

**COMMENT PREVENIR L'HYPOXIE PENDANT
L'ANESTHESIE DU RHINOCEROS D'AFRIQUE
(*CERATOTHERIUM SIMUM ET DICEROS BICORNIS*)**

***HOW TO PREVENT HYPOXIA DURING ANESTHESIA OF AFRICAN
RHINOCEROS (CERATOTHERIUM SIMUM AND DICEROS BICORNIS)***

Marine SAMAIN

Travail de fin d'études
présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecine Vétérinaire

ANNEE ACADEMIQUE 2019/2020

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

**COMMENT PREVENIR L'HYPOXIE PENDANT
L'ANESTHESIE DU RHINOCEROS D'AFRIQUE
(*CERATOTHERIUM SIMUM ET DICEROS BICORNIS*)**

***HOW TO PREVENT HYPOXIA DURING ANESTHESIA OF AFRICAN
RHINOCEROS (CERATOTHERIUM SIMUM AND DICEROS BICORNIS)***

Marine SAMAIN

Tuteur : Dr. Sandersen Docteur en médecine vétérinaire, PhD, Dipl ECEIM et ECVAA

Chargé de cours

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du grade

de Médecine Vétérinaire

ANNEE ACADEMIQUE 2019/2020

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

COMMENT PREVENIR L'HYPOXIE PENDANT L'ANESTHESIE DU RHINOCEROS D'AFRIQUE (*CERATOTHERIUM SIMUM ET DICEROS BICORNIS*)

Objectif de ce travail :

Ce travail a pour objectif d'analyser les problèmes liés à l'anesthésie des rhinocéros d'Afrique et d'énumérer les solutions étudiées ou en cours d'étude.

Résumé :

L'hypoxie, secondaire à la dépression respiratoire induite par l'étorphine, des rhinocéros est le problème majeur rencontré durant leur anesthésie. Il existe différentes manières d'y pallier. Certaines jouent sur des paramètres extra-pulmonaires comme l'acidose via le positionnement, la consommation en oxygène via la diminution des tremblements ou encore la tachycardie et l'hypertension via l'utilisation de molécules. De plus, l'expérimentation de différents protocoles anesthésiants utilisés dans un boma ou sur le terrain, permettent également de diminuer les effets de cet état hypoxique. Les résultats actuels sont prometteurs et permettent déjà une immobilisation relativement sûre des rhinocéros africains. Cependant, d'autres recherches devraient permettre d'affiner les protocoles et d'anticiper au mieux les besoins du terrain.

HOW TO PREVENT HYPOXIA DURING ANESTHESIA OF AFRICAN RHINOCEROS (*CERATOTHERIUM SIMUM* AND *DICEROS BICORNIS*)

Aim of the work :

The aim of this work is to analyze problems associated with the anesthesia of the African rhinoceros and to list the solutions studied or under study.

Summary :

Hypoxia, secondary to the respiratory depression induced by etorphine, of rhinoceroses is the major problem encountered during their anesthesia. There are different ways to overcome this. Some play on extra pulmonary parameters such as acidosis via positioning, oxygen consumption via reduction of tremors, or even tachycardia and hypertension through the use of molecules. In addition, experimenting with different anesthetic protocols used in a boma or in the field, also reduce the effects of this hypoxic state. The current results are promising and already allow a relatively safe immobilization of African rhinos. However, other research should make it possible to refine the protocols and to better anticipate the needs of the field.

Table des matières

1	Introduction	6
2	Matériel et méthode.....	9
3	Résultats	10
3.1	Positionnement.....	10
3.2	Tremblements et rigidité musculaire	12
3.3	Protocoles anesthésiants.....	14
3.3.1	Agonistes-antagonistes.....	15
3.3.2	Complémentation en oxygène	19
3.3.3	Tranquillisants.....	22
3.4	Hypertension et tachycardie	24
4	Conclusion.....	28
5	Annexe A.....	31
6	Bibliographie	33

1 Introduction

Ce travail est réalisé dans le cadre de mon travail de fin d'étude à l'Université de Liège et traitera des moyens de prévention de l'hypoxie durant l'anesthésie du rhinocéros. Les différentes espèces de rhinocéros vont être présentées, suivi d'un rappel des techniques d'anesthésie et des principales molécules utilisées, et pour finir les mécanismes impliqués dans le phénomène d'hypoxie.

Il existe cinq espèces de rhinocéros. Parmi les cinq, deux sont originaires d'Afrique et trois d'Asie : Le premier, présent sur le continent africain, est le rhinocéros blanc (*Ceratotherium simum*), et compte deux sous-espèces, celle du Sud et celle du Nord. Cette dernière a été déclarée disparue à l'état sauvage. De plus, ce 20 mars 2018, le dernier individu mâle du Nord retenu en captivité s'est éteint (Le Figaro Premium, 2018). Le deuxième représentant africain, est le rhinocéros noir (*Diceros bicornis*), dont il ne reste que 5000 individus à l'état sauvage. Du côté asiatique, on note la présence de trois espèces : Le rhinocéros de Java (*Rhinoceros sondaicus*), de Sumatra (*Dicerorhinus sumatrensis*) et Indien (*Rhinoceros unicornis*). Au cours des cinquante dernières années, le nombre de rhinocéros a diminué de 80 %. En cause, le braconnage et le commerce illégal des cornes, la disparition et la dégradation de leur habitat ainsi que les changements climatiques (World Wildlife Found, 2018). Il est donc important de mettre tout en œuvre pour permettre la conservation de ces espèces. Celle-ci dépend notamment de l'habilité à immobiliser de manière sûre, fiable et efficace les rhinocéros. En effet, l'anesthésie est un outil dans le management du rhinocéros. Il permet l'identification, la délocalisation et l'intervention de vétérinaires, que ce soit pour du diagnostic ou des chirurgies (écornage). Par exemple, au Zoo de San Diego, des chercheurs expérimentent l'implantation d'embryons de rhinocéros blanc du Nord chez des mères de la sous-espèce du Sud (Saragusty et al., 2016). Toutes ces opérations participent à la préservation et à la propagation de l'espèce.

Le mot « anesthésie » a été inventé en 1846 par Oliver Wendell Holmes qui voulait décrire l'effet insensibilisant de l'éther en un seul terme. Actuellement, il existe plusieurs types d'anesthésie : L'anesthésie locale où l'animal reste attentif à son environnement mais

qui induit une diminution voire une absence de la perception douloureuse. Et l'anesthésie générale où l'animal est dans un état d'inconscience dû à un processus contrôlé et réversible d'intoxication du système nerveux central. Elle peut également être définie selon trois critères : L'inconscience, la myorelaxation et l'analgésie. Pour pouvoir atteindre ces trois effets, il est courant d'utiliser plusieurs molécules en association. Cela permet de diminuer les doses utilisées et de diminuer les effets secondaires de chaque molécule. Une anesthésie générale induite par plusieurs molécules qui induisent un état d'inconscience, de la myorelaxation ainsi qu'une analgésie, se dit « anesthésie balancée ». (Clarke et al., 2014)

Les protocoles d'anesthésie du rhinocéros impliquent, le plus souvent, un opioïde comme l'étorphine hydrochloride, le carfentanyl qui a une durée d'action plus longue ou le fentanyl dont le nouveau dérivé, le thiafentanil est à action rapide et a une courte durée d'action dans différentes espèces sauvages (Stanley et al., 1988 ; Janssen et al., 1993) Ces molécules sont des opioïdes purs agonistes qui assurent la médiation de leurs effets à travers les récepteurs opioïdes (μ , δ et κ) répartis dans le SNC et périphérique (Grimm & Lamont, 2007). Les récepteurs μ assurent la médiation de la plupart des effets analgésiques et sédatifs ainsi que plusieurs effets secondaires, dont la dépression respiratoire. Les opioïdes sont régulièrement utilisés en combinaison avec un sédatif, tranquillisant, ou les deux, pour améliorer la qualité de l'immobilisation et pour diminuer les besoins en opioïdes. La sédation est définie comme étant une perte des réflexes et de l'état de conscience. Cela permet d'augmenter la sûreté et la qualité de l'anesthésie (Hermes and Hildebrandt, 2012) en agissant sur les mêmes récepteurs que les opioïdes et offrant ainsi un effet synergique. Un alpha 2- agoniste (xylazine, détomidine, médétomidine) peut également être utilisé et les tranquillisants comme le butyrophénone ou l'azapérone sont fréquemment utilisés. L'effet de l'azapérone est principalement dû au blocage des récepteurs de la dopamine, mais il a également des effets antagonistes sur les récepteurs alpha 1 (Tranquilli et al., 2007). Les différents protocoles utilisés sont présentés dans le Tableau I. Annexe A. Les doses sont calculées après évaluation du genre, de l'âge (jeune ou adulte), du statut reproducteur et du poids de l'animal. Le dernier critère est plus compliqué à évaluer et s'acquière avec l'expérience. Ces protocoles sont administrés en intramusculaire (i.m.) au moyen d'un fusil et

de flèches hypodermiques. Cette technique d'anesthésie à distance est appelée, la télé anesthésie et permet de réduire le stress induit par la capture.

L'opioïde le plus utilisé pour l'anesthésie des rhinocéros est l'étorphine. Il a un pouvoir analgésiant et anesthésiant en agissant sur les récepteurs μ , δ et κ (Récepteurs opioïdes) (Buss et al., 2015b). C'est un dérivé morphinique 1000 à 3000 fois plus puissant que la morphine (Farrow and Watson, 2004), il nécessite un petit volume d'injection et son temps d'induction est rapide. Cette dernière caractéristique permet de réduire les risques de blessure, le stress ainsi que la distance parcourue par l'animal avant l'effet du produit (Portas, 2004).

