est une benzodiazépine commercialisée, sous forme de lyophilisat, en combinaison avec la tilétamine (Telazol^{MD}). Le zolazépam fut évalué au départ pour ses propriétés anxiolytiques et anticonvulsivantes chez l'homme (72). Il possède des propriétés similaires à celles du midazolam (46,54). Les effets du zolazépam combiné à la tilétamine seront élaborés plus en détails dans la section portant sur les anesthésiques dissociatifs.

Les benzodiazépines possèdent un antagonisme, le flumazénil (Anexate^{MD}) qui inhibe leurs propriétés anxiolytiques, myorelaxantes et sédatives en se fixant de façon spécifique, compétitive et réversible, aux mêmes récepteurs du SNC (54,73). Le

flumazénil peut donc être utilisé dans le cas de surdosage suite à l'administration de benzodiazépines (60).

2.4.3 Les phénothiazines

Les phénothiazines sont qualifiées de tranquillisants majeurs ou de neuroleptiques (60). Elles agissent comme des antagonistes de la dopamine sur les récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques (54). Les effets des phénothiazines chez le lapin sont similaires à ceux rencontrés chez les autres animaux domestiques. Elles ne possèdent aucune propriété analgésique mais potentialisent les effets analgésiques des autres drogues (54,74,75).

Les phénothiazines sont des antagonistes des adrénorécepteurs α -2. Elles occasionnent une vasodilatation périphérique, par leur effet sympatholytique alpha, et centrale par leur action sur les centres vasomoteurs. La vasodilatation amène une hypotension plus ou moins marquée selon les composés (54,74,75). Pour cette raison, l'emploi des phénothiazines est déconseillé chez les lapins utilisés en recherche cardio-vasculaire (17).

Les phénothiazines possèdent l'avantage d'être antiarythmogènes et ont peu d'incidence sur le système respiratoire (57). Elles potentialisent cependant les effets dépresseurs cardio-vasculaire et respiratoire des opioïdes et des autres agents anesthésiques (54,74). Les phénothiazines abaissent le seuil

épileptogène et peuvent causer une excitation paradoxale lors de stimulation (54,74).

Les phénothiazines peuvent être utilisées seules pour tranquilliser un animal ou en combinaison avec des opioïdes ou des anesthésiques généraux comme la kétamine, afin de procurer de la relaxation musculaire (74,75,76,77).

Les phénothiazines les plus employées chez le lapin, sont l'acépromazine, la promazine, la proprionylpromazine et la chlorpromazine (5,11,41,55). Diverses posologies sont recommandées selon l'effet désiré, la combinaison avec d'autres agents et la voie d'administration (Tableau I) (11,55,75,78).

2.4.4 Les butyrophénones

Les butyrophénones font aussi partie de la catégorie des tranquillisants dits majeurs (54,60,61). Elles peuvent être associées à un analgésique central pour l'obtention de neuroleptanalgie (79). Elles possèdent une durée d'action plus longue que les phénothiazines mais leur mécanisme d'action et leurs effets sont similaires (57,60). Les principaux effets aduerses des butyrophénones sont la rigidité, les tremblements, la catalepsie d'origine extrapyramidale et la vasodilatation (54,55,60).

Les principales butyrophénones employées chez le lapin sont le dropéridol et la fluanisone lesquels sont utilisés en combinaison avec le fentanyl, un opioïde, pour la réalisation de neuroleptanalgie (5,55). L'utilisation des butyrophénones de même que leur posologie sont discutées plus en détail dans la section portant sur la neuroleptanalgie.

2.4.5 Les agonistes des adrénorécepteurs α -2

Les agonistes des adrénorécepteurs α -2 sont aussi appelés agonistes α -2 ou thiazides (54,80). Ils amènent une stimulation des adrénorécepteurs α -2 centraux laquelle provoque, par une inhibition présynaptique, une réduction de l'influx calcique et ainsi une diminution de la libération de la dopamine et de la noradrénaline (46,54,60). De plus, les agonistes des adrénorécepteurs α -2 présentent à la fois des actions centrales et périphériques par l'entremise de leur effet sur les différents sous-types d'adrénorécepteurs (62,80,81). Il en résulte une diminution du tonus sympathique central se traduisant par de la myorelaxation, de l'analgésie et de la sédation (46,75,80,82). L'effet sédatif est caractérisé par une diminution de l'anxiété, une diminution de la vigilance et de l'indifférence face à l'environnement (60). Il existe aussi des adrénorécepteurs α -2 postsynaptiques qui exercent une action semblable à celle des adrénorécepteurs α -1 aux mêmes sites (54).

Les agonistes des adrénorécepteurs α -2 possèdent les effets secondaires des sympathomimétiques alpha, notamment sur la musculature lisse des vaisseaux sanguins. Suite à leur administration, on observe dans un premier temps, une vasoconstriction périphérique qui provoque une augmentation transitoire de la résistance vasculaire périphérique et une diminution de la capacité veineuse. Il s'ensuit une stimulation vagale en réponse à cette hypertension transitoire qui est à l'origine d'une bradycardie et d'une vasodilatation par inhibition des centres vasomoteurs de la moelle allongée. Il peut apparaître une hypotension persistante et des arythmies cardiaques telles que des blocs atrio-ventriculaires (80,83). Le débit cardiaque peut être diminué jusqu'à 30%, principalement en raison de la bradycardie et de l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique (80,83). Il est recommandé de précéder l'administration des agonistes des adrénorécepteurs α -2 par celle d'un anticholinergique comme l'atropine ou le glycopyrrolate (80). Chez le chien, un certain nombre de mortalités inexplicables, suite à l'emploi de xylazine, pourraient être reliées à la sensibilisation du myocarde aux catécholamines circulantes (83). Cet effet indésirable également rencontré avec les thiobarbituriques, la kétamine et l'halothane, augmente les risques d'arythmies ventriculaires telles que les complexes ventriculaires prématurés. Le risque est d'autant plus élevé si l'halothane est utilisé comme agent anesthésique de maintien (84).

Cet effet serait relié à la stimulation des adrénorécepteurs α -1 et α -2 amenant un déséquilibre du système nerveux autonome (80).

Les agonistes des adrénorécepteurs α -2 causent une réduction marquée de la concentration alvéolaire minimale (CAM). La xylazine administrée à dose clinique provoque une dépression respiratoire d'origine centrale, caractérisée par une diminution de la fréquence respiratoire et du volume courant, donc du volume minute. Cet effet est associé à une légère baisse de la pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) et une augmentation de la pression partielle artérielle en gaz carbonique (PaCO_2). Il en résulte ainsi de l'acidose respiratoire reliée à la dépression respiratoire centrale laquelle peut aboutir à l'apnée (75,80,84). Les agonistes des adrénorécepteurs α -2 provoquent aussi une diminution de la motilité gastro-intestinale (83).

La clonidine fut un des premiers agonistes des récepteurs adrénergiques α -2 à être employé en médecine humaine pour le traitement de l'hypertension artérielle. La clonidine cause cependant de la somnolence et de la sédation ce qui rend son utilisation moins intéressante par rapport à d'autres antihypertenseurs (46,85). En médecine vétérinaire, ces composés sont utilisés pour la sédation préanesthésique et pour faciliter la contention. Les agonistes des adrénorécepteurs α -2 les plus utilisés en médecine vétérinaire sont la xylazine (Rompun^{MD}), la

médétomidine (Domitor^{MD}), la détomidine (Dormosédan^{MD}) et la romifidine (54,60,80,86). La xylazine et la médétomidine sont les deux molécules ayant fait l'objet d'études chez le lapin (87,88,89).

La xylazine fut synthétisée pour la première fois en Allemagne en 1962 (46,62,82). Chez le lapin, la xylazine est employée seule ou en combinaison avec des anesthésiques comme la kétamine (31,46,90). Elle peut être administrée par voie IV, SC ou IM, cette dernière étant la plus utilisée chez le lapin (40,46,74). Les effets cardio-respiratoires de la xylazine administrée par voie intrathécale ont aussi été évalués (81).

Chez le lapin comme chez les autres espèces animales, la xylazine provoque de la dépression cardio-vasculaire et respiratoire (35,62,74). Elle procure une analgésie de courte durée. L'analgésie viscérale est plus effective que l'analgésie somatique (62,80). L'analgésie somatique obtenue avec la xylazine est plus marquée au tronc, à la tête et au cou mais est d'un degré moindre aux des extrémités (17,80). La xylazine potentialise les effets des autres sédatifs, tranquillisants et anesthésiques généraux (5,82). Suite à l'administration de xylazine, certains lapins réagissent aux *stimuli* auditifs malgré l'absence de réaction aux *stimuli* douloureux (5,31,70).

On note de l'hyperglycémie suite à l'administration de xylazine. L'hyperglycémie est induite par l'action directe

(périphérique) de la xylazine sur le pancréas en inhibant la sécrétion d'insuline, sans toutefois affecter celle du glucagon (82,91). La xylazine n'est donc pas recommandée chez les animaux souffrant d'obstruction de l'urètre, en raison de la diurèse osmotique qui résulte de l'hyperglycémie (38,82).

La xylazine a l'avantage d'être hydrosoluble comme la kétamine, ce qui permet de les combiner dans une même seringue sans causer la formation d'un précipité (31). Elle est métabolisée au foie et éliminée dans l'urine et la bile (62,80). Différentes posologies sont recommandées pour l'utilisation chez le lapin de la xylazine seule ou en combinaison avec d'autres sédatifs ou anesthésiques généraux (Tableau I) (79,87).

La médétomidine est un agoniste des adrénorécepteurs α -2 développée plus récemment que la xylazine. La médétomidine n'est pas disponible actuellement au Canada. Elle est environ 100 fois plus analgésique et l'analgésie dure deux fois plus longtemps que celle de la xylazine (60). Elle agit aussi plus spécifiquement sur les adrénorécepteurs α -2, puisque ses effets α -2 seraient 1620 fois plus importants que ses effets α -1, comparativement à la xylazine dont le ratio α -2/ α -1 est de 160 (46,77,92). La médétomidine s'administre à différentes doses par voie IM ou IV (Tableau I) (46,86,88,89). L'intégration de la médétomidine à des combinaisons d'agents anesthésiques, comme la combinaison

kétamine-diazépam, permet l'obtention d'un niveau anesthésique suffisant pour procéder à des interventions orthopédiques (89).

Les agonistes des adrénorécepteurs α -2 ont l'avantage de posséder des antagonistes. On peut utiliser lors de surdosage, de bradycardie sévère, d'arrêts cardiaque et/ou respiratoire, la yohimbine (Yobine^{MD}) qui manque cependant de spécificité, la 4-aminopyridine et le doxapram (Dopram^{MD}) qui sont des stimulants non spécifiques du système nerveux central. Il est cependant préférable d'utiliser la tolazoline ou mieux l'atimépazole (Antisédan^{MD}) (92,93,94,96). L'atimépazole n'est pas disponible au Canada (80).

2.5 Les anesthésiques généraux

L'anesthésique général idéal devrait produire une perte de conscience, de l'analgésie, de la relaxation musculaire et une dépression cardio-respiratoire minimale. Il devrait aussi être réversible, d'administration facile et offrir une grande marge de sécurité (5,12,30). Les anesthésiques généraux se divisent en agents injectables et en agents volatils (93,95).

2.5.1 Les agents injectables

Les agents injectables sont de loin les plus utilisés chez le lapin, comparativement aux agents volatils (5,46,74). En effet,

les difficultés qu'amène l'intubation oro-trachéale chez le lapin, les coûts reliés à l'achat d'un appareil à anesthésie ainsi que les risques pour la santé que représentent les gaz anesthésiques en l'absence de systèmes d'évacuation, font en sorte que bien des chercheurs vont opter pour les agents injectables (5,46). Les anesthésiques injectables permettent une induction rapide, surtout lorsqu'ils sont administrés par voie IV. L'emploi d'agents injectables, les barbituriques en particulier, comporte néanmoins des risques non négligeables chez le lapin (14,31,48). Idéalement, leur utilisation devrait se restreindre aux interventions de courte durée et peu douloureuses ou pour l'induction de l'anesthésie, le maintien étant assuré avec un agent anesthésique volatil (41). Lorsque le recours aux volatils est inaccessible, une supplémentation en oxygène de l'animal, soit à l'aide d'un masque ou d'un tube oro-trachéal, est recommandée (5,41). Il est important de bien connaître les propriétés des anesthésiques injectables afin de minimiser les risques inhérents à leur utilisation chez le lapin et d'assurer l'analgésie nécessaire à la procédure à réaliser (31,35,74,75,89).

2.5.1.1 Les barbituriques

Les barbituriques, dérivés de l'acide barbiturique, sont classés comme des hypnotiques-sédatifs (95). Ils se divisent en deux catégories selon leur structure chimique: les oxybarbituriques de durée d'action ultra-courte à longue selon le

composé (barbital, phénobarbital, pentobarbital, sécobarbital, méthohexital) et les thiobarbituriques (thiamylal sodique, thiopental sodique, thialbarbital), ces composés étant de durée d'action ultra-courte (55,95).

Ces substances sont peu analgésiques et des épisodes d'hyperalgésie peuvent survenir lors de l'induction ou du réveil (16,41,95). Ils occasionnent une dépression respiratoire d'origine centrale, proportionnelle à la dose administrée, et dépriment la fonction circulatoire. Il en résulte de l'hypotension, des troubles du rythme cardiaque et une baisse de la contractilité du myocarde (57,93). De plus, les barbituriques sensibilisent le myocarde à l'action arythmogène des catécholamines et perturbent les mécanismes de la thermorégulation (18,93). Ils procurent cependant une bonne relaxation musculaire et sont des anticonvulsivants (93,95). Les barbituriques sont métabolisés principalement par le foie et sont éliminés dans l'urine (57,97). Ils peuvent entraîner une activation des enzymes hépatiques laquelle conduit ainsi à une augmentation du métabolisme hépatique. L'emploi des barbituriques n'est donc pas recommandé lors d'études pharmacologiques. L'activation des enzymes hépatiques est plus marquée avec les barbituriques à longue action et est dose dépendante (18,97).

Les barbituriques peuvent être administrés par voie IV ou IP, les injections SC pouvant mener à la nécrose des tissus

environnants (3,41). Les barbituriques utilisés chez le lapin sont le pentobarbital, le méthohexital, le thiopental, le thiamylal sodique et l'Inactin^{MD} ou EMTU (éthyl-(1-méthyl-propyl)malonyl-thio-urée). Le thiamylal sodique n'est plus disponible (3,5,34).

Le pentobarbital est un des barbituriques les plus utilisés chez le lapin de laboratoire (16,35,46). Il est classé parmi les barbituriques à courte durée d'action (34,46). Le pentobarbital procure une bonne sédation et une bonne relaxation musculaire (35,46). Il s'administre par voie IV ou IP (3,46). Il possède cependant des inconvénients majeurs, en particulier chez le lapin, ce dernier étant un des animaux de laboratoire les plus difficiles et les plus imprévisibles à anesthésier avec le pentobarbital (31,34). Les doses procurant un niveau d'anesthésie chirurgicale sont proches de la dose létale 50 (DL 50). La dépression cardio-respiratoire causée par le pentobarbital résulte souvent en un arrêt respiratoire ou même cardio-respiratoire (12,46).

Le pentobarbital subit une redistribution importante dans les graisses, ce qui entraîne une prolongation de ses effets durant plusieurs heures. Il en résulte un réveil lent et souvent agité (5,16,46). Les posologies utilisées et les effets obtenus varient considérablement selon les auteurs (Tableau I) (32,33,34,35,46).

Le thiopental sodique et le thiamylal sodique sont des barbituriques à durée d'action ultra-courte, utilisés pour

l'induction de l'anesthésie, le maintien de l'anesthésie devant être assuré par un autre agent comme un anesthésique volatil (93). Ils sont rapidement redistribués dans les graisses et possèdent des effets dépresseurs sur le système cardio-respiratoire, similaires aux autres barbituriques (3,5,34,46).

Le éthyl-(1-méthyl-propyl)malonyl-thio-urée (Inactin^{MD}) a été utilisé pour induire l'anesthésie de niveau chirurgical chez les rongeurs (3,5). Son utilisation chez le lapin s'est cependant traduite par de très courtes périodes d'anesthésie et par un taux de mortalité élevé (5,16,75). Ce produit est disponible en Europe.

Le développement de nouveaux protocoles anesthésiques offre une alternative à l'emploi des barbituriques ou permet néanmoins d'en réduire les doses requises, en combinant ces substances avec d'autres drogues dont les effets sont moins délétères (5,33,75).

2.5.1.2 Les agents dissociatifs

Les agents dissociatifs produisent une forme d'anesthésie totalement différente des autres classes d'anesthésiques, désignée sous le terme de catalepsie (46,98). La catalepsie se définit comme un état dans lequel il y a une rigidité malléable des membres, le sujet étant généralement insensible aux *stimuli* auditifs, visuels et légèrement douloureux (29). L'origine du terme dissociatif diffère selon les auteurs (93,99,100). Certains

l'attribuent à l'état d'indifférence ou de détachement ressenti chez l'homme ayant reçu de la kétamine (100), alors que d'autres la relie à une dissociation entre l'activité électrique du système limbique (activé) et celle du système thalamo-cortical (déprimé) (83,93,99).

Leur mode d'action, encore mal élucidé, fait appel à de nombreuses interactions avec les systèmes cholinergique, monoaminergique et possiblement les récepteurs opioïdes de type σ (sigma) (93,100,101). Ils agissent comme des antagonistes non compétitifs des acides aminés neuro-excitateurs, L et N-méthylaspartate qui jouent un rôle fondamental dans la transmission synaptique au niveau du SNC des mammifères (83,93). Aucun récepteur spécifique aux agents dissociatifs n'a encore été indentifié jusqu'à maintenant. Cependant, plusieurs évidences semblent confirmer l'existence de récepteurs à la phencyclidine (93,100).

La phencyclidine est la première molécule de cette famille utilisée en anesthésie (46,99,100). Son utilisation a été abandonnée à cause de ces effets hallucinogènes, de l'apparition d'accès maniaque en période post-opératoire chez l'homme et en raison de son emploi comme stupéfiant (46,102). De l'excitation et même des convulsions ont été rapportées chez un grand nombre d'animaux. La phencyclidine est peu analgésique (46,99,100,102).

La kétamine est un anesthésique de la même famille que la phencyclidine. La kétamine pourrait agir sur les mêmes récepteurs que la phencyclidine (102). Elle a été introduite en médecine humaine en 1965. En médecine vétérinaire, la kétamine a été introduite en 1970, comme agent anesthésique chez le chat (99,100).

La kétamine, par son action dépressive directe sur le myocarde, provoque une diminution de la contractilité du myocarde, tout en stimulant de façon parallèle le système sympathique (99,102,103). De cette stimulation sympathique découle une libération importante de catécholamines qui entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la résistance périphérique. L'ensemble de ces effets permet le maintien ou l'augmentation de la pression artérielle systémique de même que le maintien du débit cardiaque (93,99,100,104). Cette stimulation sympathique diminue les effets dépresseurs de la kétamine sur le myocarde (57,93,100,101).

La kétamine amène une dépression respiratoire, caractérisée par une respiration apneustique (99,100,101,104). Cette dernière se définit comme étant un schéma de respiration caractérisée par une inspiration prolongée, suivie par une très courte expiration (104,105). Il en découle parfois de l'hypercapnie accompagnée ou non d'hypoxémie (57,104). Cette dépression respiratoire peut être particulièrement marquée lors d'association de la kétamine avec

d'autres produits comme les benzodiazépines ou les agonistes des adrénorécepteurs α -2 (75,87).

La kétamine, comme les autres anesthésiques dissociatifs, est peu analgésique, l'analgésie viscérale étant moins efficace que l'analgésie somatique (89,95,97,106). Elle procure très peu de relaxation musculaire, les animaux se trouvant dans un état cataleptique (98,99,101). Le réflexe protecteur de retrait (toe pinch) de même que la réponse au pincement du bout de l'oreille (ear pinch) sont maintenus (100). Les réflexes cornéen et palpébral sont conservés et les yeux demeurent ouverts d'où la nécessité d'appliquer un onguent ophtalmique protecteur (98,99). Les réflexes pharyngé et laryngé sont aussi préservés, sans toutefois augmenter la susceptibilité au spasme laryngé. Cette affirmation est cependant contreversée (95,101).

L'administration de la kétamine amène fréquemment une augmentation de la production des sécrétions salivaires, lacrymales et trachéo-bronchiques qui peut être contrôlée par l'injection préalable d'un anticholinergique comme l'atropine ou le glycopyrrolate (101). La présence de l'enzyme atropinestérase chez certains lapins rend cependant l'administration de l'atropine inutile chez ces animaux (25,26). Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un anticholinergique. Les anticholinergiques peuvent amener un épaissement des sécrétions buccales pouvant conduire à l'obstruction du pharynx (11,16). Il

est donc essentiel de surveiller la cavité buccale de l'animal et de procéder à l'aspiration des sécrétions le cas échéant.

La kétamine est rapidement distribuée dans tout l'organisme, principalement dans le tissu adipeux, le foie, les poumons et le cerveau (83). La kétamine est métabolisée en partie au foie par N-déméthylation et hydroxylation. La kétamine inchangée et ses métabolites sont ensuite excrétées presque entièrement par les reins (54,93,95,107). La kétamine n'est donc pas recommandée chez les animaux souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (98).

La kétamine peut être administrée par voie IV lente ou IM, cette dernière provoquant de la douleur au site de l'injection en raison du pH acide de la solution (93,98). De plus, des cas d'automutilation, de dégénérescence des axones et de nécrose musculaire ont été rapportés chez le lapin et le hamster, suite à l'injection IM de combinaisons contenant de la kétamine comme les associations kétamine-xylazine et kétamine-acépromazine (40,108). Ce phénomène peut être en partie évité en diluant la solution de kétamine avec une solution physiologique avant de l'injecter par voie IM ou IP (41). L'administration de kétamine par voie intranasale, seule ou avec du midazolam ou de la xylazine, a aussi été évaluée. Cette étude a démontré que la voie intranasale permet l'administration efficace et sans douleur de kétamine, de midazolam et de xylazine (69). L'association kétamine-xylazine

administrée par cette voie, procure une plus grande analgésie que celle composée de kétamine-midazolam (69).

La kétamine est un des agents anesthésiques injectables les plus employés en médecine des animaux de laboratoire en raison de sa grande marge de sécurité, son ratio DL 50/DE 50 étant cinq fois inférieur à celui des barbituriques (100). Chez le lapin, l'administration IM de kétamine seule, à un dosage variant de 10 à 60 mg/kg, procure peu sédation et peu d'analgésie (108). Les posologies recommandées pour le lapin varient en fonction du type d'intervention à réaliser, du produit auquel la kétamine est combinée et la voie d'administration (Tableau I) (41,108,109). La plupart du temps, la kétamine est combinée avec des tranquillisants ou d'autres agents anesthésiques afin d'en améliorer les effets myorelaxants, sédatifs et analgésiques (3,5,41).