Malgré sa capacité à induire une immobilisation rapide et réversible, l'étorphine agit principalement sur les récepteurs μ (Morkel et al., 2010). Son utilisation est donc caractérisée par une forte dépression respiratoire et donc par de l'hypoventilation. Cela se traduit par de l'hypercapnie et de l'hypoxémie qui peut mener à une acidose métabolique et respiratoire (Buss et al., 2015a). A cela se rajoute de la tachycardie, de l'hypertension, (Tous deux ont été décrits également chez les chevaux (Schlarman et al., 1973) et chez les rhinocéros blancs (LeBlanc et al., 1987) mais pas chez les rhinocéros noirs), de la rigidité et des tremblements musculaires (Buss et al., 2015b). L'ensemble de ces mécanismes mène à un état hypoxémique. D'autres paramètres peuvent constituer une difficulté à l'anesthésie, comme la régurgitation passive d'eau (Farrow and Watson, 2004), leur large taille ainsi que leur sensibilité aux opioïdes.

Cependant, l'hypoxémie reste le problème majeur. Dans une étude de 2018, ils ont démontré que l'hypoxémie et l'hypercapnie observés après l'administration d'étorphine n'était pas le résultat d'une diminution de la ventilation par minute. Une augmentation dans le gradient d'oxygène alvéolaire artériel contribue probablement à l'hypoxie chez les rhinocéros blancs immobilisés. Cependant, l'impact et les processus physiologiques sous-jacents conduisant à des changements dans le gradient alvéolaire artériel nécessitent une élucidation supplémentaire (Buss et al., 2018). Des hypothèses ont déjà été posées : Une inadéquation ventilation/perfusion, un shunt de droite à gauche ou l'altération de la diffusion des gaz entre les alvéoles et le sang (West, 2008). Leurs mécanismes seraient les suivants : Premièrement,

les opioïdes induisent une dépression respiratoire (hypoventilation). De cela, découle une hypercapnie et une hypo-diffusion alvéolaire : La ventilation des alvéoles va être inadéquate par rapport à leur perfusion (inadéquation ventilation/perfusion), ce qui va créer des espaces morts. Le dioxyde de carbone ne va plus pouvoir être évacué correctement et la pression artérielle en CO₂ (PaCO₂) va augmenter. Deuxièmement, certaines alvéoles vont être court-circuitées par des shunts intra pulmonaires et suite à cela, la pression artérielle en oxygène (PaO₂) va diminuer (Heard et al., 1992). Il n'a pas été clairement établi le phénomène prédominant entre l'inadéquation ventilation/perfusion et les shunts. Chez le cheval, l'hypoxémie est associée à une augmentation des shunts pulmonaires (Thurmon, 1990). L'atélectasie due à la compression du diaphragme par les organes abdominaux, a été suggérée comme une raison probable du développement de shunt et d'hypoxémie (Nyman et al. 1990).

Suite à la diminution de la perfusion périphérique, il est possible d'observer de l'hypotension, de l'arythmie, et donc un dysfonctionnement des organes (Thurmon, 1990). Ces différents événements peuvent mener à la mort de l'animal, bien que peu de cas de mortalité ont été rapportés (Edner et al., 2014). Cet état hypoxique n'est donc pas sans conséquence, il convient donc d'y remédier en développant des stratégies pour l'éviter ou le limiter. Les études étant le plus souvent réalisées sur les espèces africaines, nous allons nous concentrer sur *Ceratotherium simum* et *Diceros bicornis*.

Les rhinocéros appartiennent à l'ordre Perissodactyla, qui inclut trois familles : Equidae, Tapiridae, and Rhinocerotidae (Fahlman, 2008). Cela leur confère des points communs au niveau de l'anesthésie. Tout au long de ce travail, un parallèle ou comparaison sera réalisé avec les équidés.

2 Matériel et méthode

Les recherches ont été menées principalement via le moteur de recherche "Pubmed" avec les mots-clefs suivant : "rhinoceros", "anesthesia", "hypoxia", "hypoxemia", "sedation",

“immobilization”, “tranquilisation”, “etorphine”, “ventilation”, “butorphanol”, “oxygen insufflation”, “chemical restraint.

Après les premiers résultats, la sélection a été faite en prenant en priorité les articles issus de journaux internationaux, de revues de la littérature, *peer reviewed*.

Pour compléter les informations recueillies, la consultation de livres en rapport a été réalisée à la bibliothèque de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l’Université de Liège.

3 Résultats

3.1 Positionnement

La masse de l’animal, la pression des viscères sur le diaphragme en fonction de sa position et la vasoconstriction périphérique sont des paramètres extra-pulmonaires à prendre en compte également (Thurmon, 1990; Farrow and Watson, 2004; Haw et al., 2014; Buss et al., 2015a, 2015b). Gérer ces paramètres permet de gérer les phénomènes d’acidose et de myopathie (Wengerd et al., 2007; Edner et al., 2014). Il convient donc de jouer sur certains paramètres comme la position de l’animal induit (Thurmon, 1990; Bush et al., 2004; Wengerd et al., 2007; Buss and Meyer, 2016).

Différentes études ont été menées sur des rhinocéros noirs pour comparer l’effet de la position sternale ou latérale sur différents paramètres. Ces études corroborent les rapports précédents qui démontrent une acidose et un taux de lactate sanguin élevé dans des conditions similaires, ce dernier diminuant avec le temps après le fléchage (Wengerd et al., 2007; Edner et al., 2014). Ces rapports suggèrent également qu'en plus du temps d’induction, la posture est déterminante quant à la diminution du taux de lactate chez le rhinocéros noir couché. Etant donné que le lactate est un marqueur du métabolisme anaérobie dans les muscles, la diminution de la concentration plasmatique de lactate pourrait suggérer que l’environnement

cellulaire dans le muscle s'améliore. Cela peut être important pour préserver la fonction musculaire.

Dans une première étude de 2010, 36 rhinocéros noirs ont été immobilisés (étorphine, azapérone et hyaluronidase) et ont reçu un soutien en oxygène. Différents paramètres ont été mesurés. Il ressort que la position sternale réduit les espaces morts ventilés et améliore l'oxygénation de l'animal. Cela pourrait être expliqué par une meilleure oxygénation due à une augmentation de la ventilation et de la circulation sanguine des deux côtés des poumons. Les résultats de la meilleure oxygénation en position sternale chez le rhinocéros noir étaient similaires aux rapports sur les chevaux et les rhinocéros blancs en liberté (Gleed, 1988; Wengerd et al., 2007). Cependant, en position latérale, la lactatémie était plus faible, sa clairance plus élevée, mais les valeurs en CO₂ expiré étaient plus basses (PETCO₂) (Morkel et al., 2010). L'explication de cette baisse de PETCO₂ est la suivante : L'espace mort est constitué de l'anatomique (passages conducteurs) et du physiologique (dû à l'inadéquation ventilation/perfusion). C'est ce dernier qui est modifié en fonction de la posture (Radcliffe et al., 2014). La ventilation des alvéoles sous-perfusées constitue une ventilation de l'espace mort alvéolaire et conduit à la dilution du carbone expiré et donc de PETCO₂ (Lumb, 2005). L'espace mort en position sternal est donc plus petit. Dans une seconde étude en 2007, il avait déjà été démontré une augmentation de PaO₂ et une diminution du gradient alvéolo-artériel en oxygène (P(A-a)O₂) en position sternale (Wengerd et al., 2007). Dans une étude de 2014, il résulte que la ventilation minute est meilleure en position latérale. Cependant, les données montrent que la ventilation apparemment supérieure en décubitus latéral est causée par une augmentation de ventilation de l'espace mort et pas de la ventilation alvéolaire et pourrait être donc perçue comme un gaspillage d'énergie (Radcliffe et al., 2014). D'autre part, l'hypoxémie et l'acidose lactique étaient plus sévères en position latérale par rapport à la position sternale.

Il est conclu que le positionnement latéral n'offre aucun avantage certain par rapport au sternal et que le repositionnement peut être une option pour améliorer stratégiquement l'oxygénation (PaO₂, SO₂ et SpO₂). Il est précisé que d'autres études prenant en compte la mesure de l'oxygène délivré aux différents muscles et organes seraient nécessaires avant de

déclarer la position sternale comme idéale (Radcliffe et al., 2014). En comparaison, dans une étude de Raiger et collaborateurs de 2010 sur des chevaux, il n'a pas été observé de différences d'espace mort entre le décubitus latéral ou sternal (Raiger et al., 2010). Cependant, ces chevaux étaient ventilés mécaniquement, tandis que les rhinocéros respiraient spontanément. Si l'hypoxémie est due à une limitation de diffusion ou à une inadéquation de la ventilation (mais pas à un vrai shunt), alors elle répondra à la supplémentation d'oxygène inspiré. Cela a été démontré dans une étude où l'insufflation d'oxygène aux voies aériennes supérieures a augmenté la saturation en oxygène chez des rhinocéros blancs (Bush et al., 2004).

3.2 Tremblements et rigidité musculaire

D'autres paramètres devant être pris en compte sont les tremblements (surtout observés chez les rhinocéros blancs) et la rigidité musculaire qui induisent une élévation de la température, donc une demande en oxygène supplémentaire, dont l'apport n'est pas facilité en cas d'hypoxémie (Zechini, 2003). Cela conduit à des myopathies de capture et de décubitus observées chez le rhinocéros blanc (Burroughs et al., 2012a). Il a été observé que les tremblements augmentent avec des doses supplémentaires d'étorphine (Thurmon, 1990). Les rhinocerotidés et les équidés, tous deux de l'ordre Perissodactyla, semblent être particulièrement sujets à développer des tremblements musculaires après administration d'opioïdes (Haigh 1990; Moreira 2010). Les tremblements observés lors de l'immobilisation chimique des rhinocéros blancs sont susceptibles d'être des tremblements de repos, qui surviennent lorsque les muscles sont stimulés involontairement (Findley, 1996). Une étude de 2017 réalisée sur des rhinocéros blancs, vise à déterminer les mécanismes possibles qui conduisent à des tremblements musculaires et vérifier si les interventions de soutien au système cardiorespiratoire affectent l'intensité des tremblements. Des tremblements avaient déjà été observés chez les rhinocéros blancs qui ont été immobilisés avec de l'étorphine et de l'azapérone (Atkinson et al., 2002; Portas, 2004 ; Fahlman 2008; Moreira, 2010; Radcliffe et al., 2014). Ils sont arrivés à la conclusion que l'intensité des tremblements était maximale

lorsque les animaux étaient gravement hypoxiques et en acidose et que ceux-ci peuvent être réduits si l'adrénaline circulante est réduite, ce qui peut être tenté via l'administration de butorphanol associée à l'insufflation d'oxygène (Buss and Meyer, 2017). Les causes précises des tremblements et de la production de catécholamines doivent encore être éclaircies.

Il n'a été relevé, contrairement à des observations précédentes (Thurmon, 1990), aucune corrélation entre les doses d'étorphine utilisées dans cette étude et l'intensité des tremblements et a donc été conclu que l'intensité des tremblements n'est pas un simple effet médicamenteux dose-dépendant. Cela peut s'expliquer par le fait que la physiologie d'un animal capturé est susceptible d'être modifiée non seulement par les médicaments immobilisant, mais aussi à la suite de l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique. Les catécholamines, libérées dans la circulation (Moreira 2010 ; Meltzer & Kock 2012), peuvent être trémorgéniques selon Lakie (2010), via l'activation des récepteurs β 2-adrénergiques dans les muscles squelettiques (Foley, Marsden & Owen 1967; Marsden & Meadows 1970 ; Lakie 2010). Et l'hypoxie et l'acidose peuvent en stimuler la libération (Yates et al. 2012).

L'hypothèse du butorphanol sans complémentation en oxygène a été testée de différentes manières : Quand le butorphanol est administré avec de l'étorphine dans une fléchette (Wengerd et al., 2007), ou administré par voie intraveineuse à des rhinocéros blancs immobilisés à l'étorphine (Burroughs et al., 2012b; Miller et al., 2013), il aurait réduit les tremblements. Il reste à savoir si le butorphanol modifie directement les tremblements musculaires par ses effets sur les récepteurs opioïdes ou indirectement par l'amélioration de la fonction cardiorespiratoire de l'animal (Haw et al. 2014). Différentes explications de l'effet du butorphanol chez le rhinocéros blanc ont été proposés, y compris l'amélioration de la ventilation ou les altérations possibles de l'activité métabolique (Miller et al. 2013; Boardman et al. 2014; Haw et al. 2014; Buss et al. 2015a). Dans une étude de 2018, l'administration de butorphanol intraveineux (i.v.) a été suivie de l'amélioration de PaO₂ et PaCO₂, bien que les animaux restent hypoxémiques et hypercapniques. L'amélioration des gaz du sang semble résulter principalement d'une diminution de la consommation en oxygène associée à une diminution des tremblements musculaires, plutôt que de changements de ventilation (Buss et al., 2018).

Une deuxième piste est la suivante : Les benzodiazépines, butyrophénones et α 2-agonistes, couramment utilisés pendant la capture, ont des effets myorelaxants (Zechini, 2003; Burroughs et al., 2012b).

Les benzodiazépines comprennent le diazépam, le midazolam et le zolazépam, qui sont des relaxants musculaires à action centrale et réduisent les spasmes musculaires et la spasticité (Plumb, 1995). Ils peuvent être utilisés pour traiter la myopathie de capture (Paterson, 2014). Le midazolam possède une rapidité d'action intéressante et est plus puissant que le diazépam. Grâce à ses propriétés de myorelaxation, son utilisation peut être envisagée pour contrecarrer l'appauvrissement en oxygène causé par les tremblements musculaires et l'hyperthermie inhérente à l'utilisation d'opioïdes (Radcliffe, 2014). De plus dans une étude de 2016, les niveaux de lactate enregistrés étaient plus faibles que ceux d'une étude précédente où l'immobilisation a été réalisée à l'étorphine et azapérone (Boardman et al., 2014; van Zijll Langhout et al., 2016). Dans cette même étude, il a été conclu que l'association midazolam/étorphine offre une amélioration de la myorelaxation en décubitus sternal et latéral mais confère une période d'induction plus courte par rapport à un protocole azapérone/étorphine (van Zijll Langhout et al., 2016).

Bien que leurs effets sur les tremblements aient été cliniquement observés auparavant, (Wengerd et al., 2007 ; Moreira, 2010;), cela n'a pas été suffisamment étudié ou décrit.

3.3 Protocoles anesthésiants

Au niveau médicamenteux, on peut essayer de contourner les effets de l'étorphine en jouant sur le protocole anesthésique avec par exemple, le butophanol. Il y aura une différence de gestion en captivité (Morkel, 1994) et en milieu hospitalier (Radcliffe et al., 2000; Atkinson et al., 2002; Radcliffe et al., 2014). On souhaite un temps d'induction court pour diminuer le stress associé à la capture, la distance parcourue par l'animal en captivité, pour réduire le risque de blessure, d'effort et d'hyperthermie lorsqu'on immobilise des rhinocéros en liberté en terrain accidenté ou par temps chaud, ainsi que pour pouvoir rapidement monitorer la respiration en milieu hospitalier. Cependant, quel que soit le contexte, on cherche à utiliser une combinaison de molécules permettant de diminuer les doses utilisées en

profitant de leur effet synergique. Celles-ci doivent aussi permettre d'être réversées (Fahlman, 2008).

Une série de différents articles comparant les effets de plusieurs protocoles va être analysée. La grande majorité des études se concentrent sur le "white rhinocéros" (*Ceratotherium simum*) étant donné que l'inconvénient majeur de l'utilisation d'opioïdes agonistes puissants est qu'ils altèrent profondément la respiration, en particulier chez le rhinocéros blanc (Burroughs et al., 2012a).

3.3.1 Agonistes-antagonistes

Nous allons tout d'abord nous intéresser à l'utilisation d'agonistes-antagonistes d'opioïdes, tels que la nalorphine, le butorphanol et la diprénorphine.

Avant 2001, la nalorphine était facilement disponible en Afrique du Sud et la combinaison de nalorphine avec la diprénorphine pour l'antagonisme partiel de l'étorphine chez les rhinocéros blancs était un protocole utilisé dans le parc national Kruger. La nalorphine à faible dose a été décrite comme agissant comme un antagoniste concurrentiel qui bloque la plupart des actions des morphiniques à faible dose, tandis qu'à des doses plus élevées, elle a un pouvoir analgésique et imite les morphiniques (Rang et al., 2007). Ces effets reflètent probablement un effet antagoniste sur les récepteurs μ , couplé à une action agoniste partielle sur les récepteurs κ et δ . Cependant, les avantages physiologiques de l'administration de cette combinaison n'ont jamais été évalués scientifiquement, et même lorsque la nalorphine était utilisée seule comme antagoniste partiel chez les rhinocéros immobilisés, elle n'a que légèrement amélioré l'oxygénation du sang et une hypoxémie sévère persistait (Bush et al., 2004). Elle a également amélioré la respiration et la saturation de l'hémoglobine en oxygène mesurée par un pulse oxymètre (Koch et al., 1995). La nalorphine n'étant plus disponible, certains vétérinaires utilisent désormais une combinaison de diprénorphine et de butorphanol (Buss, 2018).

Le butorphanol est un opioïde agoniste-antagoniste, qui est soit μ -antagoniste ou μ -agoniste partiel et a une activité κ -agoniste (Kukanich et Papich, 2007). Il annule donc une

partie des effets dépressifs respiratoires tout en conservant les effets sédatifs via les récepteurs κ (Boardman et al., 2014). L'utilisation du butorphanol chez le rhinocéros blanc est basée sur des preuves anecdotiques selon lesquelles le butorphanol améliorerait la respiration en inversant l'induction induite par l'étorphine via l'activation des récepteurs μ (Burroughs et al., 2012b). Cependant, Miller et ses collègues (Miller et al., 2013) ont récemment suggéré que les avantages du butorphanol peuvent être liés à un changement de la profondeur de l'immobilisation plutôt qu'à un antagonisme direct des récepteurs μ . Leur conclusion était basée sur la persistance d'hypoxémie chez les rhinocéros ayant reçu du butorphanol pendant les immobilisations dans un boma (petite enceinte utilisée pour contenir temporairement des animaux sauvages).

Son efficacité a été testée de nombreuses fois, mais il n'a pas prévenu l'hypoxémie ou l'hypercapnie pendant l'immobilisation des rhinocéros blancs (Wengerd et al., 2007 ; Miller et al., 2013; Boardman et al., 2014). Cependant, une seule dose i.v. (15 mg par mg d'étorphine) combinée avec une insufflation trachéale d'oxygène (30 L / min) a entièrement corrigé l'hypoxémie induite par les opioïdes et l'hypercapnie chez un mâle blanc subadulte immobilisé latéralement dans un boma, alors que l'oxygène seul n'a pas corrigé l'hypoxémie dans la même étude et a même exacerbé l'hypercapnie (Haw. et al., 2014). De plus, le butorphanol a également semblé réduire la tension musculaire et la rigidité thoracique, un effet qui peut avoir contribué à une meilleure ventilation.

Une autre étude récente (Miller et al., 2013) a indiqué que le butorphanol pourrait être administré dans le mélange des fléchettes plutôt qu'après l'immobilisation. Cela a conduit à une diminution de l'intensité de l'effort pendant l'induction, qui a entraîné des troubles métaboliques, moins graves. La découverte que la concentration plasmatique de lactate était positivement corrélée avec la vitesse à laquelle les rhinocéros ont couru après le placement des fléchettes soutient le point de vue selon lequel l'intensité réduite de l'effort pendant l'induction diminuerait la gravité de l'acidose. Cependant, les rhinocéros étaient encore gravement hypoxémiques (Miller et al., 2013). Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si le butorphanol administré dans la fléchette, associé à de l'oxygène administré pendant le décubitus, entraînerait une amélioration de l'équilibre acide-base avec augmentation de l'oxygénation chez les rhinocéros blancs immobilisés.