L'association kétamine-xylazine est une combinaison très employée chez le lapin et les autres animaux de laboratoire (5,18). Cette combinaison a été utilisée à des posologies variant de 35 à 50 mg/kg pour la kétamine et de 5 à 10 mg/kg pour la xylazine (Tableau I) (5,40,87,110). En administration IM, cette association procure, selon les posologies administrées et les individus, de 20 à 77 minutes d'anesthésie de niveau chirurgical variable. Cette combinaison provoque une légère diminution de la fréquence cardiaque et est accompagnée d'une baisse marquée de la

fréquence respiratoire ainsi que de la température corporelle. La pression artérielle moyenne (PAM) et la pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) sont diminuées, alors que la pression partielle artérielle en gaz carbonique (PaCO_2) est augmentée (5,75, 87,93,110).

L'association kétamine-xylazine peut aussi s'administrer par voie IV, aux doses de 10 et 3 mg/kg respectivement (Tableau I) (3). Elle procure environ 30 minutes d'anesthésie de niveau chirurgical, mais est associée à de la dépression cardio-respiratoire (3). Il est aussi possible d'administrer ces deux composés en perfusion IV. Les effets cardio-respiratoires de la kétamine associée à la xylazine en perfusion ont été évalués. La kétamine et la xylazine ont d'abord été administrées pour induire l'anesthésie, par voie IM, aux doses de 35 mg/kg et 5 mg/kg respectivement. Dix minutes plus tard, une perfusion de kétamine à 1 mg/minute/lapin et de xylazine à 0,1 mg/minute/lapin, a été administrée. La kétamine et la xylazine ont été diluées dans une solution à 0,9 % de chlorure de sodium. Chaque ml de solution de chlorure de sodium contenait 4 mg de kétamine et 0,4 mg de xylazine. Cette technique anesthésique procure jusqu'à quatre heures d'anesthésie non chirurgicale accompagnée de changements mineurs de la PaO_2 , de la PaCO_2 et d'une hypotension modérée. La fréquence cardiaque et la température sont demeurées stables (90).

L'association kétamine-xylozine a l'avantage de pouvoir être en partie antagonisée entre autres par la yohimbine (40). L'administration IV de 0,2 mg/kg de yohimbine réduit environ de moitié la durée de l'anesthésie et diminue partiellement la dépression cardio-respiratoire provoquée par la kétamine et la xylozine (94). L'utilisation de yohimbine est donc intéressante lors de surdosage ou lorsqu'en recherche, plusieurs anesthésies de courte durée dans une même journée sont nécessaires chez un animal (5). La capacité de la yohimbine à antagoniser les effets de la xylozine est attribuable principalement à l'action antagoniste de la yohimbine sur les adrénorécepteurs α -2 (94,111). Il a aussi été démontré que la yohimbine antagonise en partie les effets des barbituriques, de la kétamine, des benzodiazépines et possiblement de la chlorpromazine (94,96,100,112).

L'acépromazine administrée par voie IM à des doses variant de 0,75 à 1 mg/kg, peut être ajoutée à l'association kétamine-xylozine, ces dernières étant administrées aux doses de 35 à 40 mg/kg et 3 à 5 mg/kg respectivement (74,75,113). L'ajout d'acépromazine à cette association, permet de prolonger la durée de l'anesthésie d'environ 25% mais aggrave la bradycardie, l'hypotension, la bradypnée et l'hypothermie (74,75,113).

La kétamine (20-40 mg/kg,IM) peut aussi être combinée à l'acépromazine (1 mg/kg,IM). Le maintien de l'anesthésie peut être assuré par une seconde injection de kétamine (20 mg/kg,IM) ou par l'administration de méthoxyflurane, d'halothane ou d'isoflurane

(17,114). Par ailleurs, l'addition de butorphanol (0,2 mg/kg,IM) à l'association kétamine-xylazine (35 et 5 mg/kg,IM, respectivement) prolonge la durée de l'abolition des réflexes et occasionne une dépression respiratoire modérée selon la dose de butorphanol administrée (115).

La kétamine (30 mg/kg,IM) peut également être combinée au diazépam (5 mg/kg,IM) (108). Cette même association peut être administrée par voie IV aux posologies de 15 mg/kg pour la kétamine et 5 mg/kg pour le diazépam. Ces deux protocoles procurent une bonne sédation et une bonne myorelaxation, sans cependant fournir un niveau d'analgésie suffisant pour effectuer des interventions chirurgicales (108). Aucune mention n'est faite à propos de l'absorption du diazépam par voie IM dans cet article.

Des lapins ont été anesthésiés avec une combinaison contenant de la kétamine (20 mg/kg,SC), du diazépam (0,75-1,5 mg/kg,SC) et de la médétomidine (300 µg/kg,SC). Les auteurs rapportent avoir obtenu une analgésie complète et une bonne relaxation musculaire permettant des interventions orthopédiques. L'analyse des gaz sanguins a démontré une acidose respiratoire légère à modérée. Aucune évaluation des effets cardio-vasculaires n'a été faite. Les trois drogues ont été injectées par voie SC afin d'en réduire la vitesse d'absorption et de permettre une prolongation de l'effet anesthésique. Le degré d'absorption de la kétamine et du diazépam par voie SC n'y est pas discuté (89).

D'autres associations de tranquillisants avec la kétamine ont été étudiées chez le lapin. Les associations kétamine-hydrate de chloral et kétamine-EMTU (éthyl-(1-méthyl-propyl)malonyl-thio-urée) ont été évaluées (75). Cette étude a démontré que de ces deux protocoles procuraient un niveau d'anesthésie chirurgicale inconstant et de courte durée, tout en offrant une marge étroite de sécurité (75). Une anesthésie de niveau chirurgical a été obtenue par l'utilisation de kétamine (50 mg/kg,IM) avec de la guaïphénésine (200 mg/kg,IV)(33). Finalement, des lapins ont été anesthésiés avec du paralaldéhyde (0,5 ml/kg,IM) et de la kétamine (50 mg/kg,IM) (115). Cette association a fourni une anesthésie sécuritaire et de niveau chirurgical (Tableau I) (115).

A notre connaissance, aucune mention concernant les associations kétamine-midazolam et kétamine-midazolam-xylazine administrées par voie IV ou IM chez le lapin, n'existe à ce jour dans la littérature scientifique. Seule l'administration intranasale de kétamine et de midazolam est mentionnée (69).

La tilétamine est un autre anesthésique dissociatif. On la retrouve sur le marché exclusivement sous une forme combinée à une benzodiazépine, le zolazépam (Telazol^{MD} ou Zoléttil^{MD}). L'utilisation de cette association fut approuvée par la « Food and Drug Administration » des Etats-Unis (FDA) en 1982, à titre d'anesthésique chez le chien et le chat (100). L'emploi du

Telazol^{MD} n'est cependant pas autorisé au Canada. L'association se présente sous une forme lyophilisée procurant, une fois reconstituée avec 5 ml d'eau stérile, 50 mg de chacun des deux composants par ml de solution. Cette solution a le désavantage de n'être stable que durant quatre jours lorsqu'elle est conservée à la température ambiante ou quatorze jours si elle est réfrigérée (66).

Bien que son utilisation ne soit autorisée que par voie IM chez le chien et le chat, plusieurs études portant sur l'administration IM de Telazol^{MD} ont été réalisées chez d'autres espèces animales de même qu'avec les voies IV et IP (108,116,117,119,120).

Les propriétés de la tilétamine et du zolazépam ont, dans un premier temps, été investiguées séparément. Chacune des drogues a été évaluée au départ, pour son éventuelle utilisation chez l'homme et non pas dans le but de les associer. Aucune d'entre elles n'a cependant été retenue pour usage en anesthésie humaine (100).

La tilétamine possède des propriétés pharmacologiques similaires à celles de la kétamine (100,107). Ses effets anesthésiques sont cependant deux à trois fois plus puissants. Elle possède une durée d'action approximative d'une heure, soit environ trois fois la durée d'action de la kétamine (57,104,118).

En effet, l'administration de tilétamine (11 mg/kg,IM) provoque la perte du réflexe de redressement en deux à trois minutes après l'injection, l'abolition du réflexe de redressement durant environ 1 heure (98). En contre partie, l'abolition du réflexe de redressement apparaît en trois à cinq minutes après l'injection de kétamine (11-44 mg/kg,IM) et dure entre 20 à 45 minutes (98). Les études pharmacologiques ont démontré que la tilétamine provoque l'excitation du SNC chez le rat et la souris, ce qui n'est pas observé chez les autres espèces animales ayant fait l'objet d'études, comme le pigeon, le cobaye, le chien , le chat, le singe et le lapin, chez lesquels on constate plutôt une dépression du SNC (100). Cette différence entre les espèces pourrait découler du fait que la tilétamine, comme les autres agents dissociatifs, possède une action à la fois stimulante et déprimante sur le SNC en fonction du type de cellules nerveuses sur lequel elle agit, comparativement aux autres anesthésiques qui dépriment le SNC de façon générale (98,100). Selon l'espèce animale, il en résulte, soit un effet excitateur, soit un effet déprimeur, d'où les différentes réponses à la tilétamine et aux autres agents dissociatifs (100). Cette hypothèse nécessite cependant une étude plus approfondie sur le sujet (117).

Tout comme chez le cobaye, la tilétamine induit un état cataleptique chez le lapin mais l'analgésie de même que la myorelaxation sont insuffisantes pour pouvoir effectuer une chirurgie, même mineure (117). Malgré l'administration de doses de

tilétamine allant jusqu'à 100 mg/kg par voie IM, le lapin de même que le cobaye continuent de réagir aux *stimuli* douloureux contrairement à d'autres espèces comme le rat, le pigeon, le chat et les primates (31,117,119,121).

La tilétamine potentialise les effets des autres agents anesthésiques. En effet, un niveau d'anesthésie chirurgicale a été obtenu chez le lapin, en combinant la tilétamine (IM) à du chloralose (IV) ou du thiamylal sodique (IV) (119). De plus, aucune anesthésie locale n'a été obtenue suite à l'application d'une solution contenant 5% de tilétamine dans les yeux des lapins, contrairement à l'application d'une solution à 1% de phencyclidine. Aucune précision n'est faite sur la composition de la solution, mise à part la concentration en tilétamine et en phencyclidine (119).

Aucun effet chronotrope ou inotrope positif n'a été démontré, suite à l'administration de tilétamine dans le circuit coronaire de préparations de coeurs isolés de lapins. Au contraire, la tilétamine semble exercer un effet dépresseur direct sur le myocarde, se traduisant par une diminution de l'amplitude de contraction du coeur qui apparaît immédiatement après l'injection de tilétamine dans le circuit coronaire de la préparation (119). L'augmentation de la pression artérielle systémique et de la fréquence cardiaque, suite à l'injection de tilétamine chez

l'animal, seraient le résultat de l'influence des mécanismes centraux de régulation du système cardio-vasculaire (119).

Le zolazépam a été associé à la tilétamine pour en modifier l'aspect excitateur et compenser l'absence de relaxation musculaire (118,122). Le zolazépam appartient au groupe des benzodiazépines. Son ajout à la tilétamine permet d'obtenir une relaxation musculaire d'origine centrale et de prévenir l'apparition de crises convulsives pouvant survenir chez certaines espèces comme le chat, le chien et les primates suite à l'administration de tilétamine seule (119). Le zolazépam, au même titre que les autres benzodiazépines, ne possède pas de propriété analgésique (46). C'est pourquoi l'administration de la combinaison tilétamine-zolazépam (Telazol^{MD}) à des doses totales allant jusqu'à 64 mg/kg par voie IM chez le lapin, n'a pas permis d'obtenir un niveau d'analgésie permettant une intervention chirurgicale même mineure, l'ajout de zolazépam ne pouvant pallier à l'absence d'analgésie de la tilétamine chez cette espèce (107,117,121). De plus, l'utilisation de tilétamine-zolazépam chez d'autres espèces animales comme le rat, le furet, la gerbille, le chien, le chat et les primates, ne procure qu'un niveau d'analgésie suffisant pour des interventions mineures comme l'incision et la suture de la peau (107,123,124). Par ailleurs, la réponse au pincement du bout de l'oreille (ear pinch), les réflexes de retrait, palpébral et pharyngo-laryngé demeurent présents suite à l'administration de tilétamine-zolazépam

(116,123,125). La présence de ces réactions ne doit donc pas être confondue avec une profondeur d'anesthésie inadéquate (116). Le niveau d'anesthésie devrait être jugé inadéquat en présence de mouvements volontaires lors de *stimuli* nociceptifs, plutôt qu'en présence de réflexes (116).

La nécrose aiguë des tubules rénaux chez le lapin a été observée, suite à l'injection IM de 32 et 64 mg/kg de tilétamine-zolazépam (121). Les propriétés néphrotoxiques de la combinaison tilétamine-zolazépam furent par la suite investiguées dans une étude ultérieure (107). L'objectif de cette étude visait à établir lequel des deux composants était responsable de la néphrotoxicité chez le lapin et à quelle posologie. Il a alors été établi que la tilétamine est responsable des atteintes rénales chez le lapin suite à l'administration du Telazol^{MD}. L'étude a démontré qu'une dose de 7,5 mg/kg de tilétamine, administrée par voie IM, ne provoquait pas d'élévation des valeurs de l'urée ni de la créatinine sériques contrairement à une dose de 32 mg/kg. Les auteurs ont cependant noté la présence de légères lésions de néphrose à l'histopathologie chez trois des quatre lapins soumis à l'expérimentation. Ainsi, une dose unique de tilétamine se situant dans des valeurs près de 7,5 mg/kg, n'affecte pas de façon significative la fonction rénale. Cependant, l'administration répétée de faibles doses de cette association pourrait mener à l'accumulation de lésions rénales mineures, résultant en des dommages rénaux plus importants. Même de nos jours, la

pharmacocinétique de la tilétamine et du zolazépam chez le lapin n'est pas encore bien connue, de plus amples études dans le domaine étant nécessaires (107). Néanmoins, étant donnée que l'élimination de la kétamine et de ses métabolites s'effectue presque entièrement par les reins, il est raisonnable de penser que l'élimination de la tilétamine s'effectue de la même façon d'où sa néphrotoxicité chez le lapin (121).

L'association tilétamine-zolazépam, tout comme la tilétamine ou la kétamine employées seules, provoque une respiration de type apneustique (100,124,125). Le zolazépam semble cependant alléger le schéma apneustique de la respiration lequel est plus marqué lors de l'emploi de la tilétamine seule. Ainsi, l'acidose respiratoire qui souvent découle de ce type de respiration, est moins sévère avec l'administration de tilétamine-zolazépam qu'avec l'administration de tilétamine seule (117,121,125).

L'administration de tilétamine-zolazépam a peu d'effets sur le système cardio-vasculaire. La fréquence cardiaque peut diminuer ou augmenter initialement pour ensuite se stabiliser. Une augmentation significative de la pression artérielle n'est pas observée, comme c'est le cas avec la tilétamine seule ou la kétamine (41,117,121). Le zolazépam pourrait être responsable de l'atténuation de l'effet de stimulation cardio-vasculaire de la tilétamine (117).

Les posologies recommandées chez le lapin pour l'association tilétamine-zolazépam varient d'une dose totale de 10 à 20 mg/kg par voie IM (Tableau I) (5,117). L'association tilétamine-zolazépam peut aussi être administrée avec de la xylazine aux dosages respectifs de 15 mg/kg IM (dose totale) et 5 mg/kg IM (Tableau I) (5,46,125). Ce protocole offre une bonne relaxation musculaire, une analgésie de niveau chirurgical et une durée d'anesthésie d'environ 72 minutes (125). L'analgésie a été qualifiée comme étant de niveau chirurgical, en raison de l'absence de réaction suite à une traction exercée sur le péritoine. Ce protocole produit cependant une dépression respiratoire plus marquée qu'avec l'association tilétamine-zolazépam sans xylazine. L'addition de xylazine à cette association provoque de l'hypoxémie et de l'acidose respiratoire. De plus, de l'alcalose métabolique d'origine inexplicée a été notée et serait, selon certains auteurs, reliée à la xylazine (110,125). Une baisse plus marquée de la pression sanguine artérielle a été observée, comparativement aux résultats obtenus lors de l'administration de tilétamine-zolazépam sans xylazine (117,125). Ce protocole offre par contre l'avantage d'une bonne analgésie et d'une durée d'anesthésie plus longue que la combinaison kétamine-xylazine (125).

L'administration de tilétamine-zolazépam, par voie IM chez le hamster, produit un niveau variable d'anesthésie d'un sujet à l'autre et occasionne des lésions musculaires (108). L'injection

de tilétamine-zolazépam en combinaison avec la xylazine par voie IP (tilétamine-zolazépam: 30 mg/kg, xylazine: 10 mg/kg) chez cette espèce, a permis d'obtenir un niveau d'anesthésie suffisamment profond pour effectuer une néphrectomie (Tableau I) (108). Aucune lésion macroscopique des organes ni des muscles de la paroi abdominale n'a été observée. Seule une infiltration de cellules inflammatoires a été notée sur les préparations histopathologiques des muscles abdominaux (108).

Il n'existe aucun antagoniste spécifique à la combinaison tilétamine-zolazépam (122). Cependant, le doxapram diminue la dépression respiratoire provoquée par l'administration de tilétamine-zolazépam en stimulant la respiration et il amène un réveil plus rapide (122). Des études portant sur d'éventuels antagonistes ou sur des combinaisons de substances comme le doxapram et la tolazoline sont à envisager (122).

2.5.1.3 Les opioïdes et la neuroleptanalgie

Les opioïdes représentent un groupe de substances réputées pour être de puissants analgésiques (46,126). Ils exercent leur effet analgésique en agissant sur les centres nerveux de même que sur le circuit de conduction de la douleur par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, mu (μ) et kappa (κ) principalement (46,60). Ils ont l'avantage de posséder des antagonistes comme la naloxone (Narcan^{MD}) (46,127).

Selon les propriétés de chacun et l'espèce chez laquelle ils sont administrés, les opioïdes peuvent être employés comme préanesthésiques, seuls ou en combinaison avec des tranquillisants, comme agents d'induction ou à titre d'analgésiques post-opératoires (95).

Les principaux opioïdes utilisés chez le lapin sont la morphine, la mépéridine, la pentazocine, la nalbuphine, l'oxymorphone, le butorphanol, la buprénorphine et le fentanyl (5,79). La morphine, la mépéridine, la buprénorphine et le butorphanol, peuvent être administrés par voie orale, ce qui peut s'avérer intéressant pour le contrôle post-opératoire de la douleur (5,128).

Les opioïdes sont souvent utilisés en association avec d'autres substances dans le but de produire un type particulier d'anesthésie, la neuroleptanalgie (29,79). La neuroleptanalgie procure un état d'hypnose et d'analgésie, en recourant à l'association d'un neuroleptique ou tranquillisant majeur et d'un analgésique morphinomimétique (41,54).

Les drogues les plus fréquemment utilisées dans ce genre d'anesthésie sont le fentanyl associé au dropéridol ou à la fluanisone, deux butyrophénones (5). On retrouve ces drogues sous forme combinée commercialement, portant le nom d'Innovar-Vet^{MD} dans

le cas de l'association fentanyl-dropéridol et le nom d'Hypnorm^{MD} dans le cas du fentanyl associé à la fluanisone (79,127,129,130). Il faut préciser que l'association fentanyl-fluanisone n'est pas disponible en Amérique du Nord et que l'association fentanyl-dropéridol ne l'est plus depuis l'été 1996. L'association fentanyl-dropéridol est la plus utilisée chez les animaux de laboratoire (129,130). Administrée par voie IM ou IV, elle produit de la sédation et un niveau d'analgésie permettant une intervention chirurgicale telle la laparotomie, la castration, l'ovario-hystérectomie et l'entérotomie (129). L'administration de fentanyl-dropéridol est accompagnée de dépression respiratoire et de bradycardie (129,130).

La fluanisone associée au fentanyl amène une inhibition des réflexes et procure une excellente analgésie permettant de réaliser des interventions orthopédiques (127,131). Cependant, l'administration d'un relaxant musculaire est nécessaire afin de pallier au manque de relaxation musculaire. On note une dépression respiratoire caractérisée par une diminution de la respiration parfois même sévère (arrêt respiratoire) (79,127,131). L'administration de fentanyl-fluanisone provoque aussi de la bradycardie et de l'hypotension selon la posologie administrée (5,127,131). Cette association peut être combinée au midazolam ou au diazépam. Certains auteurs considèrent l'association de ces trois drogues comme le protocole IV de choix chez le lapin pour obtenir un niveau d'anesthésie chirurgicale, d'une durée de 20 à

40 minutes, celle-ci pouvant être prolongée par l'administration subséquente de doses additionnelles de fentanyl-fluanisone (3,67). Les posologies de même que les divers protocoles faisant appel à ces drogues sont inclus dans le tableau I. La xylazine et l'acépromazine ont aussi été associées au fentanyl dans le but de mettre au point des protocoles injectables permettant une anesthésie de niveau chirurgical (46).

2.5.1.4 Autres anesthésiques injectables

Plusieurs autres anesthésiques injectables ont été utilisés chez le lapin dans le passé. L'hydrate de chloral (IV), l' α -chloralose (IV), l'uréthane (IV) et le paraldéhyde (IM,IP) sont des anesthésiques de moins en moins utilisés de nos jours (5,115). L'importance des effets adverses observés ainsi que le fait qu'ils soient plutôt des hypnotiques que de véritables anesthésiques, ont amené bon nombre de vétérinaires et de chercheurs à délaisser leur utilisation au profit d'agents anesthésiques plus sécuritaires (5).

Le propofol (IV) produit une dépression cardio-respiratoire semblable à celle obtenue avec les barbituriques et est peu analgésique (5). Il est utile lorsqu'une anesthésie de courte durée est indiquée, pour faciliter la contention ou pour induire l'anesthésie (5,88).

L'étomidate est un hypnotique qui ne possède pas de propriété analgésique. Il est utilisé comme agent d'induction. Il ne cause pas de dépression cardio-vasculaire et la dépression respiratoire est faible (46).

L'alphaxolone-alphadolone, une combinaison d'anesthésiques stéroïdiens, produit un niveau léger à modéré d'anesthésie de courte durée chez le lapin. Cette combinaison peut provoquer une apnée et même un arrêt cardiaque, selon la dose administrée (5,132). Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée chez le lapin, comparativement à d'autres espèces (3,5,16).

La guaïphénésine ou guaïacol glycérol éther est un relaxant musculaire à action centrale (5,33). Elle doit être utilisée en combinaison avec d'autres substances car elle ne procure aucune analgésie (5). Sa combinaison avec la kétamine ou le pentobarbital permet de potentialiser les effets de ces anesthésiques et de procurer une meilleure relaxation musculaire (5,33).

2.5.2 Les agents volatils

L'emploi des agents volatils permet d'effectuer un ajustement minute par minute de la profondeur de l'anesthésie et d'arrêter à tout moment l'anesthésie (5).