La diprénorphine est connue pour ses effets antagonistes plus importants que le butorphanol. Elle est enregistrée comme antidote standard pour l'immobilisation induite par l'étorphine, et doit être administrée à raison de 2 à 3 mg par mg d'étorphine. Dans la plupart des espèces, la diprénorphine a été l'antagoniste le plus couramment utilisé (Burroughs et al. 2012b) et les temps de récupération après son administration intraveineuse varient de quelques secondes à 4 minutes (Swan, 1993). Cependant, on pense qu'un certain degré de sédation peut être maintenu lors de son utilisation, en particulier chez certaines espèces (rhinocéros blanc, éléphant et girafe). Par conséquent, il est recommandé qu'un antagoniste opioïde pur, comme la naltrexone, soit utilisé pour inverser les effets des opioïdes agonistes chez les animaux qui doivent être relâchés dans la nature (Burroughs et al. 2012b). Chez le rhinocéros blanc, la diprénorphine semble ne pas antagoniser complètement les effets de l'étorphine et les animaux resteront partiellement anesthésiés jusqu'à 8 heures après l'administration de la diprénorphine (Rogers 1993). Comme le butorphanol, la diprénorphine a été préconisée comme traitement potentiel pour inverser la déficience respiratoire induite par l'étorphine chez les rhinocéros blancs immobilisés.

Une inversion partielle des effets opioïdes est prometteuse, mais jusqu'à présent, les médicaments et les doses évalués n'ont pas été entièrement efficace pour la prévention ou le traitement de l'hypoxémie sans ajout d'oxygène. Des études ont donc été menées dans ce sens. Des premiers travaux ont démontré que le butorphanol associé à la complémentation en oxygène corrige l'hypoxémie induite par l'étorphine chez les rhinocéros blancs immobilisés en milieu hospitalier (Haw et al., 2014) et réduit considérablement la gravité de l'hypoxémie chez les rhinocéros blancs immobilisés sur le terrain à un niveau cliniquement acceptable (Buss et al., 2015a).

Une étude de 2018 porte sur l'efficacité du butorphanol, seul ou en combinaison avec de la diprénorphine avec et sans complémentation en oxygène, dans le soulagement de l'insuffisance respiratoire induite par les opioïdes. L'étude a été réalisée en deux parties : un essai en milieu hospitalier et un essai sur le terrain. Pour standardiser l'essai, la diprénorphine et le butorphanol ont été administrés selon un rapport en fonction de la dose d'étorphine utilisée dans la fléchette immobilisante. Par conséquent, 0,4 mg de diprénorphine et 3,3 mg de butorphanol par mg d'étorphine ont été utilisés, ce qui équivaut à environ 1 mg de

diprénorphine associé à 10 mg de butorphanol pour 2 mg - 3 mg d'étorphine administrés. Les résultats suivants sont apparus : Le butorphanol (à 3,3 mg par mg d'étorphine) associé à la diprénorphine (à 0,4 mg par mg d'étorphine) n'offre aucun avantage par rapport au butorphanol (à 15 mg par mg d'étorphine) seul en ce qui concerne l'amélioration de PaO₂, PaCO₂ et les taux respiratoires chez les animaux immobilisés à l'étorphine. L'association butorphanol + diprénorphine + oxygène et butorphanol + oxygène, aux doses utilisées, ont amélioré de manière significative l'hypoxémie induite par l'étorphine dans les deux groupes de rhinocéros blancs immobilisés et corrigé l'hypoxémie chez le rhinocéros blanc immobilisé en milieu hospitalier. En milieu sauvage, l'hypoxémie n'a pas totalement été réglée. Quel que soit le terrain, aucune différence n'a été notifiée entre les groupes oxygénés, avec ou sans diprénorphine (Buss, 2018).

Semblable aux résultats de notre étude précédente (Haw et al., 2014), ces opioïdes agoniste-antagonistes seuls, aux doses utilisées, n'ont que modérément améliorés l'oxygénation du sang (PaO₂). Ainsi, la complémentation en oxygène en milieu hospitalier est nécessaire pour corriger l'hypoxémie induite par les opioïdes sans différence entre l'utilisation d'un seul ou d'une combinaison des traitements agoniste-antagonistes partiels. Sur le terrain, l'oxygénation du sang n'était pas complètement corrigée malgré l'apport en oxygène, bien qu'elle se soit considérablement améliorée (Buss, 2018).

Pour ce qui est de PaCO₂ en milieu hospitalier, son amélioration n'était pas aussi importante que pour PaO₂. Cependant, on observe quand même une réduction de l'hypercapnie avec et sans soutien en oxygène. On observe cependant une réduction plus importante de la PaCO₂ sans traitement à l'oxygène en milieu hospitalier (Buss, 2018). Ces résultats viennent rejoindre ceux d'un travail antérieur, qui a démontré que le butorphanol combiné à de l'oxygène a amélioré, mais n'a pas complètement corrigé l'hypercapnie chez les rhinocéros immobilisés en milieu hospitalier (Haw et al., 2014). L'augmentation de la PaCO₂ suite à l'inspiration de grands volumes d'oxygène comparé à sans a été démontré chez les chevaux (Marntell et al., 2005). L'idéal serait de trouver le débit optimal en oxygène pour atteindre des niveaux adéquats en PaO₂ et PaCO₂.

D'autre part, en milieu sauvage, le traitement butorphanol + oxygène (O₂) a conduit à une plus grande réduction de l'hypercapnie que butorphanol + diprénorphine + oxygène (Buss, 2018).

De tout cela, il est conclu que l'utilisation de suppléments en oxygène en combinaison avec du butorphanol à faible dose et de la diprénorphine n'offre aucun avantage autre qu'une réduction des coûts, par rapport au butorphanol (15 mg par mg d'étorphine) avec de l'oxygène. Il peut être utile de déterminer si une dose plus élevée de diprénorphine utilisée seule pourrait offrir un avantage physiologique par rapport au butorphanol seul. Cette étude confirme que le taux d'oxygène artériel peut être restauré à des valeurs cliniquement acceptables chez les rhinocéros blancs immobilisés auxquels on administre soit butorphanol + O₂ ou butorphanol + diprénorphine + O₂ aux doses utilisées dans cette étude (Buss, 2018).

3.3.2 Complémentation en oxygène

Plusieurs études ont eu recours à l'oxygène pour soutenir voir essayer d'améliorer la fonction respiratoire. Dans des conditions extensives, les animaux sont souvent immobilisés à plusieurs kilomètres d'une base d'attache avec un personnel et un équipement limités. L'intubation orotrachéale peut être difficile à réaliser chez les rhinocéros blancs en raison de la taille de la tête et de la rigidité musculaire associée à l'utilisation de l'étorphine, ce qui rend difficile l'ouverture de la bouche (Bush et al., 2004). La ventilation à pression positive intermittente nécessite la mise en place d'une sonde endotrachéale à ballonnet associé à l'utilisation de ventilateurs de grande capacité ou d'une valve à la demande connectée à une grande source d'air comprimé (Bush et al., 2004). La supplémentation en oxygène dans la trachée à l'aide d'un tube nasogastrique équin traversant la cavité nasale a également été décrite. Cette dernière a été la solution la plus souvent testée. Il en ressort que la concentration artérielle en oxygène a augmentée de manière significative dans l'étude de Bush en 2004 où l'intubation nasotrachéale a été utilisée, au contraire de l'hypercapnie et de l'acidose qui n'ont pas été améliorées (Bush et al., 2004). En 2008, l'administration intranasale d'oxygène (5 L / min - 10 L / min) chez les rhinocéros noirs et blancs a nettement amélioré l'oxygénation artérielle chez les subadultes et les jeunes, indépendamment de leur

position corporelle (Fahlman, 2008). En revanche, lorsque de l'oxygène intranasal (15 L / min) a été administré à deux rhinocéros blancs adultes sévèrement hypoxémiques, l'oxygénation artérielle a augmenté, mais est restée dans la plage hypoxémique (Fahlman, 2008). De même, bien que l'insufflation trachéale d'oxygène à 30 L / min chez un rhinocéros blanc subadulte en décubitus latéral ait augmenté la PaO₂, les animaux sont restés hypoxémiques (Buss et al., 2015a), alors qu'avec l'ajout de butorphanol, l'hypoxémie a entièrement été corrigée (Haw et al., 2014). Dans cette dernière étude, les résultats obtenus contredisent les résultats obtenus en 2004. En effet, ils ont montré que l'oxygène comme soutien unique n'a pas amélioré les valeurs de PaO₂ par rapport au groupe contrôle, et a eu un effet néfaste sur l'état respiratoire des animaux immobilisés. La disparité des résultats peut être le résultat d'une utilisation intermittente d'un antagoniste partiel des opioïdes (nalorphine) et d'un stimulant (doxapram) au cours de la première étude (Bush et al., 2004), et de d'autres variables de confusion associées aux essais sur le terrain. L'absence d'amélioration voire l'effet néfaste (augmentation de PaCO₂) suite à l'administration d'oxygène peut s'expliquer par le phénomène d'atélectasie d'absorption. Ce phénomène se produit lorsque la proportion de gaz qui pénètre dans les alvéoles est moindre que celle qui est éliminée via l'absorption sanguine (Magnusson and Spahn, 2003). Cette absorption des gaz augmente en parallèle avec la fraction d'oxygène inspirée (FiO₂). Chez les chevaux sous anesthésie générale, l'intégrité des voies respiratoires est compromise par le poids des organes abdominaux et par l'augmentation des shunts intrapulmonaires suite à l'atélectasie qui survient lors de FiO₂ élevée (Marntell et al, 2005; Auckburally et Nyman, 2017) . Ils en ont donc conclu que les rhinocéros recevant une supplémentation en oxygène avaient une FiO₂ élevée et une diminution de l'espace respiratoire suite à la pression des organes abdominaux et à une mauvaise ventilation (Haw et al., 2014). Si l'atélectasie est assez sévère pour provoquer plus de 50% de shunts, la supplémentation en oxygène ne sera pas efficace (Fahlman, 2008). Ce pourcentage aurait donc été dépassé étant donné l'absence d'amélioration de PaO₂ par rapport au groupe contrôle (Haw et al., 2014).

La supplémentation en oxygène est fortement recommandée lors de l'immobilisation de la faune, mais nécessite une étude plus approfondie dans de nombreuses espèces sauvages. L'efficacité de l'oxygénothérapie peut être influencée par plusieurs facteurs, comme le débit

d'oxygène et le degré de ventilation/perfusion ainsi que les shunts (Fahlman, 2014). L'étude de 2014 réalisée dans un boma qui reste la plus concluante démontre qu'il est possible de corriger complètement l'hypoxémie sévère qui se produit chez les rhinocéros blancs immobilisés chimiquement. Cependant, l'intervention n'a pas corrigé l'hypercapnie et l'acidose (Haw et al., 2014). Par conséquent, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour trouver un traitement qui soutienne pleinement la physiologie respiratoire des rhinocéros blancs immobilisés. De plus, il est important d'évaluer si les effets positifs observés le sont également sur le terrain étant donné les conditions différentes. Par exemple, l'exercice et le stress supplémentaire imposés par un véhicule ou une course en hélicoptère auquel un animal n'est pas habitué. On ne sait donc pas si un traitement cardiorespiratoire efficace pour des rhinocéros immobilisés et gardés dans un boma serait aussi efficace chez les rhinocéros en liberté.

Dans ce but, une étude a été réalisée (Buss et al., 2015a) avec le même protocole et la même cohorte, mais cette fois sur le terrain. Contrairement aux résultats précédents, l'hypoxémie n'a pas complètement été corrigée suite à la combinaison du butorphanol à l'oxygène. Cependant, la concentration maximale d'oxygène artériel observée était supérieure à celle trouvée dans d'autres études où l'inversion partielle de l'étorphine et le changement de position du corps ont été utilisés pour améliorer l'oxygénation (Wenger et al., 2007 ; Fahlman 2008; Miller et al., 2013). Cette différence de résultat peut s'expliquer par différentes hypothèses.

Premièrement, il est supposé que la réponse aux stress diffère sur le terrain et résulte en une plus grande stimulation du système sympathique et une vasoconstriction pulmonaire, plus importante ce qui induit une hypertension pulmonaire, plus sévère. Cela mène à de la congestion pulmonaire et à un possible œdème de la zone (Gao et Raj, 2005), qui réduit la diffusion de l'oxygène des alvéoles au sang artériel. D'autre part, l'augmentation du débit cardiaque augmente la vitesse du flux sanguin et diminue le temps dont les globules rouges disposent pour traverser les capillaires pulmonaires et donc se charger en oxygène (West, 2012).

Deuxièmement, les différences de taux métaboliques peuvent également jouer sur les variations des résultats. Les animaux dont le métabolisme est plus élevé consomment une

plus grande quantité d'oxygène lors d'un effort et ont des teneurs en oxygène veineux plus faibles. Le gradient entre les alvéoles et le sang veineux qui pénètre dans les poumons est plus important. Pour conclure, ces modifications fonctionnelles du système vasculaire pulmonaire des rhinocéros blancs immobilisés sur le terrain peuvent expliquer les différences observées dans la concentration en oxygène artériel entre les rhinocéros sur le terrain et les rhinocéros immobilisés dans un boma après qu'ils aient reçu des traitements de soutien identiques (Buss et al., 2015a).

Le protocole selon lequel le butorphanol est administré en intraveineux et associé à l'oxygène via l'intubation nasotrachéale qui a considérablement amélioré l'oxygénation, l'hypercapnie, l'acidose et réduit la fréquence cardiaque, réduirait sans aucun doute les risques de morbidité et mortalité liés à l'immobilisation chez les rhinocéros blancs immobilisés sur le terrain. Pour réduire davantage ce risque, un affinement des doses de butorphanol, des débits d'oxygène et des méthodes d'administration doivent être envisagés. De plus, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier clairement les perturbations physiologiques qui provoquent les compromis respiratoires et l'hypoxie chez les animaux sur le terrain par rapport aux animaux en milieu hospitalier. Une fois ces effets physiopathologiques identifiés, des options de traitement alternatives visant à corriger ces déséquilibres physiologiques spécifiques peuvent être mises en œuvre (Buss et al., 2015a).

3.3.3 Tranquillisants

Comme l'administration d'oxygène n'est pas toujours possible sur le terrain, les efforts visant à atténuer l'hypoxémie par voie médicamenteuse ne se sont pas arrêtés là. Une autre option est de s'intéresser à l'ajout de tranquillisants dans les protocoles anesthésiants. Ceux-ci impliquent généralement l'utilisation d'un opioïde en combinaison avec soit un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha-2, comme la xylazine, la médétomidine ou la détomidine soit avec des benzodiazépines comme le midazolam (Portas, 2004).

Parmi les alpha 2-agonistes, on utilise la xylazine. Elle a des effets sédatifs, analgésiques et des propriétés de relaxation musculaire médiées par le système nerveux central. Les effets secondaires peuvent inclure une perturbation de la thermorégulation, une

Travail de fin d'études Année académique 2019-2020 22

bradycardie, une salivation abondante et des blocs auriculo-ventriculaires. La xylazine a été largement utilisée en combinaison avec de l'étorphine pour l'anesthésie du rhinocéros blanc et noir en Afrique australe. Ce médicament a été utilisé seul pour fournir une sédation légère à modérée chez les rhinocéros en captivité avec des doses de 0,25 à 0,5 mg / kg. L'atipamézole peut être utilisé pour inverser les effets de la xylazine (Portas, 2004).

Deuxièmement, la détomidine qui a de puissants effets sédatifs et analgésiques, ainsi qu'une période initiale d'hypertension qui est plus longue qu'avec la xylazine, peut être utilisée en association avec l'étorphine. Cela a été réalisé chez le rhinocéros blanc. Il a également été utilisé en combinaison avec du butorphanol chez le rhinocéros noir et le rhinocéros de Sumatra. L'atipamézole peut être utilisé pour inverser les effets de la détomidine (Portas, 2004).

L'étorphine a été utilisée avec de la médétomidine ou médétomidine-midazolam chez huit rhinocéros noirs pour le transport en établissement, l'électro-éjaculation, l'extraction dentaire, l'endoscopie et d'autres procédures cliniques. L'ajout de médétomidine aux protocoles de contention chimique pour les rhinocéros africains captifs semble améliorer la relaxation musculaire et l'analgésie et réduire le besoin en oxygène pendant de longues procédures, tout en maintenant une physiologie cardio-pulmonaire, cliniquement acceptable (Citino et Bush, 2007).

Dans une étude, sept rhinocéros blancs ont été induits avec un protocole d'étorphine + butorphanol + médétomidine + midazolam et ont été ventilés mécaniquement (FiO₂ de 40%) après intubation oro-trachéale. Comme utilisé précédemment, un rapport de 10 mg de butorphanol pour 1 mg d'étorphine a été choisi (Buss et al., 2015b; van Zijll Langhout et al., 2016). Malheureusement, un groupe contrôle sans ventilation mécanique n'a pas été composé. Une amélioration de l'oxygénation et de la ventilation a été notifiée, mais il est difficile de savoir si c'est le haut taux d'oxygène inspiré ou la combinaison avec les tranquillisants qui en est la cause (Jeon et al., 2017).

Un rapport récent suggère une amélioration de l'oxygénation et de la ventilation après administration de butorphanol chez les rhinocéros anesthésiés à l'étorphine et au midazolam. Malgré l'amélioration de la PaO₂, les valeurs globales sont restées extrêmement basses (PaO₂

moyenne, 44,2 mm Hg) et les valeurs du dioxyde de carbone sont restées élevées (moyenne PaCO₂, 65,3 mm Hg) (van Zijll Langhout et al., 2016).

Pour conclure, les alpha 2-agonistes et le midazolam sont utilisés dans certains protocoles, mais la preuve du bénéfice de leur utilisation reste encore à prouver scientifiquement.

3.4 Hypertension et tachycardie

L'étorphine a été impliquée dans le développement de l'hypertension pulmonaire (Heard et al. 1992; Meyer et al. 2015). Bien qu'aucun mécanisme définitif n'ait été identifié, la tachycardie, la vasoconstriction périphérique ou l'augmentation sympathique, à la suite d'une hypoxie, de l'exercice ou des molécules utilisées sont des facteurs suggérés impliqués dans l'induction de l'hypertension induite par l'étorphine chez les rhinocéros et les équidés (Daniel & Ling, 1972; Heard et al. 1992). Un avantage potentiel d'une diminution de la fréquence cardiaque est une réduction des besoins en oxygène du myocarde chez les animaux en état d'hypoxie marquée. En effet, une tachycardie persistante augmente la consommation en oxygène du myocarde et est une des préoccupations cliniques importantes en raison de la capacité anaérobie limitée du myocarde et de l'hypoxie prononcée induite par l'étorphine (Heard et al. 1992 ; Tune et al. 2004). De même, une réduction de la résistance périphérique et la pression artérielle par l'azapérone réduira la charge de travail cardiaque et donc les besoins en oxygène (Buss et al., 2016).

L'étorphine est régulièrement associée à l'azapérone, un tranquillisant qui fait partie des butyrophénones, qui diminue le temps d'induction et l'hypertension (Portas, 2004). En effet, l'azapérone est couramment utilisé pour ses effets sédatifs ainsi que pour son effet antagoniste alpha-1, qui bloque la vasoconstriction induite par les opioïdes (Burroughs et al. 2012b). Chez les chevaux, dans le cadre expérimental, il a des effets minimes sur la PaCO₂, la PaO₂ et le pH. La pression artérielle moyenne est réduite via une diminution de la résistance périphérique et s'accompagne d'une légère augmentation du débit cardiaque. Cette

diminution de la pression artérielle moyenne l'est de plus au moins un tiers durant un peu plus de 4 heures (Lees et Serrano. 1976).