Il est possible d'induire l'anesthésie directement avec un anesthésique volatil mais une telle procédure est souvent stressante pour l'animal, le lapin en particulier (5). En effet, l'induction de l'anesthésie avec un anesthésique volatil va très souvent provoquer de l'excitation, de la toux et de la vocalisation. De plus, certains lapins vont manifester de l'apnée transitoire, ce qui va entraîner de la tachypnée réflexe pouvant résulter en une induction très rapide et un niveau d'anesthésie devenant trop profond (5,133).

L'éther fut un des premiers anesthésiques volatils employé chez les animaux de laboratoire (5). L'éther possède plusieurs inconvénients dont ceux de fournir une induction et un réveil anesthésiques lents et d'être très irritant pour les voies respiratoires (16). Il est aussi inflammable et explosif (3,5,16,46). Le chloroforme est un autre volatil. Il est dépresseur cardio-respiratoire et toxique pour le foie et les reins (3). Quoiqu'ils soient encore utilisés de nos jours, l'éther et le chloroforme sont à proscrire en raison des inconvénients majeurs qu'ils représentent pour les animaux et pour le personnel. De plus, la venue d'autres anesthésiques volatils plus sûrs offre une alternative à l'utilisation de ces substances dangereuses (3,5,16,46).

Le méthoxyflurane est un agent volatil qui a été très employé chez le lapin (5). Il est très soluble dans le sang et les

graisses ce qui occasionne une induction et un réveil de l'anesthésie lents (78). Le méthoxyflurane a aussi un potentiel néphrotoxique (41,46,134).

L'halothane est un anesthésique volatil halogéné (41). Il sensibilise le myocarde aux catécholamines, ce qui est un désavantage important chez le lapin qui est un animal très nerveux (18,41,134). L'halothane est métabolisé à 20% par le foie. L'exposition répétée à l'halothane pourrait conduire à des dommages hépatiques chez le patient et le manipulateur (46,135). L'halothane n'est donc pas recommandé lors d'expérimentations chroniques, nécessitant des anesthésies répétées (46).

L'isoflurane est un autre anesthésique volatil halogéné, plus récent que l'halothane. Il possède une odeur forte et désagréable qui se traduit par une induction agitée lorsqu'il est utilisé sans tranquillisation (3,46,136). L'isoflurane cause moins de dépression pour le myocarde que l'halothane mais il amène de l'hypotension suite à la vasodilatation artérielle et veineuse qu'il occasionne (5,41,46). Sa solubilité est moindre que l'halothane dans le sang, permettant une induction et un réveil plus prompts (3). L'isoflurane a le désavantage de produire une dépression respiratoire plus marquée et d'avoir une incidence de tachycardie plus élevée par rapport à l'halothane (5,46). Malgré ces désavantages et son prix environ cinq fois supérieur à celui de

l'halothane, l'isoflurane demeure un anesthésique volatil très sécuritaire chez le lapin (5,41,46).

L'oxyde nitreux (N_2O) est un agent gazeux utilisé en anesthésie. Employé seul, l'oxyde nitreux ne permet pas un niveau d'anesthésie chirurgicale chez les animaux (3,46). Son utilisation en association avec des anesthésiques halogénés permet de diminuer la concentration alvéolaire minimale (CAM) de ces derniers (18,46). L'utilisation d'autres agents volatils comme l'enflurane ou le sévoflurane, encore sous investigation, a été décrite chez le lapin (46).

2.5.3 Autres procédures anesthésiques

L'anesthésie épidurale est de plus en plus populaire en médecine vétérinaire. Elle est utilisée chez les grands animaux, le cheval en particulier, le chien et le chat (136,137). L'anesthésie épidurale peut être utilisée afin d'obtenir de l'analgésie per et post-opératoire (136). Chez le lapin, l'administration de mépivacaïne par voie épidurale a permis la réalisation d'hystérotomies lors d'études portant sur les foetus sans en affecter ces derniers (138).

Certains auteurs mentionnent le recours à l'hypnose afin d'induire un état cataleptique près de la transe (139,140). Différentes techniques sont proposées dans la littérature et

consistent de façon générale, à retenir le lapin sur le dos en lui couvrant les yeux tout en lui frottant le ventre (138,139,140). La profondeur de la sédation obtenue est variable selon les auteurs (139,140,141). Le lapin « hypnotisé » démontre de l'hypotonie musculaire et ne manifeste pas de mouvement volontaire. L'animal ne répond pas aux *stimuli* d'une certaine intensité comme la contention, des injections SC, IM et IP (141). Selon certains auteurs, l'hypnose procure un niveau d'analgésie suffisant pour permettre l'incision de la peau sans pouvoir toutefois inciser les muscles de la paroi musculaire ou thoracique (141). L'administration concomitante d'un tranquillisant améliore de manière importante la profondeur de l'état de transe de même que sa durée (139). L'hypnose est une procédure intéressante, permettant de faciliter la contention tout en réduisant le stress infligé à l'animal, ce qui n'est pas à négliger chez le lapin (139,140,141).

2.6 Evaluation de la profondeur de l'anesthésie

L'évaluation de la profondeur de l'anesthésie requiert un certain degré d'habileté de la part de l'anesthésiste. L'éventail d'agents anesthésiques disponibles de nos jours rend l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie complexe. La détermination de la profondeur de l'anesthésie en la divisant en différents stades et niveaux, est maintenant d'une utilité limitée (142). L'anesthésiste doit maintenant tenir compte des différents effets

des agents anesthésiques sur les systèmes cardio-respiratoire et nerveux afin de mieux interpréter les observations lui permettant de déterminer la profondeur de l'anesthésie (142).

2.6.1 Evaluation du niveau d'analgésie

La perception de la douleur varie en fonction de la stimulation douloureuse d'une part, mais aussi en fonction de chaque individu d'autre part, la douleur étant une expérience subjective (143). Le degré de douleur perçue est difficile à déterminer et impossible à quantifier (128,144,145). En effet, alors que l'on peut mesurer la pression artérielle systémique, les fréquences cardiaque et respiratoire, l'intensité de la douleur ressentie ne peut être mesurée de manière à en obtenir une valeur numérique précise (128,144). Ce problème est d'autant plus complexe chez les animaux puisqu'ils ne perçoivent pas la douleur de la même manière que l'humain (128,145). La perception de la douleur par les animaux, est toutefois au centre d'une controverse (128,146).

Le but premier de l'anesthésie étant de supprimer la douleur, il est normal que l'on veuille évaluer le type et la qualité de l'analgésie que procure un agent anesthésique (16). L'analgésie peut être estimée selon la présence ou l'absence de réaction en réponse à un *stimulus* nociceptif (142,145,147). Il existe plusieurs façons de produire des *stimuli* nociceptifs. La plupart

sont simples à réaliser mais l'interprétation des réactions qu'ils engendrent est beaucoup plus complexe (144,145). Chez le lapin comme chez les autres animaux de laboratoire, l'évaluation de l'analgésie est souvent estimée par la réponse au pincement d'un espace interdigital ou au pincement de la base d'une griffe (toe pinch) d'un des membres pelviens (5,41,142). Une réponse positive à ce *stimulus* peut se manifester par le retrait du membre, le tremblement des muscles du membre pelvien, des mouvements aux autres membres ou à la tête de l'animal. L'animal peut aussi vocaliser (5,142). La validité d'une réponse positive au pincement d'un espace interdigital, en tant qu'évaluation de l'analgésie, est controversée (9,48,75,110,142). En effet, le pincement d'un espace interdigital déclenche un réflexe de retrait lequel, comme son nom l'indique, est une réaction réflexe dans la moelle épinière engendrant le retrait du membre sans participation des voies nerveuses supérieures impliquées dans le processus de perception de la douleur (149). Un réflexe de retrait positif n'est donc pas synonyme de perception de douleur de la part de l'animal anesthésié (75). Le réflexe de retrait peut cependant être accompagné d'une perception de la douleur (149). La présence de vocalisation ou de mouvements volontaires aux autres membres ou à la tête, doit accompagner le retrait du membre pelvien lors du pincement d'un doigt (41,142).

La réponse au pincement du bout de l'oreille (ear pinch) peut aussi aider à déterminer la profondeur de l'anesthésie chez

le lapin (5,17,142). La technique consiste à pincer le bout de l'oreille à l'aide d'une pince hémostatique et à noter si l'animal répond en secouant la tête. Chez le lapin et chez le cobaye, une profondeur d'anesthésie de niveau chirurgical est généralement atteinte lorsqu'il n'y a pas de réaction suite au pincement de l'oreille (16). Les agents dissociatifs ne suppriment pas le réflexe de retrait ni la réponse au pincement de l'oreille, contrairement à la plupart des agents anesthésiques (100). La présence de ces réactions, dans le cas d'anesthésie réalisée exclusivement avec des agents dissociatifs, n'est donc pas un indicateur d'une profondeur d'anesthésie inadéquate (100). Certains auteurs considèrent cependant qu'une réponse négative au pincement de l'oreille lors d'anesthésie réalisée sans agent dissociatif ou à l'aide d'un agent dissociatif associé à des tranquillisants, est le meilleur indicateur d'un niveau chirurgical d'anesthésie chez le lapin (35,110). Le niveau d'analgésie procuré par différents protocoles a aussi été évalué en pincant la peau du tronc avec des forceps (110). Ce test s'est avéré non valable étant donné que les lapins ne réagissaient pas à ce *stimulus* et ce même après être complètement réveillés de l'anesthésie. Par ailleurs, le pincement de la peau et des muscles sous-jacents de l'abdomen ou une incision cutanée ou musculaire peuvent être pratiqués afin d'estimer l'analgésie somatique fournie par des agents anesthésiques (123).

L'évaluation de l'analgésie viscérale a été estimée à l'aide d'un ballonnet inséré dans le rectum, le côlon ou le caecum (106,147,150). La procédure consiste à gonfler le ballon afin de créer une distention de l'intestin (106,147,150). Cette procédure a été employée dans le but d'évaluer l'analgésie viscérale que procure le butorphanol en administration IV chez le chien (47). L'effet analgésique du bromure de N-butylscopolammonium a été comparé à celui du tartrate de butorphanol dans des cas de coliques induites avec un ballon inséré dans le caecum de poneys (150). Ce modèle s'est avéré être efficace pour reproduire la douleur abdominale. L'évaluation de l'analgésie viscérale peut aussi être réalisée en notant la réaction de l'animal lors d'une courte incision de la peau et des muscles de l'abdomen, suivie d'une traction appliquée sur le péritoine ou lors de véritables interventions chirurgicales (5,123).

Le degré de douleur perçue par un animal sous anesthésie lors de stimulations nociceptives, peut aussi être estimé par la mesure du cortisol et de l'adrénaline plasmatiques (151,152). En effet, les impulsions nerveuses provenant du site d'une intervention chirurgicale activent l'hypothalamus afin d'engendrer une réaction de stress, en réponse à la douleur (151,152). Il s'ensuit entre autres, une libération d'adrénaline, de noradrénaline et de cortisol (144,151,152). Des études réalisées chez l'être humain et les animaux de laboratoire ont démontré que la réaction de stress induite par une intervention chirurgicale peut être abolie soit

par une anesthésie locale du site chirurgical, soit par une anesthésie générale (151,152). La comparaison du taux plasmatique d'adrénaline, de noradrénaline et de cortisol avant et après un *stimulus* nociceptif peut donc permettre une estimation du niveau d'analgésie fourni par un protocole anesthésique (151).

2.6.2 Evaluation des réflexes oculaires et de la relaxation musculaire

Chez le lapin, le réflexe pupillaire et la position du globe oculaire dans l'orbite durant une anesthésie sont inconstants et ne peuvent donc pas servir à déterminer la profondeur de l'anesthésie (16,44). Le déclenchement du réflexe cornéen et du réflexe palpébral est très variable selon les espèces animales et les agents anesthésiques utilisés (16,75). Chez le lapin, le réflexe cornéen est en général maintenu lors d'un niveau modéré d'anesthésie et sera aboli lorsque l'anesthésie atteint un niveau plus profond, voire trop profond (5,16,41,44). Quant au réflexe palpébral, celui-ci est généralement présent lorsqu'un niveau d'anesthésie chirurgicale est atteint et sera aboli seulement en présence d'un niveau d'anesthésie très profond, et même dangereux (16,35,44,142). La plupart des agents anesthésiques abolissent les réflexes cornéen et palpébral à l'exception des agents dissociatifs avec lesquels ces réflexes sont préservés (98,99,100). On ne peut donc tenir compte de ces réflexes pour

l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie produite par un agent dissociatif (98,100,153).

Le degré de relaxation musculaire présent au cours d'une anesthésie est un autre critère à considérer dans l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie. Son évaluation consiste à déterminer le tonus musculaire présent à l'ouverture de la bouche et à l'extension des membres thoraciques et pelviens (35,41,110). Les agents dissociatifs ne procurant aucune relaxation musculaire, le degré de myorelaxation est de peu d'utilité dans l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie produite par ces agents sauf s'ils sont associés à d'autres agents procurant de la relaxation musculaire (98,100).

2.6.3 Evaluation des paramètres cardio-respiratoires

En raison de sa sensibilité aux agents anesthésiques, la surveillance (monitoring) des paramètres cardio-respiratoires chez le lapin est d'une importance primordiale (11). La plupart des agents anesthésiques causent une dépression du système cardio-respiratoire proportionnelle à la dose d'agents administrés (142,154). Selon les agents anesthésiques utilisés, les effets dépresseurs sur le système cardio-respiratoire et sur la température corporelle seront variables (142).

La fréquence et le rythme cardiaque peuvent être déterminés par la palpation du pouls de l'artère fémorale ou de l'artère auriculaire moyenne, par auscultation avec un stéthoscope traditionnel ou en ayant recours au stéthoscope oesophagien (11, 44,154). L'ECG peut aussi être employé avec les dérivations I, II et III (44). L'électrocardiographe utilisé doit cependant pouvoir mesurer une fréquence cardiaque supérieure à 200 B/min (16). La pression sanguine artérielle peut être estimée en vérifiant l'intensité du pouls de même que le temps de remplissage capillaire (12,41,142). La pression artérielle systolique peut être mesurée à l'aide d'un appareil d'ultrasonographie « Doppler » (142,154). La sonde du « Doppler » peut être appliquée sur l'artère auriculaire moyenne chez le lapin ou sur l'artère métatarsienne ou digitale (11,16). Les pressions artérielles systolique et diastolique peuvent être mesurées de manière plus invasive, à l'aide d'un cathéter artériel raccordé à un transducteur de pression lequel est relié à un oscilloscope. Le cathéter peut être inséré chirurgicalement dans l'artère fémorale ou l'artère carotide commune (33,35,74,87). Le cathéter peut aussi être inséré dans l'artère auriculaire moyenne chez le lapin (6,90,113).

La présence de bradycardie peut indiquer un niveau d'anesthésie trop profond alors qu'on observera une augmentation de la fréquence cardiaque lorsque le niveau d'anesthésie est trop léger ou lorsque l'animal ressent de la douleur (154). Cependant,

chez le lapin et les rongeurs, une bradycardie marquée peut être observée lorsqu'un *stimulus* nociceptif est perçu (41). En général, la perception de la douleur provoquera une élévation de la pression artérielle quoiqu'une baisse de la pression artérielle peut aussi survenir (145,148). L'hypotension peut être causée entre autres, par une hypovolémie occasionnée par une hémorragie, une vasodilatation périphérique ou une diminution du débit cardiaque causées par les agents anesthésiques (154).

La couleur des muqueuses et de l'iris chez les lapins albinos, apporte des éléments concernant les fonctions circulatoire et respiratoire (154). La pâleur des muqueuses et de l'iris représentent une hypoperfusion périphérique ou de l'anémie alors qu'une couleur bleue traduit une cyanose, le rose étant la couleur normale (41,44,154).

L'examen des mouvements de la paroi thoracique ou du ballon réservoir du circuit anesthésique lors d'anesthésie volatile, permet de déterminer la fréquence, le rythme et le type respiratoire et d'estimer le volume courant (41,44,142,154). Le recours au stéthoscope traditionnel ou oesophagien permet de surveiller l'activité respiratoire (44,154). Des appareils plus ou moins sophistiqués et dispendieux permettent d'évaluer la fonction respiratoire telle l'oxymétrie pulsée qui calcule la saturation de l'hémoglobine en oxygène, la capnométrie et la capnographie qui mesurent le CO₂ contenu dans les gaz inspirés et expirés (5,154).

Lorsque l'anesthésie atteint un niveau chirurgical, la respiration devient plus lente et plus profonde comparativement à ce qui est observé chez le lapin éveillé (12,16,44). Ces observations ne sont pas retrouvées lors d'anesthésie produite avec des agents dissociatifs où on notera une respiration de type apneustique (99,100,104). Une réponse transitoire à un *stimulus* nociceptif, généralement une augmentation de la fréquence respiratoire, démontre un niveau léger d'anesthésie (16,145,154). A l'opposé, lorsque l'anesthésie atteint un niveau trop profond, on observe une diminution du volume courant et une bradypnée pouvant conduire à l'apnée (16,44,154).

L'analyse des gaz sanguins artériels permet de déterminer l'équilibre acido-basique (pH) et les composantes respiratoire (PaCO_2) et métabolique (HCO_3^-) et le degré d'oxygénation du sang (PaO_2). L'analyse des gaz sanguins artériels mesure l'efficacité des échanges gazeux respiratoires (154). Chez le lapin, le sang artériel peut être facilement prélevé de l'artère auriculaire moyenne (11,90).

Le lapin est sujet à l'hypothermie en raison du ratio surface corporelle/poids corporel élevé chez cet animal (44). L'hypothermie augmentant les risques de complications durant l'anesthésie et prolongeant le réveil, la température corporelle du lapin doit être surveillée constamment au cours d'une

anesthésie (44). La température corporelle peut être mesurée à l'aide d'un thermomètre à mercure introduit dans le rectum ou à l'aide d'une sonde thermique insérée dans l'oesophage ou le rectum du lapin (41,142).

2.6.4 Evaluation de l'activité nerveuse

Durant l'anesthésie, la surveillance de l'activité nerveuse se limite bien souvent à la présence ou à l'absence des réflexes moteurs. Alors que l'ECG informe de l'activité électrique du coeur, l'électroencéphalogramme (EEG) fait part de l'activité électrique du cerveau (155,156,157). En fonction des variations de l'activité cérébrale, l'EEG fournit un tracé composé de différents types d'ondes (157). Lors de l'état d'éveil, on remarque des ondes de haute fréquence mais de faible amplitude alors que dans le cas d'un animal anesthésié, on observe une diminution de la fréquence accompagnée d'une augmentation de l'amplitude des ondes cérébrales (168). Ainsi lorsqu'un animal anesthésié est soumis à un *stimulus* nociceptif et qu'il y a perception de ce *stimulus*, une augmentation de l'activité cérébrale se traduisant par une modification du type d'ondes enregistrées, sera notée (4). L'EEG est donc un outil permettant de déterminer le niveau d'analgésie que procure un agent anesthésique (4,155,156). Il offre l'avantage d'être non invasif et peut même être effectué sur des animaux non anesthésiés à titre de comparaison. L'EEG nécessite l'utilisation

d'un appareillage sophistiqué de même qu'une interprétation complexe, non accessibles à tous les chercheurs (5).

L'évaluation de l'analgésie lors de l'anesthésie est très complexe. Les modifications des paramètres cardio-respiratoires, la présence de réflexes moteurs, de mouvements volontaires et d'une bonne relaxation musculaire doivent être évalués conjointement et interprétés en fonction des anesthésiques administrés. L'analyse d'un de ces paramètres pris individuellement peut mener à une fausse évaluation du niveau d'analgésie et de ce fait, à une mauvaise estimation de la profondeur de l'anesthésie (5). L'EEG permet une évaluation plus précise de la douleur ressentie, en informant sur les effets de la douleur sur l'activité cérébrale, une mesure directe de l'intensité de la douleur perçue n'étant pas encore disponible (157).

Tableau I: Dosage et voies d'administration des principaux tranquillisants et agents anesthésiques employés chez le lapin.

Produits	Dose (mg/kg)	Voies		Références
		d'administration ^a		
Anticholinergiques				
Atropine	0,1-0,5	SC, IM		3,11
Glycopyrolate	0,01	SC, IM		41,56
Sédatifs et tranquillisants				
Diazépam	5-10	IM, IP		46,65
	1-2	IV		3,46
Midazolam	2-5	IM, IP		3,46,,71,67
	0,5-1	IV		35,70
Acepromazine	0,75-1	IM		3,78
Chlorpromazine	1-10	IM		11
Xylazine	3-6	IM		87,79
Médétomidine	0,25-0,3	SC, IM		88,89
Agents dissociatifs				
Kétamine	10-60	IM		3,108
	11,22	IV		109
Kétamine-diazépam	10-15	IV		3,108
	0,2-0,5	IV		41

Tableau I (suite): Dosage et voies d'administration des principaux tranquillisants et agents anesthésiques employés chez le lapin.

Produits	Doses(mg/kg)	Voies	
		d'administration ^a	Références
Anesthésiques			
Kétamine-xylazine	35-50(K)	IM	5,40,87,110
	5-10(K)	IM	5,40,87,110
	10-25(K)	IV	3,35
	3-5(K)	IV	3,35
Kétamine-xylazine- acépromazine	35-40	IM	5,74,75,113
	3-5	IM	5,74,75,113
	0,75-1	IM	5,74,75,113
Kétamine-xylazine- butorphanol	35	IM	115
	5	IM	115
	0.2	IM	115
Kétamine- acepromazine	20-40	IM	114
	1	IM	114
Tilétamine-zolazepam	10-20	IM	5,117
Tilétamine- zolazepam-xylazine	15	IM	46,125
	5	IM	46,125

Tableau I (suite): Dosage et voies d'administration des principaux tranquillisants et agents anesthésiques employés chez le lapin.

Produits	Doses(mg/kg)	Voies		Références
		d'administration ^a		
Barbituriques				
Pentobarbital	10-60	IV		32,34
Thiopental	15-30	IV		3,34
Neuroleptanalgie				
Fentanyl-dropéridol	0,22ml/kg	IM		5,129
Fentanyl-fluanisone	0,3ml/kg	IM		5,127
Fentanyl-fluanisone- midazolam	0,3ml/kg	IM		67
	2	IM		67

^a IM : intramusculaire, IV : intraveineux, SC : sous-cutané, IP : intrapéritonéal.

CHAPITRE DEUXIEME

ARTICLE

3.0 Évaluation de quatre protocoles d'anesthésie chez le lapin de Nouvelle-Zélande.

Josée Dupras DMV, Diane Blais DMV, Sophie Cuvelliez DMV,
Pascal Vachon DMV, PhD.

Josée Dupras, DMV, Étudiante à la maîtrise, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe (Québec) Canada J2S 7C6.

Diane Blais, DMV, Professeure titulaire, Département de sciences cliniques, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe (Québec) Canada J2S 7C6.