Une étude récente a voulu démontrer les réponses de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque chez les rhinocéros immobilisés avec de l'étorphine ou de l'étorphine plus azapérone, et les effets de l'administration de butorphanol en i.v. (Buss et al., 2016). Six rhinocéros blancs ont été utilisés et quatre protocoles ont été étudiés : 1) étorphine i.m. ; 2) étorphine plus azaperone i.m. ; 3) étorphine i.m. et butorphanol i.v. ; et 4) étorphine plus azaperone i.m., et butorphanol i.v.

Pour le premier protocole, il en ressort que l'étorphine a entraîné une hypertension et une tachycardie chez les rhinocéros immobilisés lors des mesures initiales. Il a été observé que la pression artérielle diminuait et que la tachycardie persistait au fil du temps. Un effet médicamenteux diminué en raison de la redistribution et de la métabolisation de l'étorphine expliquerait la diminution de la pression artérielle au fil du temps mais pas la fréquence cardiaque élevée. Une explication possible est que la fréquence cardiaque augmenterait pour maintenir le débit cardiaque et la pression artérielle en présence d'un volume courant réduit.

Dans la suite des protocoles testés, l'azapérone a réduit l'hypertension associée à l'immobilisation de l'étorphine, mais les animaux restent tachycardiques. L'administration de butorphanol à des rhinocéros immobilisés avec étorphine / azapérone a réduit la fréquence cardiaque à des valeurs approchant les niveaux de repos normaux sans altérer la pression artérielle. Celle-ci a par contre diminuée chez les animaux immobilisés à l'étorphine plus butorphanol. Chez les chevaux, le butorphanol administré seul n'a pas modifié de manière significative la fréquence cardiaque ou la pression artérielle (Sellon et al., 2001).

Les altérations cardiaques et la pression artérielle, mesurées de manière non-invasive, ont également été brièvement décrites dans une autre étude. Son but était de déterminer et de comparer les effets cardiovasculaires de l'étorphine ou de l'étorphine plus azapérone dans un boma, et d'évaluer comment le butorphanol i.v. influence ces effets. Le butorphanol i.v., a été administré à raison de 10 mg de butorphanol pour 1 mg d'étorphine. Les fréquences cardiaques relevées étaient similaires à l'étude décrite précédemment (Buss et al., 2016), mais une pression artérielle plus élevée a été observée avec des doses similaires d'étorphine et

d'azapérone. Ces rhinocéros étaient en liberté et fléchés d'un véhicule, ce qui peut avoir provoqué une plus grande réponse sympathique et une plus grande hypertension que chez les rhinocéros dans le boma.

Deux études précédentes ont évalué respectivement les effets cardiopulmonaires du butorphanol chez des rhinocéros immobilisés à l'étorphine/azapérone (Miller et al., 2013) et à l'étorphine/azapérone/détomidine (Wengerd et al., 2007). Le butorphanol a été ajouté dans la fléchette avec de l'étorphine et de nombreux animaux sont restés debout (Wenger et al., 2007; Miller et al., 2013). Quand le butorphanol a été administré au taux de 20 mg pour 1 mg d'étorphine, la pression partielle moyenne de dioxyde de carbone dans le sang artériel (PaCO₂) et la fréquence cardiaque ont considérablement diminués (Miller et al., 2013).

Étonnamment, dans une étude où l'insufflation d'oxygène était utilisée pour corriger l'hypoxémie induite par l'étorphine chez les rhinocéros blancs immobilisés, la fréquence cardiaque et la pression artérielle ne se sont pas améliorés avec l'administration d'oxygène, malgré l'augmentation de l'oxygénation artérielle (Bush et al., 2004). Il est donc suggéré que l'activité importante du butorphanol sur les récepteurs opioïdes (Commisky et al., 2005) peuvent avoir un plus grand effet sur le système cardiovasculaire que l'amélioration de la concentration d'oxygène artériel seul. Il ne peut cependant être écarté que certains des effets cardiovasculaires observés peuvent avoir été attribués à l'azapérone, qui a un début d'action plus long que l'étorphine (Bush et al., 2004).

Dans l'étude de Haw et collaborateurs (2014), au début de la période d'immobilisation (5 minutes), les rhinocéros étaient sévèrement tachycardiques et modérément hypertendus. L'administration de butorphanol et d'oxygène a fait baisser le rythme cardiaque significativement, bien que les valeurs normales n'aient pas été atteintes et qu'il soit resté environ deux fois plus élevé que prévu par rapport à des normes chez des rhinocéros blancs debout (Citino et Bush, 2007). Cependant, l'hypertension initiale a complètement disparu après l'administration de butorphanol et d'oxygène (Haw et al., 2014).

Dans l'étude comparative à la précédente sur le terrain, il est supposé que la réponse au stress psychologique et physiologique associée à la réaction de fuite du à l'hélicoptère a entraîné une plus grande activation sympathique et vasoconstriction pulmonaire par rapport

au boma, entraînant une hypertension pulmonaire, plus sévère. L'hypertension pulmonaire, entraîne une congestion pulmonaire et éventuellement un œdème (Gao et Raj, 2005), qui réduisent la diffusion de l'oxygène des alvéoles au sang artériel. Le débit cardiaque augmenté suite à l'activation sympathique et à l'effort fourni par l'animal augmentera la vitesse du flux sanguin. Il en résulte une diminution du temps accordé aux globules rouges pour traverser les capillaires alvéolaires du lit pulmonaire. Si ce temps de transit est inférieur à 0,25 seconde, l'oxygène n'aura pas assez de temps pour diffuser et s'équilibrer dans le sang (West, 2012). Ces explications permettent de comprendre l'importance de gérer l'hypertension (Buss et al., 2015a).

Dans l'étude de Jeon et al (Jeon et al., 2017), la tachycardie n'a pas été observée et les fréquences cardiaques étaient similaires à celles précédemment signalées chez ces animaux (Citino et Bush, 2007) avec des valeurs décroissantes enregistrées dans le temps. Cela peut être dû à la médétomidine et à un stress physiologique moindre. La médétomidine, qui a un puissant effet vasoconstricteur chez d'autres espèces, peut avoir également contribué à l'élévation de la pression sanguine observée pendant l'anesthésie de ces rhinocéros.

Dans la gestion de cette hypertension, il ne faut pas négliger qu'une pression artérielle moyenne basse peut réduire le flux sanguin dans les muscles squelettiques, en particulier des membres, provoquant une accumulation de déchets métaboliques et une hypoxie persistante avec une possible myopathie irréversible (Stevenson, 2007 ; Radcliffe et Morkel, 2014). Si une dose d'azapérone inférieure à celle déjà utilisée peut inverser l'hypertension induite par l'étorphine sans provoquer d'hypotension nécessite un complément d'enquête. En résumé, l'azapérone réduit les effets hypertensifs et le butorphanol a réduit les effets tachycardiques de l'étorphine dans les rhinocéros blancs immobilisés, ce qui réduit les risques potentiels associés à l'immobilisation à l'étorphine.

Les changements cardiovasculaires associés à l'utilisation d'étorphine, d'azapérone et de butorphanol devraient également être étudiés chez les rhinocéros capturés par fléchettes depuis un hélicoptère, ce qui induit une réponse sympathique qui peut encore modifier la fonction cardiovasculaire (Radcliffe et Morkel, 2014).

4 Conclusion

L'immobilisation des rhinocéros dont le problème majeur reste la dépression respiratoire et ses conséquences reste actuellement un sujet d'étude non épuisé. Son origine reste encore incertaine et les moyens pour y remédier se dessinent peu à peu.

Premièrement, le positionnement de l'animal qui conditionne le degré d'acidose, médié par le lactate, marqueur du métabolisme anaérobie et les risques de myopathie de décubitus a été étudié. Le choix s'opère entre la position sternale ou latérale. Il ressort que dans la première, les espaces morts ventilés sont diminués et l'oxygénation de l'animal est améliorée. Le positionnement latéral n'offre aucun avantage et le repositionnement des animaux est donc l'option la plus stratégique pour améliorer PaO₂, SO₂ et SpO₂. Cependant, d'autres études devraient être réalisées en mesurant la quantité d'oxygène délivrée aux muscles et aux organes avant de déclarer la position sternale comme la solution idéale.

Deuxièmement, les tremblements et la rigidité musculaire induisant une augmentation de la température nécessitant une plus grande demande en oxygène participent également au phénomène de myopathie, spécialement chez les rhinocéros blancs. L'intensité des tremblements a été corrélée positivement avec des états hypoxémiques et acidotiques graves et seraient médiés par la production de catécholamines et donc liés à l'augmentation de la stimulation du système sympathique. Les résultats des études sont les suivants : Les tremblements ont été réduits suite à l'administration de butorphanol associé à l'étorphine dans la fléchette immobilisante et lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Cette amélioration semble résulter en une diminution de la consommation en oxygène et donc en l'amélioration de PaO₂ et PaCO₂ malgré le maintien d'un état hypoxémique et hypercapnique. Il reste à savoir si le butorphanol agit sur les tremblements grâce à ses effets sur les récepteurs opioïdes ou via l'amélioration de la fonction cardiorespiratoire. D'autre part, l'utilisation de midazolam a conféré une bonne myorelaxation à des animaux en position sternale et latérale, mais ses effets n'ont pas été suffisamment étudiés.