Sophie Cuvelliez, DMV, IPSAV, MS, Professeure agrégée, Département de sciences cliniques, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe (Québec) Canada J2S 7C6.

Pascal Vachon, DMV, PhD, Centre de Recherche L.C. Simard, 2099 Alexandre de Sève, Montréal (Québec) H2L 4M1.

Correspondance: Diane Blais, département de sciences cliniques, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe (Québec) Canada J2S 7C6.

Article présenté pour publication à la Revue Canadienne de Recherche Vétérinaire.

Ce projet a été réalisé grâce à la contribution financière du Fonds du Centenaire de la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal et de la Fondation canadienne de santé animale et de la compagnie Ayerst.

RESUME

Le lapin est considéré comme une des espèces animales les plus difficiles à anesthésier (1,2). L'administration de kétamine associée à l'acépromazine, au diazépam ou à la xylazine, a fait l'objet de nombreuses publications (3,4,5). Par contre, l'emploi du midazolam chez le lapin, n'est que très peu mentionné (6,7). Une mauvaise analgésie et des effets néphrotoxiques reliés à l'administration de la combinaison tilétamine-zolazépam chez le lapin sont rapportés dans la littérature (8,9).

Cette étude a pour but d'évaluer chez le lapin les effets cardio-respiratoires et la profondeur de l'anesthésie obtenue suite à l'administration par voie IM de quatre protocoles anesthésiques: le protocole KM: kétamine (30 mg/kg)-midazolam (0,2 mg/kg), le protocole KMX: kétamine (30 mg/kg)-midazolam (0,2 mg/kg)-xylazine (3 mg/kg), le protocole TZ: tilétamine-zolazépam (20 mg/kg) et le protocole TZX: tilétamine-zolazépam (20 mg/kg)-xylazine (3 mg/kg).

Les combinaisons KM et TZ ont produit un niveau d'anesthésie peu profond et n'ont eu que peu d'effets sur le système cardio-respiratoire. A l'opposé, les combinaisons KMX et TZX sont associées à un niveau d'anesthésie plus profond et une dépression cardio-respiratoire.

ABSTRACT

The rabbit is considered as one the most difficult animal to anesthetize (1,2). Ketamine associated with acepromazine, diazepam or xylazine has been the object of several publications (3,4,5). On the other hand, the use of midazolam in the rabbit is rarely mentioned (6,7). Poor analgesia and nephrotoxicity associated with the administration of a tiletamine-zolazepam combination in the rabbit have been reported (8,9).

The purpose of this study was to evaluate, in the rabbit, the cardiorespiratory effects and the depth of the anesthesia after IM administration of four anesthetic protocols: KM: ketamine (30 mg/kg)-midazolam (0,2 mg/kg), KMX : ketamine (30 mg/kg)-midazolam (0,2 mg/kg)-xylazine (3 mg/kg), TZ: tiletamine-zolazepam (20 mg/kg) and TZX : tiletamine-zolazepam (20 mg/kg)-xylazine (3 mg/kg).

KM and TZ combinations produced a light plane of anesthesia and had few effects on the cardiorespiratory system. Administration of either KMX or TZX were associated with a deeper anesthetic level but cardiorespiratory depression.

INTRODUCTION

Chaque année, près de 550 000 lapins sont utilisés dans les universités et les laboratoires d'Amérique du Nord (10). Les procédures réalisées sur ces animaux sont des plus diverses, allant de la simple ponction veineuse aux chirurgies expérimentales des plus complexes (10,11). Le bien-être des animaux de laboratoire fait maintenant partie des préoccupations des chercheurs et des organismes subventionnaires. Ainsi, des protocoles anesthésiques efficaces et sécuritaires sont devenus essentiels, l'emploi d'anesthésiques inadéquats pouvant nuire au bien-être des animaux et altérer de manière significative les résultats d'un projet de recherche (12).

Le lapin est considéré comme une des espèces les plus difficiles à anesthésier (1,2). Il est susceptible aux arrêts respiratoires lors de l'obtention d'un niveau d'anesthésie permettant une intervention chirurgicale (7,13). De plus, l'intubation oro-trachéale est très difficile chez cette espèce (7,14). De fait, peu de protocoles anesthésiques efficaces et sécuritaires sont décrits dans la littérature (3). L'emploi des pentobarbituriques, largement utilisés pour l'anesthésie des animaux de laboratoire, n'est pas recommandé chez le lapin, en raison de leurs effets variables d'un animal à l'autre, pour une dose donnée (3,14,15,16).

La kétamine associée à la xylazine, à l'acépromazine ou au diazépam, est largement employée en anesthésie des lapins (3,4,5). La kétamine, un agent dissociatif, procure un état de sédation et de catalepsie accompagné d'une analgésie superficielle et d'une myorelaxation de mauvaise qualité (17,18). L'addition de xylazine, un agoniste des adrénorécepteurs α -2, permet d'améliorer les faibles effets analgésiques et myorelaxants de la kétamine. La xylazine a cependant des effets dépresseurs sur le système cardiovasculaire et aggrave la dépression respiratoire causée par la kétamine (2,18,19,20). Le diazépam, une benzodiazépine, a peu d'effets sur le système cardio-respiratoire mais ne possède aucune propriété analgésique (21,22). Cette benzodiazépine a le désavantage de ne pas être hydrosoluble, d'où sa faible absorption par voie IM (21,22). Le midazolam, une benzodiazépine de synthèse plus récente, possède des propriétés similaires au diazépam. L'effet sédatif du midazolam par rapport au diazépam aux mêmes posologies, est deux fois plus grand chez le chien et trois à quatre fois chez l'homme (22,23,24). En raison de son excipient hydrosoluble, le midazolam est mieux absorbé par voie IM que le diazépam (25,26). La littérature fait peu mention de l'administration du midazolam chez le lapin. Quelques publications rapportent l'emploi du midazolam chez le lapin, par voie IM associé soit au propofol et à la médétomidine, soit à la combinaison fentanyl-fluanisone (23,24). L'administration du midazolam par voie intra-

nasale, employé seul ou en association avec la kétamine est aussi mentionnée (27).

La combinaison tilétamine-zolazépam, approuvée en injection IM aux Etats-Unis et en Europe chez le chien et le chat, a fait l'objet de plusieurs études chez le lapin (9,28,29). Comme la kétamine, la tilétamine est un anesthésique dissociatif, que l'on retrouve dans le commerce sous une forme combinée à part égale au zolazépam, chaque ml de solution reconstituée contenant 50 mg de tilétamine et 50 mg de zolazépam (30). La tilétamine possède des propriétés pharmacologiques similaires à la kétamine mais sa durée d'action est deux à trois fois plus longue (9,17). Le zolazépam, une autre benzodiazépine de synthèse, possède des propriétés similaires à celles du midazolam (14,21). Son ajout à la tilétamine permet d'obtenir de la relaxation musculaire sans toutefois procurer de l'analgésie (14,31). Des effets néphrotoxiques et peu d'analgésie sont rapportés suite à l'administration de la combinaison tilétamine-zolazépam chez le lapin. Les doses administrées par voie IM étaient de 32 et 64 mg/kg respectivement (9,30).

L'objectif premier de cette étude était de comparer, chez le lapin, les effets sur les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire ainsi que la profondeur de l'anesthésie obtenue, suite à l'administration des associations tilétamine-zolazépam (Telazol^{MD} 100 mg/ml, Fort Dodge, Fort Dodge, Iowa), tilétamine-

zolazéпам avec xylazine (Rompun^{MD} 20mg/ml, Miles Canada Inc., Etobicoke, Ont., Canada), kétamine (Rogarsetic^{MD} 100 mg/ml, Rogar/STB Inc., London, Ont., Canada) combinée au midazolam (Versed^{MD} 5 mg/ml, Roche, Mississauga, Ont., Canada) ainsi que kétamine associée au midazolam et à la xylazine.

Le deuxième objectif était d'établir, suite aux résultats obtenus, un ou des protocoles anesthésiques d'utilisation sécuritaire et offrant un niveau d'anesthésie permettant une chirurgie.

Notre hypothèse était que l'addition de xylazine aux protocoles contenant soit la combinaison kétamine-midazolam, soit la combinaison tilétamine-zolazéпам, potentialise et prolonge les effets anesthésiques sans provoquer d'effet systémique indésirable.

MATERIEL ET METHODE

ANIMAUX

L'étude a été réalisée chez 10 lapins de Nouvelle-Zélande (*Oryctolagus cuniculus*) adultes issus d'une colonie SPF (Charles River, St-Constant, Qué., Canada), dont le poids corporel variait entre 3,5 et 4,3 kg. Les lapins étaient logés individuellement, dans des cages d'acier inoxydable munies d'un fond en treillis d'acier inoxydable. Ils étaient gardés à l'intérieur des locaux de l'animalerie où la température était de 20°C ± 1°C. Les lapins étaient nourris avec une diète commerciale de granulés pour lapins

(Moulée à lapins 16%, Co-op., Ste-Rosalie, Qué., Canada) et avaient accès à de l'eau à volonté.

Un examen physique a été effectué à l'arrivée des animaux ainsi que des analyses hématologiques et biochimiques sanguines, afin de s'assurer de leur bon état de santé. Une acclimation minimale de trois semaines a été allouée aux lapins avant le début de l'étude.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Le protocole expérimental a été évalué et approuvé par le comité de déontologie de la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal, conformément aux exigences du Conseil Canadien de Protection des Animaux. Les protocoles anesthésiques étudiés et les posologies administrées sont: le protocole KM contenant de la kétamine (K) à 30 mg/kg et du midazolam (M) à 0,2 mg/kg, le protocole KMX composé de kétamine à 30 mg/kg associée au midazolam à 0,2 mg/kg et à la xylazine (X) à 3 mg/kg, le protocole TZ contenant la combinaison tilétamine-zolazépam (TZ) à 20 mg/kg, et le protocole TZX composé de tilétamine-zolazépam à 20 mg/kg combinés à la xylazine à 3 mg/kg (Tableau I). Les posologies employées ont été déterminées selon les informations prélevées dans la littérature et d'après les résultats d'études préliminaires. Les drogues de chacun des protocoles anesthésiques ont été combinées dans une même seringue et injectées par voie IM dans les muscles lombaires. Chaque lapin a reçu de façon aléatoire

et à notre insu (à l'aveugle), chacun des quatre protocoles étudiés à un intervalle minimal de 10 jours entre chaque séance expérimentale. Les seringues contenant les drogues de chacun des quatre protocoles, ont été préparées par une même technicienne.

Les lapins n'ont pas reçu d'injection d'atropine à titre de prémédication, en raison de sa durée d'action et de ses effets variables chez cette espèce (32,33).

Les lapins ont été soumis à un jeûne 12 heures avant chaque séance expérimentale. Le jour de l'expérimentation, un examen physique et un prélèvement sanguin pour analyses hématologiques et biochimiques ont été effectués dans le but de vérifier l'état de santé des lapins. Chaque lapin a été par la suite maintenu dans une boîte à contention pour lapin, afin de permettre l'installation de l'instrumentation nécessaire à l'étude, sans aucune sédation. Une fois l'animal contentonné et calme, un cathéter 24 G de 1,9 cm de longueur (Insyte-W, Becton-Dickinson, Sandy, Utah) a été inséré dans l'artère auriculaire moyenne et raccordé à un transducteur de pression (Uniflow disposable Transducer Holder Model 59-UH4, Baxter, Irvine, Calif.). Ce dernier était positionné à la hauteur du coeur de l'animal. Le transducteur était relié à un oscilloscope (Datascopie 2000, Baxter, Irvine, Calif.) pour l'enregistrement continu de la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM). Une surveillance continue de la fréquence cardiaque (FC) ainsi que l'enregistrement du tracé de l'électrocardiogramme (ECG) ont été effectués par

l'entremise de l'oscilloscope. Une fois l'instrumentation mise en place, le lapin a été retiré de la boîte à contention puis enroulé délicatement dans une couverture et laissé seul durant 15 minutes (t-15) afin de lui permettre de se calmer. Les lapins sont demeurés enveloppés dans une couverture tout le long de l'expérimentation afin de réduire la baisse de température corporelle. Toute manifestation de douleur suite à l'injection des anesthésiques a été notée. Un onguent ophtalmique protecteur (Duratears, Alcon, Mississauga, Ont., Canada) a été appliqué sur les yeux des animaux dès le début de l'anesthésie.

La fréquence respiratoire (FR) a été évaluée par observation visuelle et la température corporelle (TC) estimée par la mesure de la température rectale à l'aide d'un thermomètre à mercure (Almedic, Montréal, Qué., Canada). Des échantillons de 0,3 ml de sang artériel ont été prélevés du cathéter artériel dans des seringues héparinées, pour l'analyse des gaz sanguins (PaO_2 , PaCO_2), des ions HCO_3^- et du pH aux temps t-15, t10, t20, t30, t60, t90 et jusqu'au temps maximal de t120 minutes. Le relevé des paramètres cessait dès que le lapin relevait la tête. Le sang a été conservé dans de la glace pilée jusqu'au moment de l'analyse à l'aide d'un analyseur de gaz sanguins (ABL, Radiometer, Copenhagen, Danemark). Cette analyse a eu lieu dans les deux heures suivant le prélèvement.

L'estimation de la profondeur de l'anesthésie a été réalisée par l'évaluation du retrait du membre pelvien (RM), des réflexes

palpébral (RP) et cornéen (RC) ainsi que par le degré de relaxation musculaire. L'évaluation des réflexes palpébral et cornéen consistait à toucher, à l'aide d'un écouvillon, le centre de la paupière supérieure et le centre de la cornée respectivement, afin de noter la présence (+) ou l'absence (-) d'un clignement de l'oeil. La présence du retrait du membre pelvien (toe pinch) a été vérifiée (+ ou -) par l'application à la base d'une griffe, d'une pince hémostatique de type Halsted-Mosquito droite de 12,5 cm (Almedic, Montréal, Qué., Canada). La griffe pincée était toujours celle du troisième doigt du membre pelvien droit. La durée maximale du pincement n'excédait pas 5 secondes advenant l'absence de réaction lors du pincement. La présence (+) ou l'absence (-) de mouvement d'autres parties du corps ou de vocalisation, ont aussi été notées. Dans cette étude, la présence de vocalisation ou de tout mouvement, réflexe ou volontaire, a été considérée comme un niveau peu profond d'anesthésie.

Le degré de relaxation musculaire a été estimé de façon subjective, d'après le tonus musculaire présent aux membres thoracique et pelvien droits ainsi qu'à l'ouverture de la bouche de l'animal. La relaxation musculaire a été considérée comme bonne en l'absence de résistance lors de l'application d'une traction sur les membres et lors de l'ouverture de la bouche. Les procédures dans le but d'évaluer le retrait du membre (RM), les réflexes RC et RP ainsi que la relaxation musculaire ont été

effectuées par le même opérateur, lequel avait standardisé ces procédures lors d'études préliminaires.

Le début de l'anesthésie a été déterminé par le temps T1. Le temps T1 correspond à l'intervalle de temps écoulé entre t0 (moment de l'administration de l'injection) et le moment où l'animal ne pouvait plus se maintenir en position sternale.

Le temps T2 correspond à l'intervalle de temps entre T1 et le retour à la position sternale. Le temps T2 représente la durée de l'anesthésie.

Les paramètres cardio-respiratoires (FC, PAS, PAD, PAM, FR), la température (TC) de même que l'évaluation des réflexes RC, RP et RM, ont été relevés aux temps: t-15 minutes, t0, t5, t10, t15, t20, t30, t45, t60, t90 et jusqu'à un maximum de t120 minutes après l'injection. Le relevé des paramètres cessait dès que l'animal commençait à lever la tête. Les paramètres au temps t0 ont été relevés juste avant l'injection des protocoles anesthésiques. Les paramètres cardio-respiratoires ont été notés juste avant l'évaluation des réflexes, afin de ne pas modifier ces paramètres. Les effets de ces manipulations sur les paramètres cardio-respiratoires n'ont pas été évalués. Les observations recueillies concernant les effets des protocoles sur RC, RP et sur RM ont été compilées sous forme d'intervalle de temps pendant lesquels ces réflexes étaient supprimés.

ANALYSE STATISTIQUE

Les paramètres représentant le temps d'induction T1 (temps écoulé entre t0 et la perte du maintien sternal), la durée de l'anesthésie T2 (temps écoulé entre T1 et le retour à la position sternale), la durée de perte du retrait du membre RM et de perte des réflexes RC, RP (à partir de t0), ont été analysés selon une analyse de survie afin de déterminer une courbe de survie pour chacun des paramètres. Ces courbes ont été comparées à l'aide du test de Breslow afin d'établir les différences pour chacun des protocoles (34). Une probabilité inférieure à 0,05 ($p < 0,05$) a été considérée comme significative.

Les paramètres cardio-respiratoires ont été exploités selon une méthode d'analyse de variance à mesures répétées (ANOVA), afin de comparer les quatre protocoles. Les tests post-hocs (tests réalisés à la suite des analyses principales) ont été analysés en répétant l'analyse de variance à mesures répétées pour chacune des comparaisons paires. Une probabilité inférieure à 0,05 ($p < 0,05$) a été considérée comme significative pour l'analyse principale et pour les tests post-hocs.

RESULTATS

Le temps d'induction (T1) n'est pas différent pour les quatre protocoles étudiés ($p = 0,28$). En ce qui concerne la durée de l'anesthésie représentée par le temps T2 (Fig. 1, Tableau II), le

protocole TZX a une durée d'anesthésie plus longue que les protocoles KM ($p < 0,0001$), KMX ($p = 0,0303$) et TZ ($p = 0,0028$). Le protocole KM a une durée d'anesthésie plus courte que les protocoles KMX ($p = 0,0002$), TZ ($p = 0,0446$) et TZX ($p < 0,0001$). Seuls les protocoles KMX et TZ sont similaires ($p = 0,0646$).

La durée de suppression des réflexes RC, RP et RM des protocoles KM et TZ est plus courte comparativement aux protocoles KMX et TZX ($p \leq 0,0023$). Les protocoles KM et TZ n'ont supprimé à aucun moment RC (Fig. 2), RP (Fig. 3) et RM (Fig. 4) contrairement aux protocoles KMX et TZX. La durée de suppression de RM, RC et RP obtenue avec le protocole KMX est plus courte ($p \leq 0,0154$) que le protocole TZX (Tableau II). Durant l'étude du protocole KM, tous les lapins ont démontré des mouvements des membres autres que celui pincé, lors de l'évaluation de RM, alors que seulement deux lapins ont manifesté de tels mouvements avec le protocole TZ. Ces mouvements ont été interprétés comme étant des mouvements volontaires. Les protocoles KM et TZ n'ont fourni que très peu de relaxation musculaire contrairement aux protocoles KMX et TZX. En effet, les protocoles KMX et TZX ont amené une bonne relaxation musculaire chez tous les lapins, à l'exception d'un seul avec le protocole KMX.

La fréquence cardiaque (FC) (Fig. 5) des lapins est différente au cours du temps pour chacun des quatre protocoles. La FC obtenue avec le protocole KM, est plus élevée par rapport aux protocoles KMX ($p < 0,001$), TZ ($p = 0,0033$) et TZX ($p < 0,0001$).

La FC a augmentée suite à l'injection du protocole KM, pour se maintenir, tout au long de l'anesthésie, dans des valeurs supérieures par rapport à la valeur de base au temps t_0 . La FC enregistrée avec le protocole TZ est plus élevée que celle des protocoles KMX ($p = 0,0399$) et TZX ($p = 0,0057$). Tout comme avec le protocole KM, la FC a augmentée suite à l'injection et s'est maintenue plus élevée, durant l'anesthésie, par rapport à la valeur à t_0 . Cette augmentation est cependant moins marquée pour le protocole TZ que pour le protocole KM. Les protocoles KMX et TZX n'ont pas affecté différemment la FC ($p = 0,82$).

Les valeurs de pression artérielle systolique (PAS), moyenne (PAM) et diastolique (PAD) sont différentes selon les protocoles (Fig. 6). La PAS, la PAM et la PAD ne sont pas demeurées stables dans le temps pour chacun des quatre protocoles ($p < 0,0001$). En effet, une baisse de PAS, de PAM et de PAD a été enregistrée au cours du temps pour tous les protocoles. Cette baisse est cependant plus marquée pour les protocoles KMX et TZX.

La fréquence respiratoire (FR) a été difficile à déterminer au temps t_{-15} et t_0 en raison de la respiration rapide et de faible amplitude que présentaient les lapins avant l'anesthésie. Durant l'anesthésie avec chacun des protocoles, les lapins ont démontré une respiration caractérisée par une inspiration soutenue suivie d'une courte expiration, rendant la mesure de la FR difficile à déterminer. Les résultats obtenus pour la FR n'ont donc pas été analysés en raison de leur manque de précision.

Les valeurs de la PaCO_2 (Fig. 7) ne sont pas demeurées stables

au cours du temps pour chacun des quatre protocoles ($p < 0,0001$). Les valeurs de PaCO_2 des protocoles KM et TZ sont différents des protocoles KMX et TZX ($p < 0,04$), les protocoles KM et TZ, KMX et TZX sont similaires entre eux. En effet, les valeurs de PaCO_2 pour les protocoles KM et TZ, KMX et TZX ont légèrement augmentées jusqu'à t30, pour ensuite diminuer vers les valeurs de base. Cependant, une augmentation plus marquée de la PaCO_2 , a été observée pour les protocoles KMX et TZX. La PaCO_2 du protocole TZ à t-15, est plus élevée, comparativement autres protocoles.

Une baisse du pH sanguin au cours du temps ($p < 0,0001$) est notée pour chacun des protocoles. Cependant le pH sanguin ne varie pas entre les protocoles ($p = 0,08$). En effet, le pH sanguin diminue au cours de l'anesthésie pour augmenter en période de réveil pour tous les protocoles.

La PaO_2 (Fig. 8) n'est pas demeurée stable au cours du temps et a fluctué différemment selon les protocoles. Les protocoles KM et TZ, KMX et TZX se sont comportés de façon similaire. La PaO_2 des protocoles KM et TZ a diminué jusqu'à t10, pour augmenter par la suite et atteindre des valeurs de PaO_2 près de celles à t0. Quant aux protocoles KMX et TZX, une baisse importante de la PaO_2 s'est produite par rapport aux valeurs de base. Comme pour les protocoles KM et TZ, la PaO_2 des protocoles KMX et TZX a diminué, mais de manière plus marquée, jusqu'à t10 pour ensuite augmenter plus progressivement.

Les valeurs des ions HCO_3^- (Fig. 9) sont différentes au cours du temps ($p < 0,0001$) pour tous les protocoles. Les protocoles KM

et TZ sont différents des protocoles KMX et TZX ($p < 0,04$). Les valeurs des ions HCO_3^- des protocoles KM et TZ ont légèrement augmentées comparativement aux protocoles KMX et TZX où l'on a constaté une augmentation plus marquée des ions HCO_3^- .

La température corporelle (TC) varie au cours du temps pour tous les protocoles anesthésiques ($p < 0,0001$). Chaque protocole amène une baisse graduelle de la température corporelle dans le temps ($p = 0,87$).

DISCUSSION

Les mouvements provoqués par le pincement d'une griffe peuvent être induits par le réflexe de retrait sans qu'il y ait de perception de la douleur. Dans ce cas, seul le membre pincé se fléchit sans aucune autre réaction de la part de l'animal. Le pincement de la griffe peut aussi être accompagné d'une perception de la douleur. La perception de la douleur peut se manifester entre autres, par des mouvements des autres membres ou de la tête. La présence de vocalisation de même que des variations de la fréquence cardiaque, de la fréquence et de l'amplitude respiratoire peuvent aussi être notées.

Les protocoles KM et TZ ont produit un niveau peu profond d'anesthésie, en raison de la présence de mouvements lors du pincement de la griffe et de la présence des réflexes cornéen et palpébral. Cette constatation est en accord avec les faibles

propriétés analgésiques des agents dissociatifs et des benzodiazépines (21, 22). La présence des réflexes cornéen et de retrait n'est cependant pas un indicateur absolu d'un niveau peu profond d'anesthésie, ces réflexes n'étant pas abolis par les agents dissociatifs contrairement aux autres agents anesthésiques comme les barbituriques et les agents volatils (35,36). Ces deux protocoles n'ont fourni que très peu de relaxation musculaire et ont une courte durée d'action. La présence de mouvements lors de l'évaluation du retrait du membre, la myorelaxation de mauvaise qualité et la durée d'action relativement courte, font en sorte que l'utilisation de ces protocoles est plutôt indiquée pour la contention des lapins lors d'interventions non douloureuses et de courte durée.

Quant aux protocoles KMX et TZX, l'addition de la xylazine à la combinaison kétamine-midazolam et à la combinaison tilétamine-zolazépam a fourni un niveau plus profond d'anesthésie et une meilleure relaxation musculaire (19). De plus, l'addition de xylazine a aboli les réflexes cornéen (RC), palpébral (RP) et de retrait du membre (RM), lesquels étaient maintenus lors de l'administration des protocoles KM et TZ. La xylazine a aussi permis de prolonger la durée de l'anesthésie dans le cas des protocoles KMX et TZX. Le protocole TZX a la durée d'anesthésie la plus longue en raison de la présence de la xylazine d'une part et de la tilétamine d'autre part, cette dernière ayant une durée d'action environ trois fois plus longue que la kétamine (22,37).

L'augmentation de la FC obtenue avec les protocoles KM et TZ

par rapport aux valeurs de base à t₀, peut être attribuée à la stimulation sympathique occasionnée par l'administration de kétamine et de tilétamine et en raison des effets peu dépresseurs du midazolam et du zolazépam sur le système cardio-vasculaire (20,21,22). Cette augmentation de la FC peut être aussi reliée au fait que les lapins n'étaient que dans un niveau très superficiel d'anesthésie (38). La FC s'est maintenue dans des valeurs proches des limites physiologiques de cette espèce (200-300 B/min) lors de l'étude de ces deux protocoles (39). Les protocoles KMX et TZX ont provoqué une baisse de la FC légèrement sous les limites physiologiques. Cette baisse marquée de la FC est associée aux effets dépresseurs de la xylazine sur le système cardio-vasculaire (15,16).

Les pressions artérielles PAS, PAM et PAD ont peu diminué lors de l'administration des protocoles KM et TZ, en raison des effets peu dépresseurs sur le système cardio-vasculaire, des drogues contenues dans ces deux protocoles (3,23,31). La présence de la xylazine dans les protocoles KMX et TZX provoque une dépression du système cardio-vasculaire qui se traduit par une baisse de la FC et par une diminution des pressions artérielles PAS, PAM et PAD. Cette constatation est en accord avec les données contenues dans la littérature (7,14,15,35). Lors de l'étude des protocoles KMX et TZX, la PAS, la PAM et la PAD ont atteint des valeurs sous les normales physiologiques rapportées chez l'espèce (PAS: 90-130, PAM: 80-110 et PAD: 80-90 mmHg) (19).

L'augmentation de la PaCO_2 dans le cas des protocoles KMX et TZX, est attribuable aux effets dépresseurs sur le système respiratoire de la xylazine associée à la kétamine ou à la combinaison tilétamine-zolazépam (7,20,21,22). Ainsi, l'absence de xylazine dans les protocoles KM et TZ se traduit par une augmentation peu marquée de la PaCO_2 , par rapport aux valeurs de base. Ceci confirme les effets dépresseurs que possède la xylazine sur le système respiratoire. Les mesures de la PaCO_2 sont cependant demeurées dans les limites physiologiques (20-46 mmHg) pour tous les protocoles à l'exception du protocole TZX où l'on note une légère hypercapnie à t30. Chacun des protocoles démontre une augmentation de la PaCO_2 par rapport aux valeurs de base suivie d'un retour vers ces valeurs. Le retour vers les valeurs normales peut en partie être attribué à la réponse du système respiratoire suite à l'augmentation de la PaCO_2 , une augmentation de PaCO_2 provoquant une augmentation de la FR. La plupart des agents anesthésiques produisent cependant une dépression du centre de la respiration. Il en découle ainsi une réponse moins efficace. Les difficultés rencontrées lors de l'évaluation de la FR ne nous permettent pas de le vérifier. Le pH sanguin a diminué par rapport aux valeurs de base mais est demeuré dans les normales physiologiques de l'espèce (7,2-7,5). La baisse du pH peut être reliée à l'augmentation de la PaCO_2 . L'augmentation des valeurs des ions HCO_3^- est attribuable à la réponse de l'organisme suite à la diminution des valeurs du pH sanguin.

Les effets dépresseurs sur le système respiratoire se manifeste aussi par une baisse marquée de la PaO_2 sous les limites physiologiques (91-97 mmHg) avec les protocoles KMX et TZX. Cette baisse marquée de la PaO_2 s'est traduite chez les lapins, par la cyanose des muqueuses buccale, oculaire et de l'iris. Les difficultés rencontrées lors de l'évaluation de la FR ne nous permettent pas de déterminer l'effet des drogues composant les protocoles KMX et TZX sur la FR. On peut cependant supposer que l'administration de la xylazine avec la kétamine ou la combinaison tilétamine-zolazépam, résulte en une diminution de la ventilation alvéolaire ou en une mauvaise concordance de la ventilation et de la perfusion pulmonaire. L'évaluation d'autres paramètres, comme le volume courant ainsi que les pressions pulmonaires artérielle et veineuse serait à faire, afin de préciser la nature de cette dépression respiratoire (16).

Chaque protocole a amené une diminution de la température corporelle en raison des perturbations occasionnées sur la thermorégulation par les drogues utilisées (2,3).

CONCLUSION

Peu de modifications des paramètres cardio-respiratoires ont été observées avec les combinaisons kétamine-midazolam et tilétamine-zolazépam. Ces protocoles sont aussi peu analgésiques et ont une courte durée d'action. Leur utilisation devrait donc être réservée dans le but de contentionner un animal afin de

réaliser des procédures de courte durée et non douloureuses.

L'emploi des combinaisons kétamine-midazolam-xylazine et tilétamine-zolazépam-xylazine est indiqué dans le cas d'interventions nécessitant un niveau plus profond d'anesthésie étant donnée l'absence de réponse observée lors de l'évaluation des réflexes RC, RP et RM. Leur utilisation est aussi indiquée dans le cas d'intervention de plus longue durée. Ces combinaisons provoquent cependant une dépression cardio-respiratoire associée à la présence de xylazine dans ces protocoles.

En conclusion, l'addition de xylazine aux combinaisons kétamine-midazolam et tilétamine-zolazépam, augmente la profondeur de l'anesthésie ainsi que la relaxation musculaire. Ces résultats ont été validés par une étude menée simultanément à ce projet et portant sur l'évaluation de l'analgésie à l'aide de l'EEG (40). La xylazine permet aussi de prolonger la durée de l'anesthésie. Cependant, l'administration d'atropine, en dépit du fait que certains lapins possèdent de l'atropinestérase, ou du glycopyrrolate peut être indiquée afin de pallier aux effets bradycardisants de la xylazine. Une supplémentation en oxygène est aussi recommandée dans le but de réduire l'hypoxémie associée à l'utilisation de la xylazine.

Tableau I: Protocoles anesthésiques utilisés dans l'étude et leur dose respective.

Produits	Doses (mg/kg)
KM	30-0,2
KMX	30-0,2-3
TZ	20
TZX	20-3

KM: kétamine-midazolam, KMX: kétamine-midazolam-xylazine,

TZ: tilétamine-zolazépan, TZX: tilétamine-zolazépan-xylazine.

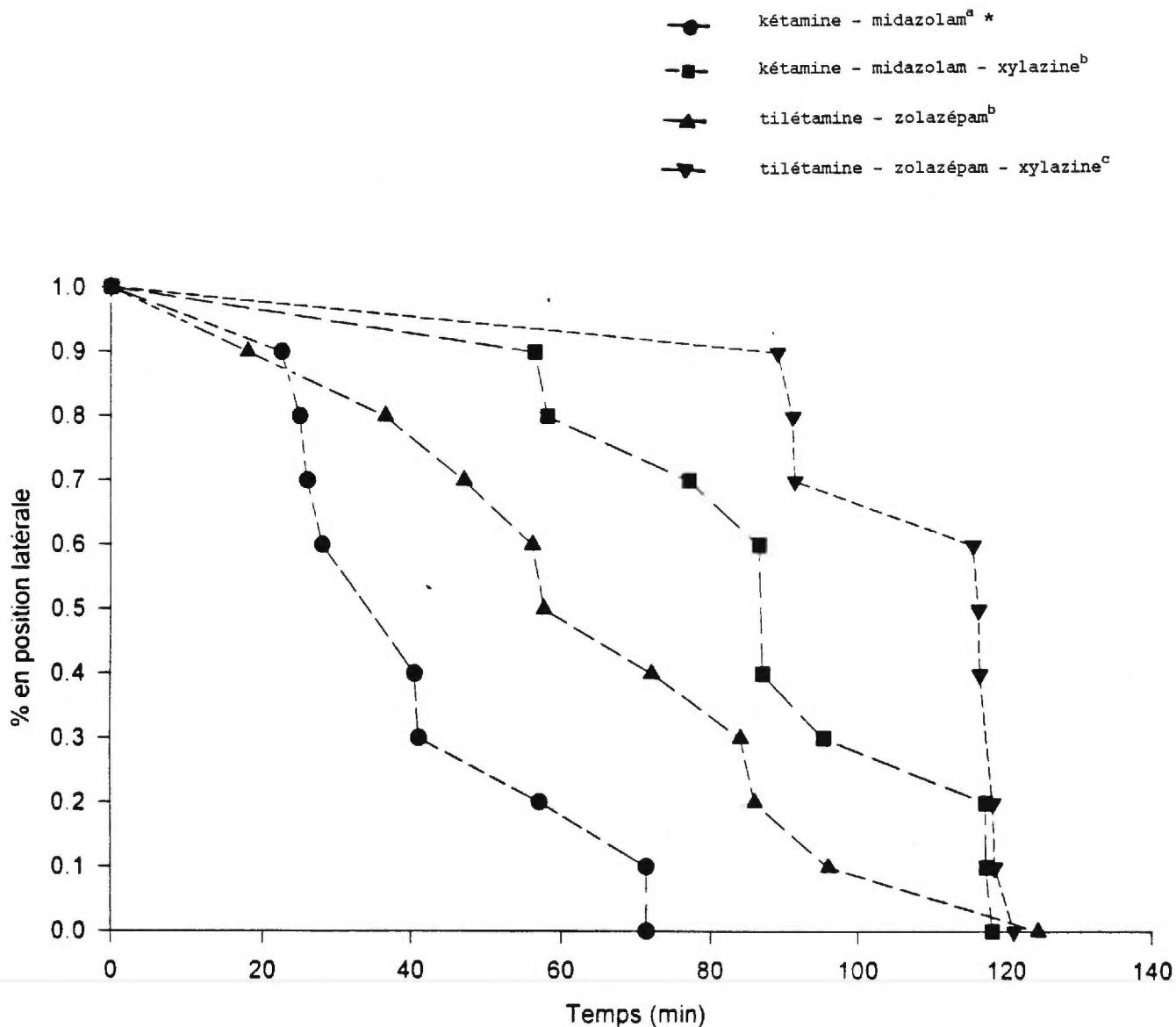
Tableau II: Durée moyenne \pm écart-type du temps d'induction (T1), de la durée d'anesthésie (T2), de la durée de suppression des réflexes cornéen (RC), palpébral (RP), et du retrait du membre pelvien (RM) (n=10).

	KM	KMX	TZ	TZX
T1	3,43 \pm 0,27	3,20 \pm 0,22	2,97 \pm 0,28	2,66 \pm 0,34
T2	42,32 \pm 5,85	89,92 \pm 7,18	67,74 \pm 9,85	109,43 \pm 4,17
RC	10,00 \pm 0,00	42,00 \pm 6,25	0,00 \pm 0,00	72,00 \pm 6,63
RP	0,00 \pm 0,00	45,00 \pm 6,71	9,00 \pm 6,00	79,30 \pm 9,58
RM	0,00 \pm 0,00	39,00 \pm 8,12	0,00 \pm 0,00	87,00 \pm 6,25

KM: kétamine-midazolam, KMX: kétamine-midazolam-xylazine,

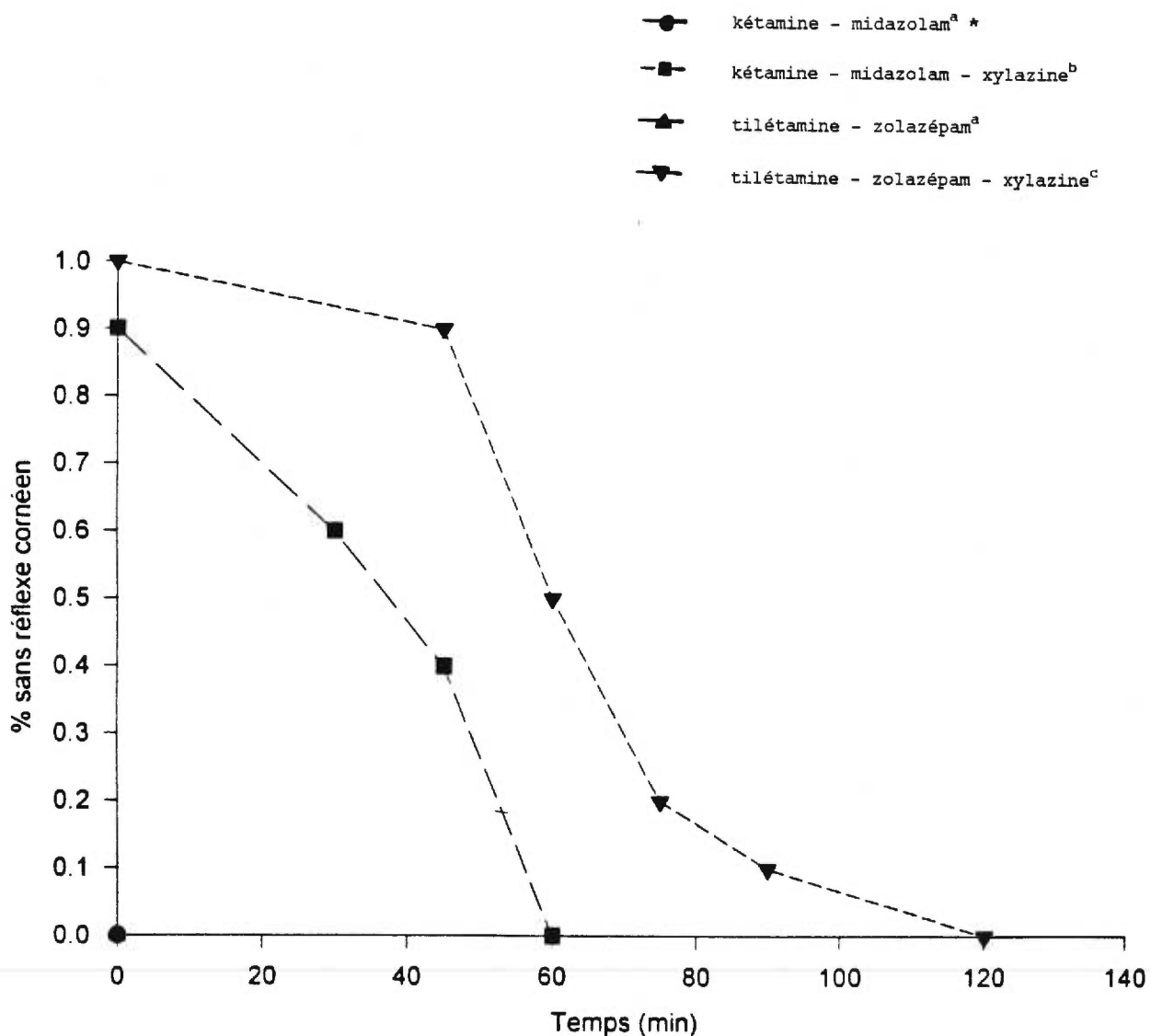
TZ: tilétamine-zolazépan, TZX: tilétamine-zolazépan-xylazine.

Figure 1: Comparaison de la durée de l'anesthésie (T2), représentée par le pourcentage (%) de lapins en position latérale en fonction du temps pour les quatre protocoles anesthésiques évalués (n=10).



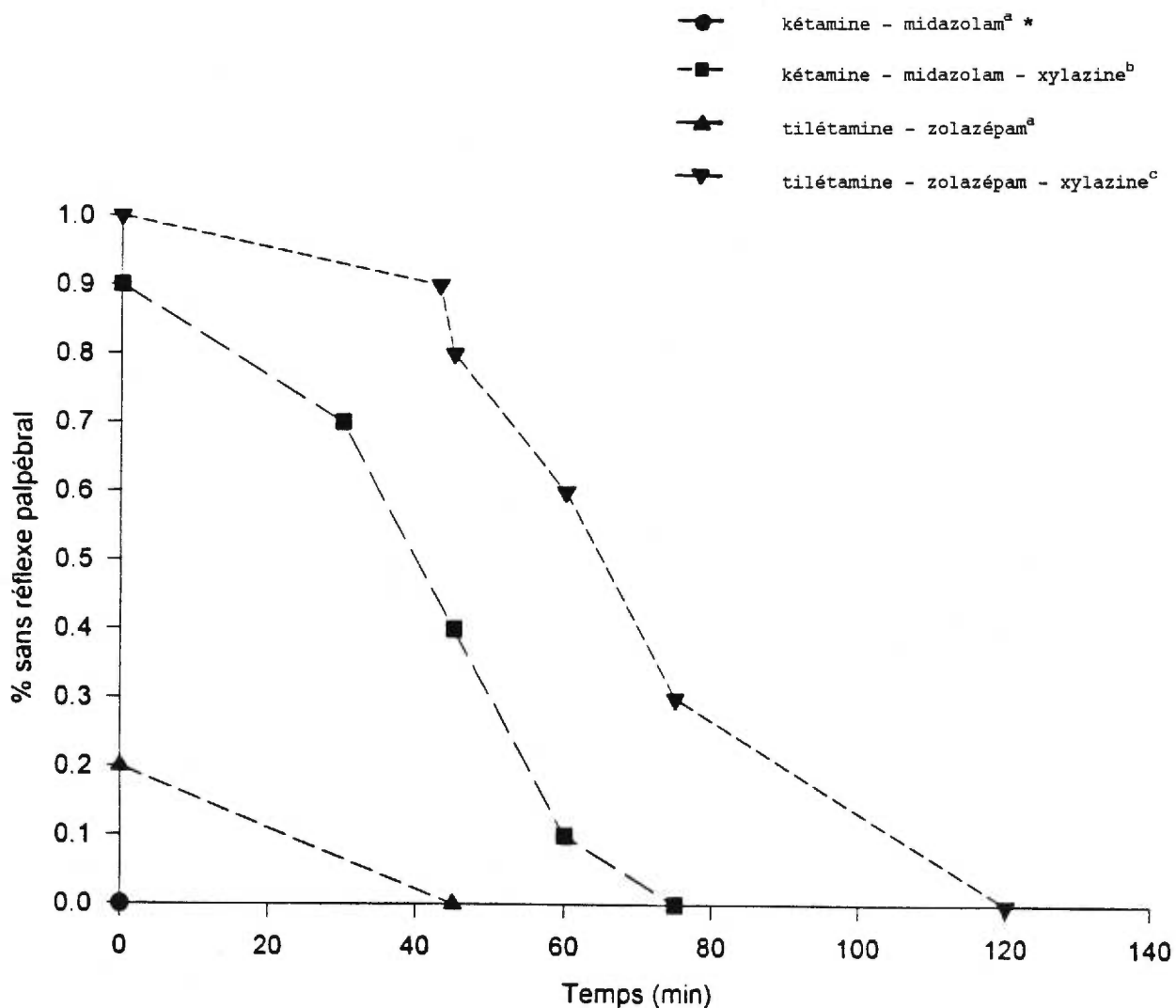
* Les protocoles identifiés par des lettres en suscription distinctes sont significativement différents entre eux alors que ceux ayant les mêmes lettres sont similaires.

Figure 2: Comparaison du pourcentage (%) de lapins anesthésiés ne présentant pas de réflexe cornéen (RC) en fonction du temps pour les quatre protocoles anesthésiques évalués (n=10).