Troisièmement, les protocoles anesthésiants divers induisent tout autant de différences dans leurs effets. Et varient également en fonction des conditions de capture : Sur le terrain ou dans un boma. Dans un premier temps, les agonistes-antagonistes seuls tel que la

nalorphine, le butorphanol et la diprénorphine restent prometteurs, mais il reste à évaluer les doses efficaces pour pouvoir les utiliser seuls. Dans un deuxième temps, la complémentation en oxygène a été étudiée. Elle reste un outil parfois difficile à utiliser de par l'équipement et le personnel nécessaire. Elle peut être réalisée selon trois techniques : L'intubation orotrachéale, la ventilation à pression positive intermittente et l'intubation nasotrachéale. Le résultat le plus prometteur en boma reste l'insufflation trachéale d'oxygène à 30 L/min associé au butorphanol i.v. qui a entièrement corrigé l'hypoxémie. Cependant, l'hypercapnie et l'acidose n'ont pas été corrigées et les résultats obtenus sur le terrain montrent que l'hypoxémie n'y a pas totalement été corrigée. Ce dernier résultat pourrait être dû à une réponse au stress différente sur le terrain induisant une hypertension sévère conduisant à une diminution du temps dont les globules rouges disposent pour se charger en oxygène. Cependant l'amélioration de l'oxygénation artérielle semble avoir été suffisant pour prévenir les dommages hypoxiques aux muscles et aux autres organes vitaux. Les mêmes résultats ont été obtenus avec l'ajout de diprénorphine en plus du butorphanol. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si du butorphanol administré dans la fléchette, associé à l'oxygène entraîneraient une amélioration de l'équilibre acido-basique, pour trouver le débit optimal en oxygène pour atteindre des niveaux adéquats en PaO₂ et PaCO₂ ainsi que les doses de butorphanol optimales. Dans un troisième temps, une autre option est d'ajouter un tranquillisant comme les alpha 2-agonistes ou le midazolam. Cependant, la preuve de leur bénéfice reste encore à prouver scientifiquement.

Quatrièmement, la gestion de l'hypertension pulmonaire et de la tachycardie permet de réduire la charge de travail du cœur et de diminuer les besoins en oxygène du myocarde. Les résultats récoltés dans un boma montrent que l'azapérone réduit l'hypertension, mais les animaux restent tachycardiques alors qu'avec l'administration de butorphanol associée à un protocole étorphine/azapérone, la fréquence cardiaque diminue et s'approche des niveaux de repos normaux sans altérer la pression artérielle. Sur le terrain, les pressions artérielles mesurées avec le butorphanol étaient plus élevées dû à la plus grande stimulation sympathique et l'hypertension produite. Il reste à déterminer si une dose plus petite d'azpérone pourrait être utilisée.

L'immobilisation des rhinocéros reste un acte délicat et diverses études doivent encore être réalisées pour avoir une idée de leur gestion optimale.

5 Annexe A

Age	Etorphine (mg)	Butorphanol (mg) (20 X dose Etorphine)	Midazolam (mg) (10 X dose Etorphine)	Azaperone (mg)	Detomidine (mg)	Medetomidine (mg)
1 mois	-	20	-	-	-	-
3 mois	0.2	4	2	8	0.6	0.5
6 mois	0.5	10	5	15	1.25	1
1 an	1	20	10	20	2.5	2
2 ans	2	40	20	40	5	4
3 ans	3	60	30	50	7	6
4 ans	4	80	40	60	8	8
Adulte	4.5	90	45	60	10	9
Gros adulte	5-6	100	50	60	12	10

Tableau I : Dosages intramusculaire suggérés d'Etorphine et de Butorphanol en combinaison avec un sédatif chez le rhinocéros blanc (*Ceratotherium simum*).

Tableau II : Dosages intramusculaire suggérés de Nutorphanol en combinaison avec un sédatif chez le rhinocéros blanc (*Ceratotherium simum*).

Age	Butorphanol (mg)	Medetomidine (mg) OR	Midazolam (mg) OR	Azaperone (mg)
1 an	35	2	10	20
2 ans	70	4	20	30
3 ans	110	6	30	40
4 ans	140	8	40	50
Adulte	160	10	45	60
Gros adulte	180	12	50	80

Les différents protocoles présentés sont réalisés en intramusculaire et calculés en fonction de l'âge de l'animal (Miller et al., 2019).

6 Bibliographie

- Atkinson, M.W., Sc, B. V, Hull, B., Gandolf, A.R., Blumer, E.S., 2002. Repeated chemical immobilization of a captive greater one-horned rhinoceros (*Rhinoceros unicornis*), using combinations of etohphine, détomidine, and kétamine. *J. Zoo. Wildl. Med.* 33, 157–162.
- Auckburally , A . and Nyman , G ., 2017. Review of hypoxaemia in the anaesthetized horse : predisposing factors , consequences and management. *Vet. Anaesth. Analg.* 44, 397–408.
- Boardman, W.S.J., Caraguel, C.G.B., Raath, J.P., Van Zijll Langhout, M., 2014. Intravenous butrophanol improves cardiopulmonary parameters in game-ranched white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) immobilized with etorphine and azapérone. *J. Wildl. Dis.* 50, 849–857.
- Burroughs, R., Hofmeyr, M., Morkel, P., Kock, M.D., Kock, R., Meltzer, D., 2012a. Chemical immobilization – Individual species requirements. In : M.D. Kock, D. Meltzer & R. Burroughs (eds.). *Chemical and physical restraint of wild animals*, 2nd edn., Greyton, Africa, pp. 223–234.
- Burroughs, R., Meltzer, D., Morkel, P., 2012b. Applied pharmacology. In : M.D. Kock, D. Meltzer & R. Burroughs (eds.). *Chemical and physical restraint of wild animals*, 2nd edn., Greyton, Africa, pp. 53–80.
- Bush, M., Raath, J.P., Grobler, D., Klein, L., 2004. Severe hypoxaemia in field-anaesthtised white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) and effects of using tracheal insufflation of oxygen. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 75, 79–84.
- Buss, P., Miller, M., Fleming, G., 2015a. Butorphanol with oxygen insufflation improves cardiorespiratory function in field-immobilised white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 86, 1–10.
- Buss, P., Olea-Popelka, F., Meyer, L., Hofmeyr, J., Mathebula, N., Kruger, M., Brüns, A., Martin, L., Miller, M., 2015b. Evaluation of cardiorespiratory, blood gas, and lactate values during extended immobilization of white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *J.*

Zoo Wildl. Med. 46, 224–233.

Buss, P., Miller, M., Fuller, A., Haw, A., Wanty, R., Olea-Popelka, F., Meyer, L., 2016. Cardiovascular effects of etorphine, azaperone, and butorphanol combinations in chemically immobilized captive white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). J. Zoo Wildl. Med. 47, 834–843.

Buss, P., 2018. Use of butorphanol and diprenorphine to counter respiratory impairment in the immobilised white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). J. S. Afr. Vet. Assoc. 89, a1683.

Buss, P., Miller, M., Fuller, A., Haw, A., Stout, E., Olea-Popelka, F., Meyer, L., 2018. Postinduction butorphanol administration alters oxygen consumption to improve blood gases in etorphine-immobilized white rhinoceros. Vet. Anaesth. Analg. 45, 57–67.

Citino, S. B., Bush, M., 2007. Reference cardiopulmonary physiologic parameters for standing, unrestrained white rhinoceroses (*Ceratotherium simum*). J Zoo Wildl Med. 38, 375–379.

Clarke, K. W., Hall, L. W., Trim, C. M. (Eds), 2001. Veterinary Anaesthesia. 10th edition. W. B. Saunders, England, 547 pp.

Commisky, S., Fan, L-W., Ho, I.K. & Rockhold, R.W., 2005. Butorphanol: Effects of a prototypical agonist-antagonist analgesic on κ -opioid receptors. J Pharmacological Sci .98, 109–116.

Daniel, M., Ling, C. M., 1972. The effect of an etorphine/ acepromazine mixture on the heart rate and blood pressure of the horse. Vet Rec. 90, 336–339.

De Lange, S.S., Fuller, A., Haw, A., Hofmeyr, M., Buss, P., Miller, M. et al., 2017, Tremors in white rhinoceroses (*Ceratotherium simum*) during etorphine–azaperone immobilisation. J. S. Afr. Vet. Assoc. 88(0), a1466.

Edner, A., Wenger, S., Foggin, C., Falls, V., Trust, W., Falls, V., 2014. Pulmonary gas exchange and acid – base status during immobilisation of black rhinoceroses (*Diceros bicornis*) in Zimbabwe. J. S. Afr. Vet. Assoc. 87(1), a1328.

- Fahlman, A., 2008. *Advances in Wildlife Immobilisation and Anaesthesia: Clinical and Physiological Evaluation in Selected Species*. (Thèse de doctorat) Swedish University of Agricultural Sciences : Uppsala, 170 pp.
- Fahlman, Å., 2014. Oxygen therapy. In : G. West, D. Heard & N. Caulkett (eds.), *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia*, Blackwell Publishing, Ames, IA, pp. 69–81.
- Findley, L.J., 1996. Classification of tremors. *J Clin Exp Neuropsychol*. 13(2), 122–132.
- Foley, T.H., Marsden, C.D., Owen, D.A.L., 1967. Evidence for a direct peripheral effect of adrenaline on physiological tremor in man. *J Physiol*. 189(2), 65–66.
- Gao, Y., Raj, U., 2005. Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 288, 213–226.
- Gleed, R. D., 1988. Improvement in arterial oxygen tension with change in posture in anaesthetised horses. *Res. Vet. Sci*. 44, 255–259.
- Grimm, K.A., Lamont, L.A., 2007. Clinical pharmacology. In: West, G., Heard, D. & Caulkett, N. (Eds.) *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA. pp. 409-415.
- Haigh, J.C., 1990. Opioids in zoological medicine. *J Zoo Wildl Med*. 21(4), 391–413
- Haw, A., Hofmeyr, M., Fuller, A., Buss, P., Miller, M., Fleming, G., Meyer, L., 2014. Butorphanol with oxygen insufflation corrects etorphine-induced hypoxaemia in chemically immobilized white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *BMC Vet. Res*. 10, 253.
- Heard, D.J., Olsen, J.H., Stover, J., 1992. Cardiopulmonary changes associated with chemical immobilization and recumbency in a white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *J Zoo Wildl Med*. 23(2), 197–200.
- Hermes, R., Hildebrandt, T.B., 2012. Rhinoceros Theriogenology. In : Elsevier Inc (Ed), *Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy*. Saunders. pp 546-561