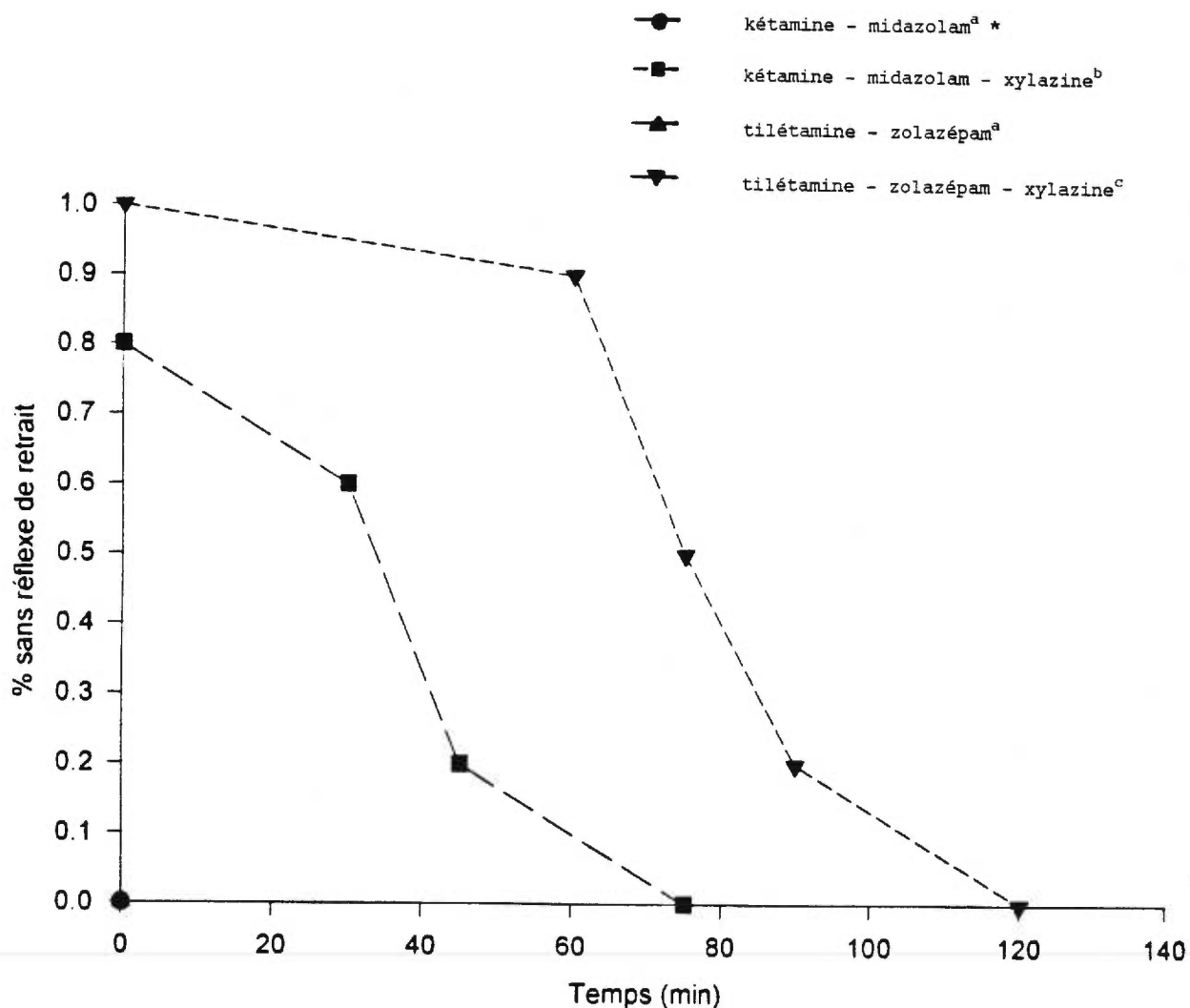
* Les protocoles identifiés par des lettres en suscription distinctes sont significativement différents entre eux alors que ceux ayant les mêmes lettres sont similaires.

Figure 3: Comparaison du pourcentage (%) de lapins anesthésiés ne présentant pas de réflexe palpébral (RP) en fonction du temps pour les quatre protocoles anesthésiques évalués (n=10).



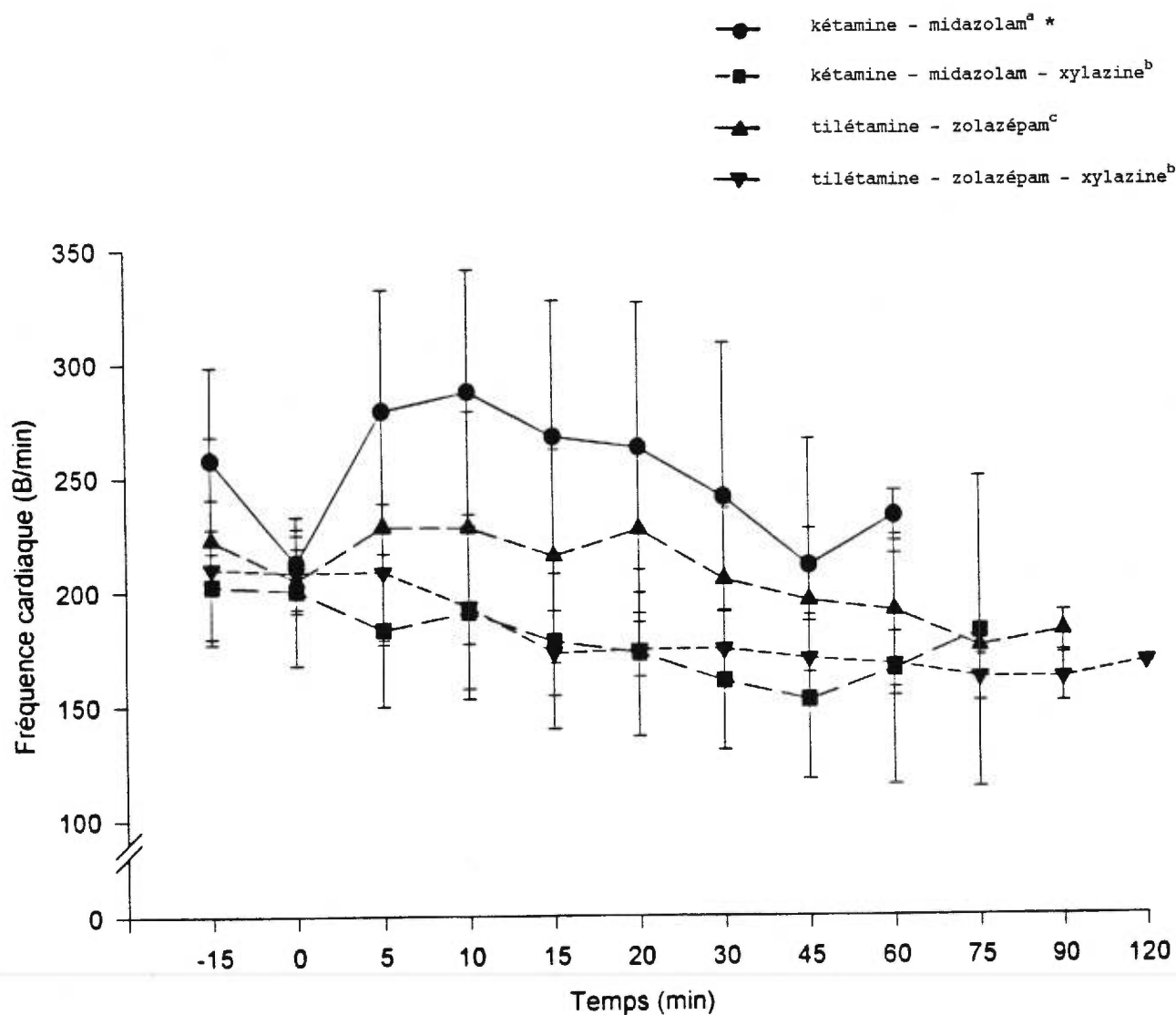
* Les protocoles identifiés par des lettres en suscription distinctes sont significativement différents entre eux alors que ceux ayant les mêmes lettres sont similaires.

Figure 4: Comparaison du pourcentage(%) de lapins anesthésiés ne présentant pas de retrait du membre pelvien (RM) en fonction du temps pour les quatre protocoles anesthésiques évalués (n=10).



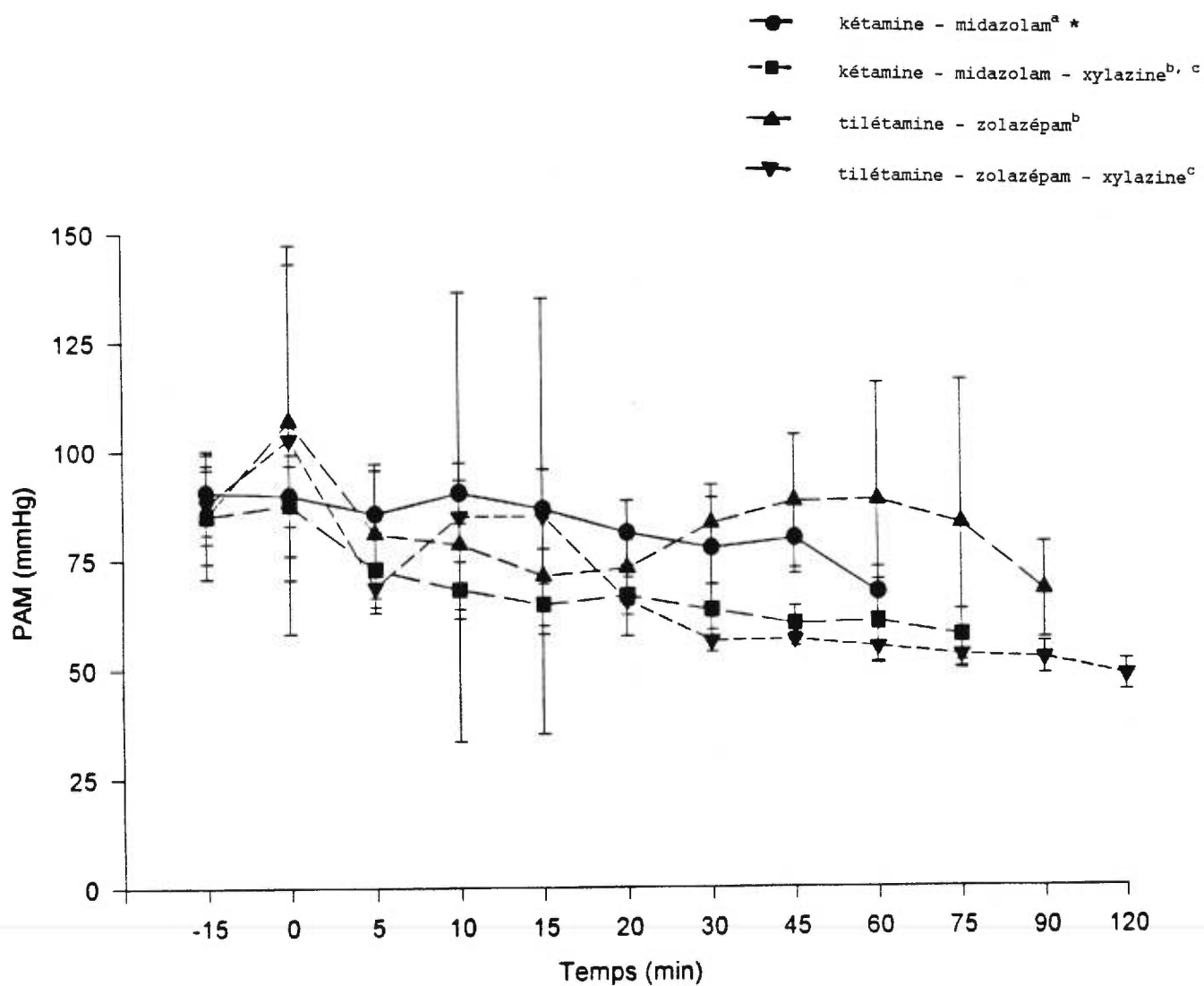
* Les protocoles identifiés par des lettres en suscription distinctes sont significativement différents entre eux alors que ceux ayant les mêmes lettres sont similaires.

Figure 5 : Comparaison des effets sur la fréquence cardiaque (FC) des quatre protocoles anesthésiques évalués en fonction du temps. Les valeurs indiquées représentent la moyenne (\pm ET) (n=10).



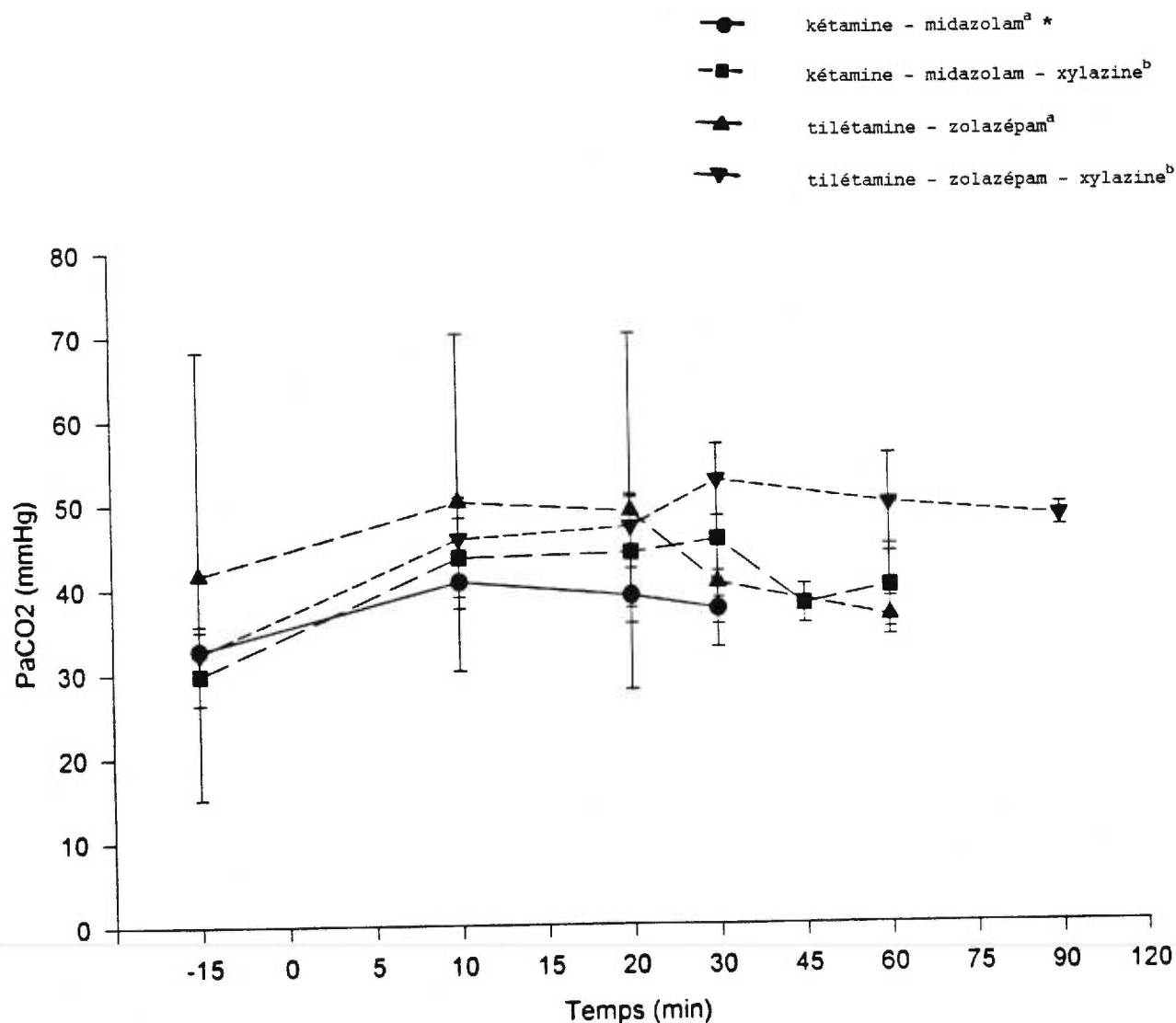
* Les protocoles identifiés par des lettres en suscription distinctes sont significativement différents entre eux alors que ceux ayant les mêmes lettres sont similaires.

Figure 6 : Comparaison des effets sur la pression artérielle moyenne (PAM) des quatre protocoles anesthésiques évalués en fonction du temps. Les valeurs indiquées représentent la moyenne (\pm ET) (n=10).



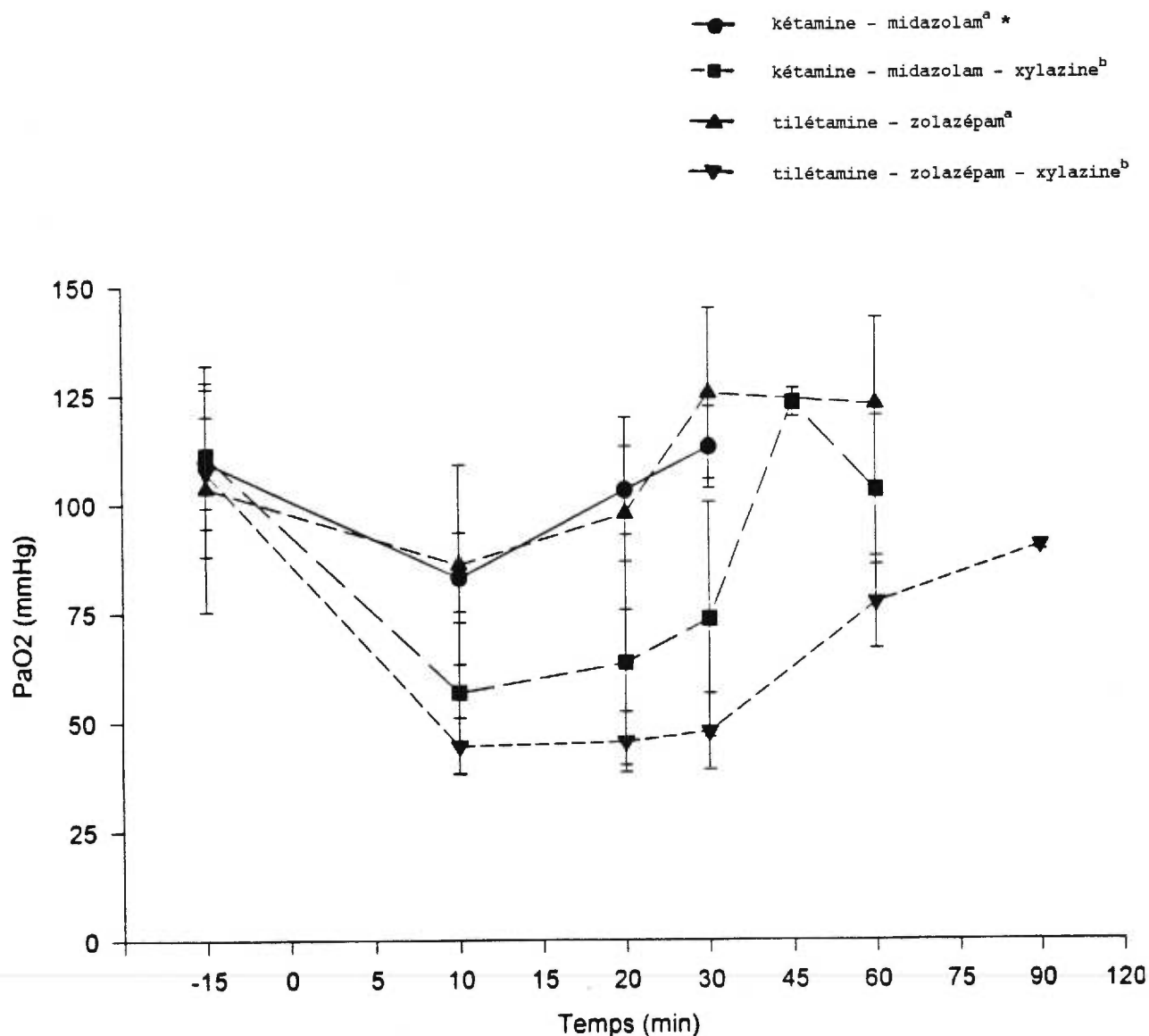
* Les protocoles identifiés par des lettres en suscription distinctes sont significativement différents entre eux alors que ceux ayant les mêmes lettres sont similaires.

Figure 7 : Comparaison des effets sur la PaCO₂ des quatre protocoles anesthésiques évalués en fonction du temps. Les valeurs indiquées représentent la moyenne (\pm ET) (n=10).



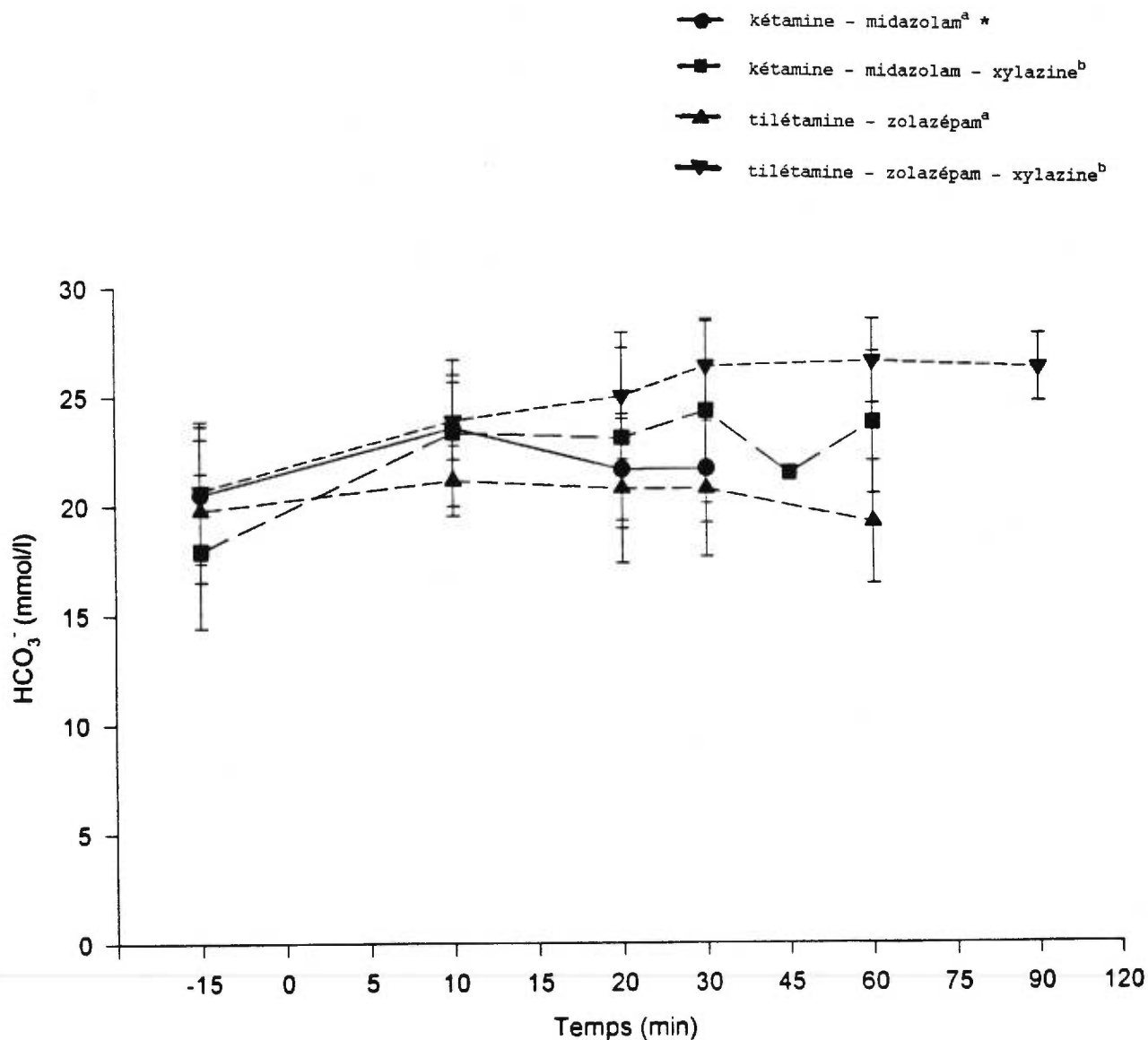
* Les protocoles identifiés par des lettres en suscription distinctes sont significativement différents entre eux alors que ceux ayant les mêmes lettres sont similaires.

Figure 8 : Comparaison des effets sur la PaO₂ des quatre protocoles anesthésiques évalués en fonction du temps. Les valeurs indiquées représentent la moyenne (\pm ET) (n=10).



* Les protocoles identifiés par des lettres en suscription distinctes sont significativement différents entre eux alors que ceux ayant les mêmes lettres sont similaires.

Figure 9 : Comparaison des effets sur les ions HCO_3^- des quatre protocoles anesthésiques évalués en fonction du temps. Les valeurs indiquées représentent la moyenne (\pm ET) (n=10).



* Les protocoles identifiés par des lettres en suscription distinctes sont significativement différents entre eux alors que ceux ayant les mêmes lettres sont similaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHITE GL, HOLMES DD. A comparison of ketamine and the combination ketamine-xylazine for effective surgical anesthesia in the rabbit. *Lab Anim Sci* 1976; 26: 804-806.
2. PEETERS ME, GIL D, TESKE E, EYZENBACH V, BROM WE, LUMEIJ JT, DE VRIES HW. Four methods for general anaesthesia in the rabbit: a comparative study. *Lab Anim Sci* 1988; 22: 355-360.
3. HOBBS BA, ROLHALL BS, SPRENKEL BS, ANTHONY BS. A comparison of several combinations for anesthesia in rabbits. *Am J Vet Res* 1991; 52: 669-674.
4. MULDER JB. Anesthesia in the rabbit using a combination of ketamine and promazine. *Lab Anim Sci* 1978; 28: 321-322.
5. GREEN CJ, KNIGHT J, PRECIOUS S, SIMPKIN S. Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animal: a 10 year experience. *Lab Anim Sci* 1981; 15: 163-170.
6. FLECKNELL PA, MITCHELL M. Midazolam and fentanyl-fluanisone: assessment of anaesthetic effects in laboratory rodents and rabbits. *Lab Anim Sci* 1984; 18: 143-146.
7. BORKOWSKI GL, DANNEMAN PJ, GARFIELD BR, LANG CM. An evaluation of three intravenous anesthetic regimens in New-Zealand rabbits. *Lab Anim Sci* 1990; 40: 270-276.
8. DOERNING BJ, BRAMMER DW, CHRISP CE, RUSH HG. Nephrotoxicity of tiletamine in New-Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci* 1992; 42: 267-269.
9. BRAMMER DW, DOERNING BJ, CHRISP CE, RUSH HG. Anesthetic and

- nephrotoxic effects of Telazol in New-Zealand white rabbit rabbits. Lab Anim Sci 1991; 41: 432-435.
10. HARKNESS JE, WAGNER JE. General husbandry. In: The biology and medicine of rabbits and rodents. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989: 1-7.
 11. BIVIN WS. The basic bi methodology. In: Manning PJ, RinglerDH, Newcomer CE, eds. The biology of the laboratory rabbit, 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1987: 72-86.
 12. FLECKNELL PA. Anaesthesia. In: Harcourt, Brace, Jovanovich, publs. Laboratory Animal Anaesthesia. San Diego: Academic Press, 1987: 9-40.
 13. AESCHBACHER G. Rabbit anesthesia. Comp Cont Educ 1995; 17: 1003-1011.
 14. SALMON Y. Contribution à l'anesthésie générale du lapin (thèse pour le doctorat vétérinaire). Alfort, France, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 1992: 49 p.
 15. LIPMAN NS, MARINI RP, ERDMAN SE. A comparison of ketamine-xylazine and ketamine/xylazine/acepromazine anesthesia in the rabbit. Lab Anim Sci 1990; 40: 395-398.
 16. WYATT JD, SCOTT RAW, RICHARDSON ME. The effect of prolonged ketamine-xylazine intravenous infusion on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure, heart and respiratory rates, rectal temperature and reflexes in the rabbit. Lab Anim Sci 1989; 39: 411-415.
 17. HEARD DJ. Principles and techniques of anesthesia and analgesia for exotic practice. Vet Clin North Am Small Anim

- Pract 1993; 23: 1301-1327.
18. BEYERS TM, RICHARDSON JA, PRINCE MD. Axonal degeneration and self mutilation as a complication of intramuscular use of ketamine and xylazine in rabbits. Lab Anim Sci; 41: 519-520.
 19. SANDFORD TD, COLBY ED. Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits. Lab Anim Sci 1980; 30: 519-523.
 20. THIEBAULT J-J. Les agents de la préanesthésie chez les carnivores domestiques. Point Vét 1993; 25: 27-33.
 21. TRONCY E, BLAIS D, CUVELLIEZ S. La prémédication. Point Vét 1993; 25: 75-88.
 22. BOOTH NH. Psychotropic agents. In: Booth NH, McDonald LE, eds. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 6th ed. Iowa: Iowa State University Press, 1988: 363-395.
 23. KO JCH, THURNON JC, TRANQUILLI WJ, BENSON GJ, OLSON WA. A comparison of medetomidine-propofol and medetomidine-midazolam-propofol anesthesia in rabbits. Lab Anim Sci 1992; 42: 503-507.
 24. FLECKNELL PA, MITCHELL M. Midazolam and fentanyl-fluanisone: assessment of anaesthetic effects in laboratory rodents and rabbits. Lab Anim 1984; 18: 143-146.
 25. TRANQUILLI WJ, GRANING LM, THURMON JC, BENSON GJ, MOUM SG, LENTZ EL. Effect of midazolam preanesthetic administration on thiamylal induction requirement in dogs. Am J Vet Res 1991; 52: 662-664.
 26. BOOTH NH. Non narcotic analgesics. In: Booth NH, McDonald LE, eds. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 6th ed. Iowa:

Iowa University Press, 1988: 329-362.

27. ROBERTSON SA, EBERHART S. Efficacy of the intranasal route for administration of anesthetic agents to adult rabbits. Proc Ann Meet Am Coll Vet Anes 1992: 20.
28. WARD GS, JOHNSEN DO, ROBERTS CR. The use of CI-744 as an anesthetic for laboratory animals. Lab Anim Sci 1974; 24: 737-742.
29. POPILSKIS SJ, OZ MO, GORMAN P, FLORESTAL A, KOHN D. Comparison of xylazine with tiletamine-zolazepam (Telazol) and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits. Lab Anim Sci 1991; 41: 51-53.
30. DOERNING BJ, BRAMMER DW, CHRISP CE, RUSH HG. Nephrotoxicity of tiletamine in New-Zealand white rabbits. Lab Anim Sci 1992; 42: 267-269.
31. CHEN G, ENSOR DR, BOHNER B. The pharmacology of 2(ethylamino)-2-(2-thienyl)-cyclohexanone HCl (CI-634). J Pharmacol Exp Therap 1969; 168: 171-179.
32. LIEBENBERG SP, LINN JM. Seasonal and sexual influences on rabbit atropinesterase. Lab Anim Sci 1980; 14: 297-300.
33. LINN JM, LIEBENBERG SP. *In vivo* detection of atropinesterase. Lab Anim Sci 1979; 29: 335-337.
34. BRESLOW N. A generalized Kriskal-Wallis test for comparing k sample subject to unequal pattern of censorship. Biometrika 1970; 57: 579-594.
35. BOOTH NH. Intravenous and other parenteral anesthetics. In: Booth NH, McDonald LE, eds. Veterinary Pharmacology and

- Therapeutics, 6th ed. Iowa: Iowa University Press, 1988: 212-274.
36. WHITE WJ, FIELD KJ. Anesthesia and Surgery of Laboratory Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1987; 17: 989-1017.
 37. BREEM M, COHEN BJ, ROWE SE. Dissociative anesthesia in dogs and primates: clinical evaluation of CI-744. *Lab Anim Sci* 1972; 22: 87-881.
 38. COPPENS P. La surveillance de l'anesthésie chez les petits animaux. *Point Vét* 1993; 25: 111-118.
 39. BREWER NR, CRUISE LJ. Physiology. In: Manning PJ, Ringler DH, Newcomer CE, eds. *The biology of the laboratory rabbit*. San Diego: Academic Press, 1994: 63-70.
 40. VACHON P, DUPRAS J, PROUT R, BLAIS D. EEG recording during anaesthesia in the rabbit: comparison of ketamine-midazolam and Telazol with or without xylazine. *Contemporary Topics in Laboratory Animals Science*: soumis novembre 1997.
-

CHAPITRE TROISIEME
DISCUSSION ET CONCLUSION

4.0 Discussion

4.1 Effets cardio-respiratoires

L'augmentation de la FC constatée avec les protocoles KM et TZ peut être attribuée d'une part à la stimulation sympathique de la kétamine et de la tilétamine sur le système cardio-vasculaire et d'autre part aux effets peu dépresseurs du midazolam et du zolazépan sur ce système (54,60,90). La plupart des agents anesthésiques ont des effets dépresseurs sur le système cardio-vasculaire (98). A l'opposé, les agents dissociatifs dont la kétamine et la tilétamine, ont un effet stimulateur sur ce système (98,100). L'augmentation de la FC peut aussi être attribuée au niveau très superficiel d'anesthésie dans lequel était les lapins (154).

De même, la PAS, PAM, PAD notées suite à l'administration des protocoles KM et TZ ont peu diminué en raison de la stimulation sympathique provoquée par la kétamine et la tilétamine sur le système cardio-vasculaire. La stimulation sympathique produit une libération importante de catécholamines laquelle entraîne une augmentation de la FC et de la résistance périphérique (99,100,104). Ces effets stimulateurs combinés aux effets peu dépresseurs du midazolam et du zolazépan ont résulté en un maintien de la FC et une baisse moins marquée de la PAS, PAM et PAD comparativement aux associations KMX et TZX (75,93,100).

L'addition de xylazine aux associations KM et TZ a provoqué une baisse de la FC légèrement sous les limites physiologiques (74,87,90). Cette baisse de la FC est attribuable à l'action vagomimétique sur le système cardio-vasculaire, de la xylazine, un agoniste des adrénorécepteurs α -2 (74,75,87,90). L'hypotension causée par la xylazine est attribuable à une diminution de la stimulation sympathique du SNC, à une augmentation du tonus vagal et à une libération de noradrénaline (90,96).

Les protocoles KMX et TZX ont amené une augmentation de la PaCO₂ plus marquée que les associations KM et TZ. L'augmentation de la PaCO₂ constatée lors de l'étude de ces associations est reliée aux effets dépresseurs respiratoires de la kétamine et de la tilétamine associés à ceux de la xylazine (75,87,107). La dépression respiratoire reliée à la kétamine et à la tilétamine est peu marquée et est dose dépendante (93,104). Elle est reliée au schéma apneustique de la respiration retrouvé lors de l'administration des agents dissociatifs. On rapporte une diminution de la FR et du volume courant suite à l'administration de kétamine (101,112). Il en résulte une diminution de la ventilation alvéolaire pouvant conduire à l'hypercapnie (35). La xylazine provoque une dépression respiratoire d'origine centrale, caractérisée par une diminution de la FR et du volume courant (75,80,84). L'addition de xylazine aux associations KM et TZ a aggravé la dépression respiratoire laquelle s'est traduite par une

augmentation plus marquée de la PaCO_2 par rapport aux valeurs de base tout en demeurant dans les limites physiologiques (90).

La diminution du pH sanguin peut être reliée à l'augmentation de la PaCO_2 . L'augmentation des valeurs des ions HCO_3^- est associée à la réponse de l'organisme suite à la diminution des valeurs du pH sanguin. Le pH a diminué durant l'anesthésie pour retourner lors du réveil, vers les valeurs de base. Le retour aux valeurs de base peut être dû à la diminution de la PaCO_2 suite à l'augmentation de la FR lors du réveil et à l'augmentation des ions HCO_3^- .

Les effets dépresseurs respiratoires de la xylazine se sont aussi manifestés par une baisse marquée de la PaO_2 sous les limites physiologiques de l'espèce lors de l'étude des protocoles KMX et TZX. La baisse marquée de la PaO_2 a amené la cyanose de l'iris et des muqueuses des lapins. Les difficultés rencontrées lors de l'évaluation de la FR ne nous permettent cependant pas de déterminer les effets des drogues comprises dans les associations KMX et TZX sur la FR et donc sur la PaO_2 . D'autres paramètres, comme le volume courant ainsi que les pressions pulmonaires artérielles et veineuses seraient à évaluer afin de préciser la nature de cette dépression respiratoire (90).

Les quatre associations ont amené une baisse graduelle de la TC en raison de l'inhibition des centres de la thermorégulation

occasionnée par les drogues administrées (75,80,110). Les centres de la thermorégulation étant inhibés chez l'animal anesthésié, l'organisme tend à se mettre en équilibre thermique avec son environnement. L'équilibre thermique est atteint d'autant plus rapidement que la surface corporelle de l'animal est importante par rapport à son poids (37). Ainsi, les lapins anesthésiés durant cette étude se sont refroidis plus rapidement que ne l'aurait fait des chevaux de 500 kg. La baisse de TC causée par la kétamine et la tilétamine est modérée comparativement aux autres agents anesthésiques (98). La baisse de TC provoquée par la xylazine est dose dépendante et est associée à la dépression noradrénergique de l'hypothalamus (37,80).

4.2 Effets anesthésiques

Dans cette étude, le niveau d'anesthésie a été déterminé en fonction de la réaction à l'évaluation des réflexes cornéen, palpébral et de retrait. La validité de l'évaluation de ces réflexes en tant qu'indicateurs du niveau d'analgésie, est contestée (75,110,142). En effet, la présence du réflexe de retrait suite au pincement d'un doigt peut être reliée au déclenchement d'un réflexe spinal sans qu'il n'y ait eu de perception de douleur par l'animal. La présence de mouvements volontaires des autres membres, de la tête ou la présence de vocalisation doivent accompagner la flexion du membre pincé pour pouvoir conclure qu'il y a perception de douleur. Des

modifications de la FC et de la FR de même que l'augmentation de la pression artérielle peuvent aussi accompagnées ces observations. Les résultats des réflexes cornéen et palpébral sont inconstants chez le lapin (35,44). Le réflexe cornéen est en général maintenu lors d'un niveau modéré d'anesthésie et sera aboli lorsque l'anesthésie atteint un niveau plus profond (90). Quant au réflexe palpébral, il est généralement maintenu lors de niveau d'anesthésie chirurgicale et est aboli en présence d'un niveau profond d'anesthésie. Les agents dissociatifs n'abolissent pas les réflexes de retrait, cornéen ni palpébral, contrairement à la majorité des agents anesthésiques. Le recours à l'évaluation de ces réflexes dans le but d'évaluer le niveau d'anesthésie est donc d'un intérêt limité lors de l'emploi d'agents dissociatifs employés seuls. Dans cette étude, la kétamine et la tilétamine associées à d'autres drogues ont été utilisées. C'est pourquoi l'évaluation des réflexes RC, RP et RM afin d'évaluer la profondeur de l'anesthésie a été utilisé.

L'association TZX a une durée d'anesthésie plus longue ($109,43 \pm 4,17$ min) que les associations KMX ($89,92 \pm 7,18$ min), TZ ($67,74 \pm 9,85$ min) et KM ($42,32 \pm 5,85$ min). La présence de xylazine dans les associations KMX et TZX a permis de prolonger la durée de l'anesthésie comparativement aux associations KM et TZ (82). L'association TZX a une durée d'anesthésie plus longue que l'association KMX en raison de la présence de la tilétamine

laquelle a une durée d'action environ trois fois plus longue que la kétamine (61,118).

Les associations KM et TZ ont produit un niveau peu profond d'anesthésie. En effet, les réflexes cornéen et palpébral sont demeurés présents durant l'étude de ces deux associations. De plus, des mouvements des membres autres que celui pincé, lors de l'évaluation du retrait du membre, ont été notés. Ces mouvements ont été interprétés comme des mouvements volontaires et non comme des mouvements réflexes. Il a donc été conclu que le niveau d'analgésie était peu profond. Les associations KM et TZ ont aussi fourni peu de relaxation musculaire (75,82). Ces observations sont en accord avec les faibles propriétés myorelaxantes et analgésiques de la kétamine et de la tilétamine (95,97,106). La présence de midazolam dans le protocole KM et de zolazépam dans le protocole TZ a cependant fourni un certain degré de relaxation musculaire (41,46,61). L'addition de xylazine à ces deux associations a permis d'améliorer la relaxation musculaire et la profondeur de l'anesthésie laquelle s'est traduite par l'absence de mouvement volontaire suite au pincement d'un doigt ainsi que l'absence de réflexes cornéen et palpébral (75,80,82).

5.0 Conclusion

Cette étude n'a pas permis d'évaluer de façon précise le niveau d'analgésie fourni par chacun des protocoles étudiés. Nous

avons donc estimé la profondeur de l'anesthésie obtenue avec ces derniers. L'évaluation d'autres paramètres comme l'EEG, le niveau de cortisol, de noradrénaline ou d'adrénaline libérés suite à un *stimulus* nociceptif pourrait être utilisée afin de mieux caractériser le niveau d'analgésie procuré par un protocole anesthésique.

Les protocoles KM et TZ ont provoqué peu de modifications sur le système cardio-respiratoire. Ces protocoles ont procuré un niveau peu profond d'anesthésie et ont une courte durée d'action. L'utilisation des protocoles KM et TZ doit donc être réservée pour la contention des animaux afin de réaliser des interventions peu douloureuses et de courte durée ou comme protocole d'induction de l'anesthésie. L'addition de xylazine aux associations KM et TZ permet d'améliorer la relaxation musculaire et d'effectuer des interventions de plus longue durée nécessitant un niveau plus profond d'anesthésie. Les associations KMX et TZX provoquent cependant une dépression cardio-respiratoire plus marquée en raison de la présence de xylazine. L'administration de glycopyrrolate ou d'atropine, en dépit du fait que certains lapins possèdent de l'atropinestérase, est indiquée afin de pallier aux effets bradycardisants de la xylazine. Une supplémentation en oxygène est aussi recommandée afin de réduire l'hypoxémie associée à l'utilisation de la xylazine.

BIBLIOGRAPHIE

1. HARKNESS JE, WAGNER E. General Husbandry. In: The biology and medicine of rabbits and rodents. Philadelphia: Lea and DH, Febiger, 1989: 1-7.
2. BIVIN WS. The basic bi methodology. In: Manning PJ, Ringler Newcomer CE, eds. The biology of laboratory rabbit. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1994: 72-86.
3. FLECKNELL PA. Anaesthesia. In: Harcourt, Jovanovich, publ. Laboratory animal anaesthesia. San Diego: Academic Press, 1987: 9-40.
4. VACHON P, DUPRAS J, BLAIS D. EEG recording during anesthesia in the rabbit: comparison of ketamine-midazolam and Telazol in combination with or without xylazine. Contemp Top in Lab Anim Sci. Soumis en octobre 1997.
5. WIXSON SK. Anesthesia and analgesia. In: Manning PJ, Ringler DH, Newcomer CE. eds. The biology of the laboratory rabbit. 2nd ed. San Diego. Academic Press, 1994: 87-109.
6. WHITE GL, HOLMES DD. A comparison of ketamine and the combination of ketamine-xylazine for effective surgical anesthesia in the rabbit. Lab Anim Sci 1976; 36: 804-806.
7. MORGAN WW, MORLAN SL, KRUPP JH, ROSENKRANTZ JG. Pentobarbital Anesthesia in the rabbit. Am J Vet Res 1996; 27: 1133-1134.
8. PANDEYA NK, LEMON HM. Paraldehyde: an anesthesia for recovery experiments in albino rabbits. Lab Anim Care 1965; 15: 304-306.

9. KORNER PI, UTHER JB, WHITE SW. Circulatory effects of chloralose-urethane and sodium pentobarbitone anaesthesia in the rabbit. *J Physiol* 1968; 199: 253-265.
10. HARKNESS JE, WAGNER JE. Biology and Husbandry. In: *The biology and medicine of rabbits and rodents*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989: 9-54.
11. CARPENTER JW, MASHINA TY, GANTZ EJ, HARRENSTIEN L. Caring for rabbits: an overview and formulary. *Veterinary Medicine* 1995; 90: 340-364.
12. MAILHAC JC, DEMONTOY MC, BONDEL-HELMRICH O. L'anesthésie générale du lapin domestique. *Rec Méd Vet* 1980; 156: 353-359.
13. BREWER NR, CRUISE LJ. Physiology. In: Manning PJ, Ringler DH, Newcomer CE, eds. *The biology of the laboratory rabbit*. San Diego : Academic Press, 1994: 63-70.
14. CRUISE LB, BREWER NR. Anatomy. In: Manning PJ, Ringler DH, Newcomer CE, eds. *The biology of the laboratory rabbit*. San Diego: Academic Press, 1994: 47-61.
15. PIÉRARD J. Classification des mammifères. Dans: *Broquet Méd. Mammologie mammifères du Québec*. Laprairie, 1983: 9-53.
16. HARKNESS JE. Rabbit Husbandry and Medicine. In: Harkness JE, ed. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1986; 17: 1019-1044.
17. HARKNESS JE, WAGNER JE. Clinical procedure. In: *The biology and medicine of rabbits and rodents*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989: 55-84.
18. WHITE WJ. Anesthesia and Surgery of Laboratory animals. In:

- Harkness JE, ed. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1986; 17: 989-1017.
19. FLECKNELL PA. Pre-operative care. In: Harcourt, Brace, Jovanowich, publ. Laboratory animal and anaesthesia. San Diego: Academic Press, 1987: 1-2.
 20. HEARD DJ. Principles and techniques of anesthesia for exotic practice. In: Quensenberry KE, Hillyer EV. eds. Exotic Pet Medicine II. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1993; 23: 1301-1327.
 21. GILLETT CS. Selected Drug Dosages and Clinical Reference Data. In: Manning PJ, Ringler DH, Newcomer CE, eds. The biology of the laboratory rabbit. San Diego: Academic Press, 1994: 467-472.
 22. KENNEDY A. The urinary excretion of calcium by normal rabbit. J Comp Path 1965; 75: 69-74.
 23. KLUGER MJ, GONZALES RR, HARDY JD. Periferal thermal sensitivity in the rabbit. Am J Physiol 1972; 222: 1031-1034.
 24. KLUGER MJ, GONZALES RR, MITCHELL JW. The rabbit ear as a temperature sensor. Life Sci 1971; 10: 895-897.
 25. LINN JM, LIEBENBERG SP. In vivo detection of rabbit atropinesterase. Lab Anim Sci 1979; 29: 335-337.
 26. LIEBENBERG SP, LINN JM. Seasonal and sexual influence on rabbit atropinesterase. Lab Anim Sci 1980; 14: 297-300.
 27. LINDSEY JR, FOX RR. Inherited Diseases and Variations. In: Manning PJ, Ringler DH, Mewcomer CE, eds. The biology of

- the laboratory rabbit. San Diego: Academic Press, 1994: 293-319.
28. HAMBURGER J. Dictionnaire de médecine Flammarion. Médecine-Sciences, Flammarion, 1989: 948 pp.
29. MUIR WWW III, HUBBELL JAE, SKARDA R. Introduction to anaesthesia. In: Reinhard RW, ed. Handbook of Veterinary anaesthesia. St-Louis: The CV Moshey Company, 1989: 1-4.
30. WOODBRIDGE PH. Changing concepts concerning depth of anesthesia. Anesthesiology 1957; 18: 536-550.
31. WHITE GL, HOLMES DD. A comparison of ketamine and the combination of ketamine-xylazine and the calibration of ketamine-xylazine for effective surgical anesthesia in the rabbit. Lab Anim Sci 1976; 26: 804-804.
32. MORGAN WW, MORLAN SL, KRUPP JH, ROSENKRANTZ JG. Pentobarbital anesthesia in the rabbit. Am J Vet Res; 27: 1133-1134.
33. OLSON ME, MCCABE K, WALKER RL. Guaifenesin alone or in combination with ketamine or sodium pentobarbital as an anesthetic in rabbits. Can J Vet Res 1987; 51: 383-386.
34. GARDNER AF. The developpement of general anesthesia in the albino rabbit for surgical procedures. Lab Anim Care 1964; 14: 241-225.
35. BORKOWSKI GL, DANNEMAN PJ, GARFIELD BR, LANG CM. An evaluation of three intravenous anaesthetic regimens in New Zealand rabbits. Lab Anim Sci 1990; 40: 270-276.
36. BLAISET MA, BEDNORSKI R, CABASSU JP. L'examen préanesthésique.