- Janssen, D.L., Swan, G.E., Raath, J.P., McJames, S.W., Allen, J.L., de Vos, V., Williams, K.E., Anderson, J.M., Stanley, T.H., 1993. Immobilization and physiologic effects of the narcotic A-3080 in impala (*Aepyceros melampus*). *J Zoo Wildl Med.* 24(1), 11-18.
- Jeon, M., Mama, K.R., Zuba, J.R., Lamberski, N., Oosterhuis, J.E., Clancy, M.M., Delk, K.W., Kinney, M.E., Morris, P.J., Olea-Popelka, F., 2017. Evaluation of blood gas values in anesthetized southern white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) ventilated with a novel demand ventilator in a zoological park setting. *J. Zoo Wildl. Med.* 48, 1016–1025.
- Kukanich, B., Papich, M. G., 2009. Opioid analgesic drugs. In : Riviere JE, Papich MG (Ed.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th edition. Blackwell Publishing, Iowa.
- Lakie, M., 2010. The influence of muscle tremor on shooting performance. *Experimental Physiology* . 95(3), 441–450.
- LeBlanc, P.H., Eicker, S.W., Curtis, M., Beehler, B., 1987. Hypertension following Etorphine Anesthesia in a Rhinoceros (*Diceros simus*). *J. Zoo Anim. Med.* 18, 141-143.
- Le Figaro Premium, 2018. La mort du dernier rhinocéros blanc mâle du Nord condamne l'espèce à l'extinction. <http://www.lefigaro.fr/sciences/2018/03/20/01008-20180320ARTFIG00244-la-mort-du-dernier-rhinoceros-blanc-male-du-nord-condamne-l-espece-a-l-extinction.php> Consulté le 17 décembre 2018.
- Lees, P., Serrano, L., 1976. Effects of azaperone on cardiovascular and respiratory functions in the horse. *Brit J Pharmacol.* 56, 263–269.
- Lumb, A., 2005. *Nunn's applied respiratory physiology*, 6th Edition. Butterworth–Heinemann, Ltd., Oxford, UK, 501 pp
- Magnusson, L., Spahn, D.R., 2003. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 91, 61–72.
- Marntell, S., Nyman, G., Hedenstierna, G., 2005. High inspired oxygen concentrations increase intrapulmonary shunt in anaesthetized horses. *Vet Anaesth Analg.* 32, 338–347.

- Marsden, C.D., Meadows, J.C., 1970. The effect of adrenaline on the contraction of human muscle. *J Physiol.* 207(2), 429–448
- Meltzer, D. , Kock, N., 2012. Stress and capture-related death. In : M.D. Kock & R. Burroughs (eds.), *Chemical and physical restraint of wild animals: A training and field manual for African species.* International Wildlife Veterinary Services, Greyton, pp. 81–88.
- Miller, M., Buss, P., Joubert, J., Mathebula, N., Kruger, M., Martin, L., Hofmeyr, M., Olea-Popelka, F., 2013. Use of butorphanol during immobilization of free-ranging white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *J. Zoo Wildl. Med.* 44, 55–61.
- Miller, R. E., Laberski, N., Calle, P. (Eds), 2019. *Fowler's zoo and wild animal medicine : Current therapy*, volume 9. 1^{ère} édition. Elsevier, Etats-Unis, 693pp
- Moreira, L.P.R., 2010. Different drug cocktails in the immobilization of the white rhinoceros (*Ceratotherium simum simum*),. (Thèse de doctorat) University of Tras-os-Montes e Alto Douro, 91 pp.
- Morkel, P., 1994. Chemical immobilization of the black rhinoceros (*Diceros bicornis*). In : *Proceedings of Symposium on "Rhinos as Game Ranch Animals"*, Onderstepoort, Republic of South Africa, 9-10 septembre 1994. pp. 128-135.
- Morkel, P. vdB., Radcliffe, R.W., Jago, M., du Preez, P., Flaminio, M.J.B.F., Nydam, D. V., Taft, A., Lain, D., Miller, M.M., Gleed, R.D., 2010. Acid-base balance and ventilation during sternal and lateral recumbency in field immobilized black rhinoceros (*Diceros bicornis*) receiving oxygen insufflation: a preliminary report. *J. Wildl. Dis.* 46, 236–245.
- Nyman, G., Funkquist, B., Kwart, C., Frostell, C., Tokics, L., Strandberg, A., 1990. Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetised horse. *Equine Vet J.* 22(5), 317–324.
- Paterson, J. , 2014. Capture myopathy. In: West G, Heard D, Caulkett N (eds.). *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia.* 2nd ed., Chapter 12. Wiley-Blackwell, Ames (IA), p. 176.

- Portas, T. J., 2004. A review of drugs and techniques used for sedation and anaesthesia in captive rhinoceros species. *Aust. Vet. J.* 82, 542-549.
- Plumb, D. C., 1995. Midazolam. In: Plumb DC (ed.). *Veterinary drug handbook*. 2nd ed. Iowa University State Press, Ames (IA), pp. 457–459.
- Radcliffe, R. M., Hendrickson, D. A., Richardson, G. L., 2000. Standing laparoscopic-guided uterine biopsy in a southern white rhinoceros (*Ceratotherium simum simum*). *J Zoo Wildl Med.* 31, 201–207.
- Radcliffe, R.W., Morkel, P., Jago, M., Taft, A.A., du Preez, P., Miller, M.A., Candra, D., Nydam, D. V., Barry, J.S., Gleed, R.D., 2014. Pulmonary dead space in free-ranging immobilized black rhinoceroses (*Diceros bicornis*) in Namibia. *J. Zoo Wildl. Med.* 45, 263–271.
- Rainger, J. E., Dart, C. M., Perkins, N. R., 2010. Factors affecting the relationship between arterial and endtidal carbon dioxide pressures in the anaesthetized horse. *Aust. Vet J.* 88(1–2), 13–19.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., 2007. *Rang and Dale's Pharmacology*. 6th edition. Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, USA. 829 pp.
- Rogers, P.S., 1993. Chemical capture of white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). In : A.A. McKenzie (ed.), *The capture and care manual*. Wildlife Decisions Support Services and The South African Veterinary Foundation, Pretoria, South Africa. pp. 512–533.
- Saragusty, J., Diecke, S., Drukker, M., Durrant, B., Friedrich Ben-Nun, I., Galli, C., Göritz, F., Hayashi, K., Hermes, R., Holtze, S., Johnson, S., Lazzari, G., Loi, P., Loring, J.F., Okita, K., Renfree, M.B., Seet, S., Voracek, T., Stejskal, J., Ryder, O.A., Hildebrandt, T.B., 2016. Rewinding the process of mammalian extinction. *Zoo Biol.* 35, 280–292.
- Schlarmann, B., Gorlitz, B. D., Wintzer, H. J., 1973. Clinical pharmacology of an etorphine-acepromazine preparation: experiments in dogs and horses. *Am J Vet Res.* 34, 411–415.
- Sellon, D. C., Monroe, V. L., Roberts, M. C., Papich, M. G., 2001. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or

continuous intravenous infusion in horses. *Am J Vet Res.* 62, 183–189.

Stanley, T.H., McJames, S., Kimball, J., Port, J.D. & Pace, N.L. , 1988. Immobilization of elk with A-3080. *J Wildl Manage.* 52(4), 577-581.

Stevenson, R. B., 2007. Cardiovascular physiology. In: Cunningham JG, Klein BG (eds.). *Textbook of veterinary physiology*, 4th ed. Saunders Elsevier , St. Louis (MO), pp. 276–285.

Swan, G.E., 1993. Drugs used for the immobilization, capture and translocation of wild animals. In : A.A. McKenzie (ed.). *The capture and care manual*. Wildlife Decision Support Services and The South African Veterinary Foundation, Pretoria, South Africa, pp. 3–98

Thurmon, J. C.,1990. General clinical considerations for anesthesia of the horse. *Vet Clin N Am - Equine.* 6(3), 485–494.

Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C. & Grimm, K.A., 2007. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4th edition. Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA , 1096 pp.

Tune, J. D., Gorman ,M. W., Feigl, E. O., 2004. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *J Appl Physiol.* 97, 404–415.

van Zijll Langhout, M., Caraguel, C.G.B., Raath, J.P., Boardman, W.S.J., 2016. Evaluation of etorphine and midazolam anesthesia, and the effect of intravenous butorphanol on cardiopulmonary parameters in game-ranched white rhinoceroses (*Ceratotherium simum*). *J. Zoo Wildl. Med.* 47, 827–833.

Wenger, S., Boardmanb, W., Buss, P., Govender, D., Foggin, C., 2007. The cardiopulmonary effects of etorphine, azaperone, detomidine, and butorphanol in field-anesthetized white rhinoceroses (*Ceratotherium simum*). *J. Zoo Wildl. Med.* 38, 380–387.

West, J.B., 2008. *Respiratory physiology: the essentials* (8th edn). Lippincott Williams & Wilkins, PA, USA, pp. 172-173.

West, J.B., 2012. *Respiratory physiology the essentials*, (9th edn). Lippincott William &

Wilkins, Baltimore.

World Wildlife Found, 2018. Rhinocéros. <https://wwf.be/fr/espece-menacee/rhinoceros/>
Consulté le 15 décembre 2018.

Yates, D.T., Macko, A.R., Chen, X., Green, A.S., Kelly, A.C., Anderson, M.J., 2012.

Hypoxaemia-induced catecholamine secretion from adrenal chromaffin cells inhibits
glucose-stimulated hyperinsulinaemia in fetal sheep. *J Physiol.* 590(21), 5439–5447.

Zecchini, A., 2003. L'anesthésie des rhinoceros nécessite une phase d'induction courte.

Semaine vétérinaire. 1111, 30.