- Point Vét 1993; 25: 269-274.
37. SALMON Y. L'anesthésie: physiopathologie et mesures préventives. Point Vét 1992; 24: 13-16.
 38. SKARTVEDT SM, LYON NC. A simple apparatus for inducing and maintaining halothane anesthesia of the rabbit. Lab Anim Sci 1980; 22: 922-924.
 39. BERTHOLET RD, HUGHES HC. Endotracheal intubation: An easy way to establish a patent airway in rabbits. Lab Anim Sci 1980; 30: 227-230.
 40. BEYERS TM, RICHARDSON JA, PRINCE MD. Axonal degeneration and self-mutilation as a complication of the intramuscular use of ketamine and xylazine in rabbits. Lab Anim Sci 1991; 41: 519-520.
 41. HEARD DJE. Principles and techniques of anesthesia and analgesia for exotic practice. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1993; 23: 1301-1327.
 42. LANCY MJ, KENT CR, VOSS EW Jr. D-limonene an effective vasodilator for use in collecting Rabbit Blood. Lab Anim Sci 1987; 37: 485-486.
 43. LEWIS RE, KUNZ AL, BELL RE. Errors of intraperitoneal injections in rats. Lab Anim Care 1966; 16: 505-509.
 44. AESCHBACHER G. Rabbit anesthesia. Comp Cont Education 1995; 17: 1003-1011.
 45. HILLYER EV. Pet Rabbits. Vet Clin North Am Small Anim Prac 1994; 24: 25-64
 46. SALMON Y. Contribution à l'anesthésie générale du lapin

- (Thèse pour le doctorat vétérinaire). Alfort, France, École Nationale vétérinaire d'Alfort, 1992: 49 p.
47. MUIR WWW III, HUBBELL JAE, SHARDA R. Anesthetic equipment and maintenance. In: Reinhardt RW, ed. Handbook of Veterinary Anesthesia. St-Louis: The CV Mosley Company, 1989: 137-152.
 48. BETTERIDGE KJ. A single and inexpensive apparatus for halothane anaesthesia in rabbits and other small animals. Vet Rec 1973; 93: 398-399.
 49. LEONARD M. Circuits et débits pour anesthésies par inhalation et oxygénothérapie. Point Vét 1993; 25: 315-321.
 50. DAVIS NL, MALININ TI. Rabbit intubation and halothane anesthesia. Lab Anim Sci 1974; 24: 617-621.
 51. LINDQUIST PA. Induction of methoxyflurane anesthesia in the rabbit after ketamine hydrochloride and endotracheal intubation. Lab Anim Sci 1972; 22: 898-899.
 52. GLEED RD. Tranquilizers and sedatives. In: Short CE, ed. Principles and Practice of Veterinary Anesthesia. Baltimore: Williams and Wilkins, 1987: 16-27.
 53. McCORMICK MJ, ASWORTH MA. Acepromazine and methoxyflurane anesthesia in immature New Zealand white rabbits. Lab Anim Sci 1971; 21: 220-223.
 54. TRONCY E, BLAIS D, CUVELLIEZ S. La prémédication. Point Vét 1993; 25: 339-352.
 55. FLECKNELL PA. Pre-anaesthetic medication. In: Harcourt, Brace, Jovanowich, publ. Laboratory animal anaesthesia. San Diego: Academic Press, 1987: 3-7.

56. OLSON ME, VEZZUTTI D, MORCK DW, COX AK. The parasympatholytic effects of atropine sulfate and glycopyrolate in rats and rabbits. *Can J Vet Res* 1994; 58: 254-258.
57. LEONARD M. Anesthésiques injectables, volatils et gazeux employés chez les carnivores domestiques. *Point Vét* 1986; 102: 727-735.
58. BRUCE LD ed. Robinul dans: Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Association pharmaceutique canadienne publ, 32^e éd 1997.
59. CUVELLIEZ S, BLAIS D. Utilisation des agents anticholinergiques en anesthésie vétérinaire: bonne habitude ou paresse intellectuelle. *Méd Vét Qué* 1991; 21: 162-163.
60. THIEBAULT J-J. Les agents de la préanesthésie chez les carnivores domestiques. *Point Vét* 1993; 25: 27-33.
61. BOOTH NH. Psychotropic Agents. In: Booth NH and Mc Donald LE, eds. *Veterinary Pharmacology and therapeutic*. Iowa: Iowa State University Press, 6th 1988: 363-395.
62. BOOTH NH. Non narcotic analgesics In: Booth NH and Mc Donald LE, eds. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa: Iowa State University Press, 1988: 329-362.
63. TRANQUILLI WJ, GRANING LM, THURNON JC, BENSON GJ, MOUM SG, LENTZ EL. Effect of midazolam preanesthetic administration on thiamylal induction requirement in dogs. *Am J Vet Res* 1991; 52: 662-664.
64. BACON E, VIENNOT F. La chimie de l'anxiété. *La Recherche* 1991; 22: 1424-1431.

65. HODESSON S, RICH ST, WASHINGTON JO, APT L. Anesthesia of the rabbit with Equi-Thesin following the administration of preanesthetics. Lab Anim Care 1965; 15: 336-344.
66. PLUMB DC. Veterinary Drug Handbook. Iowa State University Press, 1995: 457-459.
67. FLECKNELL PA, MITCHELL M. Midazolam and fentanyl-fluanisone: assessment of anaesthetic effects in laboratory rodents and rabbits. Lab Anim 1984; 18: 143-146.
68. ILKIW JE. Other potentially useful new injectable anesthetic agents. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1992; 22: 281-289.
69. ROBERTSON SA, EBERHART S. Efficacy of intranasal route for administration of anesthetic agents to adult rabbits. Proc Ann Mtg Am Coll Vet Anes 1992: 20.
70. WHELAN G, FLECKNELL PA. Anaesthesia of laboratory rabbits using etorphine and methotrimeprazine and midazolam. Lab Anim 1995; 29: 83-89.
71. HEREBERG E, HEREBERG S, HESSWIK I, FOSSE RT. Midazolam in combination with fentanyl/fluanisone and nitrous oxide as anaesthesia in rabbits-cardiovascular parameters. Lab Anim 1995; 29: 400-406.
72. CHEN G, ENSOR CR, BOHNER B. Studies of drug effects on electrically induced extensor seizures and clinical implication. Arch Int Pharmacodyn Ther 1968; 17: 483-490.
73. JONES RDM, CHAN K, ROULSON CJ, BROWN AG, SMITH ID, MYA GH. Pharmacokinetics of flumazenil and midazolam. Br J Anaest 1993; 70: 286-292.

74. LIPMAN NS, MARINI RP, ERDMAN SE. A comparison of ketamine/zylazine and ketamine/xylazine/acepromazine anesthesia in the rabbit. *Lab Anim Sci* 1990; 40: 395-398.
75. HOBBS BA, ROLHALL BS, SPRENKEL BS, ANTHONY BS. Comparison of several combinations for anesthesia in rabbits. *Am J Vet Res* 1991; 52: 669-674.
76. CHAFFEE V, PARKOSH V. A satisfactory method of anesthezing rabbits for major and minor surgery. *J Am Vet Med Assoc* 1973; 163: 664.
77. MULDER JB. Anesthesia in the rabbit using a combination of ketamine and pronazine. *Lab Anim Sci* 1978; 28: 321-322.
78. MCCORMICK MJ, ASHWORTH MA. Acepromazine and methoxyflurane anesthesia of immature New Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci* 1971; 21: 220-223.
79. GREEN CJ, Neuroleptanalgesic drug combinations in the anesthetic management of small laboratory animals. *Lab Anim* 1975; 9: 161-178.
80. TRONCY E, BLAIS D, CUVELLIEZ S. Le point sur les antagonistes des adrénorécepteurs alpha-2 en anesthésie des petits animaux. *Méd Vét Qué* 1993; 23: 178-180.
81. NOLAN AM, ERHARDT W. The cardiorespiratory effects of intrathecal xylazine in the conscious rabbit. *J Vet Pharmacol Therap* 1990; 13: 29-35.
82. DAVIS E. Xylazine. *Topics in Drug therapy*. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176: 454-455.
83. HASKINS SC. Injectable anesthetics. *Vet Clin North Am Small*

- Anim Pract 1992; 22: 245-260.
84. KLIDE AM. Precautions when using alpha-2 agonists as anesthetics or anesthetic adjuvants. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1992; 22: 294-296.
85. BRUCE LD ed. Catapres dans: Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Association pharmaceutique canadienne publ, 32^e éd 1997; 269-271.
86. TRANQUILLI WJ, BENSON GJ. Advantages and Guidelines for using alpha-2 agonists as anesthetic adjuvants. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1992; 22: 289-293.
87. SANFORD TD, COLBY ED. Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits. Lab Anim Sci 1980; 30: 510-523.
88. THURNON JC, TRANQUILLI WJ, BENSON GJ, OLSON WA. A comparison of medetomidine-profolol and medetomidine-midazolam-propofol anesthesia in rabbits. Lab Anim Sci 1992; 42: 503-507.
89. MERO M, VAINIONPAA S, VASENIUS J, VIHTONEN K, ROKKANEN P. Medetomidine-ketamine-diazepam anesthesia in the Rabbit. Acta Vet Scand 1989; 85: 135-137.
90. WYATT JD, SCOTT RAW, RICHARDSON ME. The effects of prolonged ketamine-xylazine intraveinuous infusion on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure, heart and respiratory rates, rectal temperature and reflexes in the rabbit. Lab Anim Sci 1989; 39: 411-415.
91. FELDBER GW, SYMONDS HW. Hyperglycaemic effect of xylazine. J Vet Pharmacol Therap 1980; 3: 197-202.

92. VIRTANEN R. Pharmacological Profiles of Medetomidine and its Antagonist Atipamizole. *Acta Vet Scand* 1989; 85: 29-37.
93. THIÉBAULT JJ. Les anesthésiques injectables chez les carnivores domestiques. *Point Vét* 1993; 25: 35-41.
94. LIPMAN NS, PHILLIPS PA, NEWCOMER CE. Reversal of ketamine-xylazine anesthesia in the rabbit with yohimbine. *Lab Anim Sci* 1987; 37: 474-477.
95. DUPRAS J, BLAIS D, CUVELLIEZ S. L'induction de l'anesthésie. *Point Vét* 1993; 25: 89-95.
96. HSU WH, LU ZX. Effect of yohimbine on ketamine-xylazine anesthesia in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 886-888.
97. BOOTH NH. Hypnotics sedatives and anticonvulsants. In: Booth NH, McDonald LE, eds. *Veterinary Pharmacology and Therapeutic*. Iowa: Iowa State University Press 1988: 275-289.
98. DEYSUNG DW, PADDLEFORD RR, SHORT CE. Dissociative Anesthetics in the cats and dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1972; 161:1442-1445.
99. PENDER JW. Dissociative anesthesia. *J Am Med Assoc* 1971; 215: 1126-1130.
100. BOOTH NH. Intravenous and other parenteral anesthetics. In: Booth NH, McDonald LE, eds. *Veterinary Pharmacology and Therapeutic*. Iowa: Iowa State University Press 1988: 212-274.
101. WRIGHT M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180: 1462-1471.
102. CHEN G, ENSOR CR, RUSSELL D, BOHNER B. The pharmacology of

- 1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine.HCl. J Pharmacol Exp Therap 1959; 127: 241-250.
- 103.HORWITZ LD. Effects of intravenous anesthetic agents on left ventricular function in dogs. Am J Physiol 1977; 232: 1444-1448.
- 104.BOCARD S.Étude comparative de trois protocoles anesthésiques chez le chat. Point Vét 1989; 21: 57-62.
- 105.MUIR WW III, HUBBELL JAE, SKARDA R. Respiratory emergency. In: Reinhardt RW, ed. Handbook of Veterinary Anesthesia. St-Louis: The CV Moschey Company, 1989: 272-284.
- 106.SAWYER DC, RECH RH, DURHAM RA. Does ketamine Provide Analgesia when used alone or in combination with acepromazine, diazepam or butorphanol in cats ? J Am Anim Hosp Assoc 1993; 29: 257-263.
- 107.DOERNING BJ, BRANNER DW, CHRISP CE, RUSH HG. Nephrotoxicity of tiletamine in New Zealand white rabbits. Lab Anim Sci 1992; 42: 267-269.
- 108.FORSYTHE DB, PAYTON AJ, DIXON D, MYERS PH, CLARK JA, SNIPE JR. Evaluation of Telazol-xylazine as an anesthetic combination for use in Syrian hamsters. Lab Anim Sci 1992; 42: 497-502.
- 109.WEISBROTH SH, FUDENS JH. Use of ketamine hydrochloride as an anesthetic in laboratory rabbits, rats, mice, and guinea pigs. Lab Anim Sci 1972; 220:904-906.
- 110.PEETERS ME, GIL D, TESKE E, EYZENBACH V, BROWN WE, LUNEY JT, DE VRIAS HW. Four methods for general anesthesia in the

- rabbit: a comparative study. Lab Anim 1988; 22: 355-360.
111. BOOTH NH. Stimulants. In: Booth NH, McDonald LE, eds. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 6th ed. Iowa: Iowa state University Press 1988: 396-405.
112. HATCH RC, RUCH T. Experiments on antagonism of ketamine anesthesia in cats given adrenergic, serotonergic, and cholinergic stimulants alone and in combination. Am J Vet Res 1974; 35: 35-39.
113. LUDDERS JW, THOMAS CB, SHARP P, SEDGWICK CJ. An anesthetic technique for repeated collection of blood from New Zealand white rabbits. Lab Anim Sci 1987; 37: 803-805.
114. WASS JA, KEENE JR, KAPLAN HM. Ketamine-methoxyflurane anesthesia for rabbits. Am J Vet Res 1974; 35: 317-318.
115. KISLOFF B. Ketamine-paraldehyde anesthesia for rabbits. Am J Vet Res 1975; 36: 1033-1034.
116. SCHOBERT E. Telazol use in wild and exotic animals. Vet Med 1987; 82: 1080-1088.
117. WARD GS, JOHNSEN DO, ROBERTS CR. The use of CI-744 as an anesthetic for laboratory animals. Lab Anim Sci 1974; 24: 737-742.
118. BREE MM, COHEN BJ, ROWE SE. Dissociative anesthesia in dogs and primates: clinical evaluation of CI-744. Lab Anim Sci 1972; 22: 878-881.
119. CHEN G, ENSOR CR, BOHNER B. The pharmacology of 2-(ethyl-amino)-2-(2-thienyl)-cyclohexanone.HCL(CI-634). J Pharmacol Exp Ther 1959; 168: 171-178.

- 120.HELLYER P, MUIR WW III, HUBBELL JAE. Cardiorespiratory effects of the intravenous administration of tiletamine-zolazepam to dogs. *Vet Surg* 1989; 18:160-165.
- 121.BRANNER DW, DOERNING BJ, CHRISP CE, RUSH HG. Anesthetic and nephrotoxic effects of Telazol in New Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci* 1991; 41: 432-435.
- 122.HATCH RC, CLARK D, JERNIGAN AD, TRACY CH. Searching for a safe effective antagonist to Telazol overdose. *Vet Med* 1988; 83: 112-117.
- 123.SILVERMAN J, HUHNDORG M, BALK M, SLATER G. Evaluation of a combination of tiletamine and zolazepam as an anesthetic for laboratory rodents. *Lab Anim Sci* 1983;33: 457-460.
- 124.PAYTON AJ, PICK JR. Evaluation of a combination of tiletamine and zolazepam as an anesthetic for ferrets. *Lab Anim Sci* 1989;39: 243-246.
- 125.POPILSKIS SJ, OZ MC, GORNAN P, FLORESTAL A, KOHN D. Comparison of xylazine with tiletamine-zolazepam (Telazol) and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits. *Lab Anim Sci* 1991; 41: 51-53.
- 126.WILSON DB. Advantages and guidelines for using opioid agonists for induction of anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22: 269-272.
- 127.FLECKNELL PA, LILES JH, WOOTTON R. Reversal of fentanyl/fluanisone neuroleptanalgesia in the rabbit using mixed agonist/antagonist opioids. *Lab Anim* 1989; 23: 147-155.
- 128.FLECKNELL PA. Advances in the assessment and alleviation of

- pain in laboratory and domestic animals. Proc 5th Int Congress Vet Anesth 1994: 37-47.
- 129.STRACK LE, KAPLAN HM. Fentanyl and droperidol for surgical anesthesia of rabbits. J Am Vet Med Assoc 1968; 153: 522-825.
- 130.GUERREIRO D, PAGE CP. The effect of neuroleptanalgesia on some cardiorespiratory variables in the rabbit. Lab Anim 1987; 21: 205-209.
- 131.MERO M, MAKELA S, VAINIONPAA K, VIKTONEN K, ROKKANEN P. The use of neuroleptanalgesia for experimental orthopaedic surgery in the rabbit. Acta Vet Scand 1987; 28: 251-525.
- 132.GREEN CJ, HALSEY MJ, PRECIOUS S, WARDLEY-SMITH B. Alphaxolone-alphadolone anesthesia in laboratory animals. Lab Anim 1978; 12: 85-89.
- 133.FLECKNELL PA, LILES JH. Halothane anesthesia in the rabbit: a comparison of the effects of medetomidine, acepromazine and midazolam on breath-holding during induction. J Assoc Vet Anaest 1996; 25: 11-14.
- 134.GOGNY M. Les anesthésiques volatils. Point Vét 1993; 25: 307-314.
- 135.LIND RC, GANDOLFI AJ, de la M HALL P. The role of oxidative biotransformation of halothane in the Guinea Pig Model of Halothane-associated hepatotoxicity. Anesthesiology 1989; 70: 649-653.
- 136.DESBOIS C, BLAIS D, CUVELLIEZ. Utilisation de l'analgésie épidurale chez le chien. Méd Vét Qué 1993; 23:33-35.
- 137.FARNY J, BLAIS D, VAILLANCOURT D, CUVELLIEZ S. L'anesthésie

- épidurale caudale en pratique équine. Méd Vét Qué 1993; 23: 78-81.
- 138.KERO P, THOMASSON B, SOPPI A-M. Spinal anesthesia in the rabbit. Lab Anim 1981; 15: 347-348.
- 139.KLEEN WR. Drug potentiation of hypnotic restraint of rabbits, as indicated by behavior and brain electrical activity. Lab Anim Care 1965; 15: 163-167.
- 140.RAPSON WS, JONES TC. Restraint of rabbit hypnosis. Lab Anim Care 1964; 14: 131-133.
- 141.GRUBER RP, ANATO JJ. Hypnosis for rabbit surgery. Lab Anim Care 1970; 20: 741-742.
- 142.FLECKNELL PA. Anesthetic management. In: Harcourt, Brace, Jovanovich publ. Laboratory animal anesthesia. San Diego: Academic Press, 1987: 41-58.
- 143.LIVINGSTON A. Physiological basis for pain perception in animals. Proc 5th Int Congress Vet Anesth 1994: 1-6.
- 144.MORTON DB, GRIFFITHS PHM. Guidelines on the recognition of pain distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. Vet Rec 1985; 116: 431-436.
- 145.SANDFORD N, EWBANK R, MOLONEY V, TAVERNER WD, UVAROV O. Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. Vet Rec 1986; 118: 334-338.
- 146.FLECKNELL PA. The relief of pain in laboratory animals. Lab Anim 1984; 18: 147-160.
- 147.HOUGHTON KJ, RECK RH, SAWYER DC, DURHAM RA, ADAMS T, LANGLAN MA, STRILLER E. Dose-response of intravenous

- butorphanol to increase visceral nociceptive threshold in dogs. Proc Soc Exp Biol and Med 1991; 197: 290-296.
- 148.WHELAN G, FLECKNELL PA. Three methods of assessing anaesthetic depth in rats: a comparative study. J Vet Anaesth 1993; 20: 42.
- 149.WALL PD. Defining « Pain in animals » In: Short CE, Van Poznak AV, eds. Animal Pain. New York: Churchill Livingstone, 1992: 63-79.
- 150.BOATWRIGHT CE, FUBINI SLF, GROHN YT, GOSENS L. A comparison of N-butylscopolammonium bromide and butorphanol tartrate for analgesia using a balloon model of abdominal pain in ponies. Can J Vet Res 1996; 60: 65-68.
- 151.FOX SM, MELLOR DJ, FIRTH EC, HODGE H. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. Res Vet Sci 1994; 57: 110-118.
- 152.AMAND KJS, SIPPPELL WG, AYNSLEY-GREEN A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. The Lancet 1987; 1: 62-66.
- 153.HASKING SC. General guidelines for judging anesthetic depth. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1992; 22: 432-434.
- 154.COPPENS P. La surveillance de l'anesthésie chez les petits animaux. Point Vét 1993; 25: 111-118.
- 155.MILLERS, SHORT CE, EKSTRON PM. Quantitative electroencephalographic evaluation to determine the quality of analgesia during anesthesia of horses for arthroscopic

- surgery. Anim Vet Res 1995; 56: 374-379.
- 156.EKSTRON P, SHORT CE, GEINER TR. Electroencephalography of detomidine-ketamine-halothane and detomidineketamine-isoflurane anesthetized horses during orthopedic surgery. Vet Surg 1993; 22: 414-418.
- 157.OTTO K, SHORT CE. Electroencephalographic power spectrum analysis as a monitor of anesthetic depth. Vet Surg 1991; 20: 362-371.
- 158.PRYNN RB, REDDING RW. Electroencephalographic continuum in dogs anesthetized with methoxyflurane and halothane. Am Vet Res 1968; 29: 1913-1928.
-