



UNIVERSITE DE LIEGE
FACULTE DE MEDECINE VETERINAIRE
DEPARTEMENT CLINIQUE DES EQUIDES
SERVICE D'ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

Raffinement du traitement de l'hypoxémie chez le cheval anesthésié

Refinement of the treatment of hypoxaemia in anaesthetized horses

Julien DUPONT

THESE PRESENTEE EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE
DOCTORAT EN SCIENCES VETERINAIRES

ANNEE ACADEMIQUE 2024-2025

Remerciements

François, mon amoureux, merci d'avoir consenti à tous ces sacrifices de notre vie quotidienne. Ta présence, ta patience, ta compréhension et ton soutien inébranlable m'ont permis d'y croire et de parvenir à cet aboutissement. Je t'aime.

Emile, merci de m'aider chaque jour à garder confiance en endossant ce rôle de grand frère alors que tu es de sept ans mon cadet.

Maman, Papa, merci d'avoir fait de moi ce que je suis devenu. Je vous dois tout.

Lulu, Tina, mes meufs, merci de m'avoir accueilli dans vos vies.

Charlie, merci à la personne la plus brillante que je connaisse d'être devenue mon mentor et mon amie. Ta guidance est inestimable.

Didier, merci d'avoir toujours cru en moi et en mes projets. Votre inventivité ne cessera jamais de me surprendre.

A vous, famille, amis, connaissances ou collègues, qui arrivez à la fin de cette section en pensant que je vous ai oubliés, merci.

Abréviations

| | |
|--------------------------------|---|
| PIVA | Anesthésie balancée |
| TIVA | Anesthésie intraveineuse totale |
| DO ₂ | Apport en oxygène |
| FRC | Capacité résiduelle fonctionnelle |
| C _{dyn} | Compliance dynamique |
| C _{st} | Compliance statique |
| OLC | Concept du poumon ouvert (open lung concept) |
| CaO ₂ | Contenu en oxygène dans le sang artériel |
| CvO ₂ | Contenu en oxygène dans le sang veineux mêlé |
| CO | Débit cardiaque |
| N ₂ | Diazote |
| F-shunt | Fraction de shunt estimée |
| FIO ₂ | Fraction inspirée en oxygène |
| HR | Fréquence cardiaque |
| f _R | Fréquence respiratoire |
| He | Hélium |
| VILI | Lésion pulmonaire induite par la ventilation |
| Li | Lithium |
| ARM | Manœuvre de recrutement alvéolaire |
| Q _s /Q _t | Mélange veineux (venous admixture) |
| NO | Monoxyde d'azote |
| pAP | Pression artérielle pulmonaire |
| sAP | Pression artérielle systémique |
| PIP | Pression inspiratoire de pic |
| PACO ₂ | Pression partielle alvéolaire en dioxyde de carbone |
| PAO ₂ | Pression partielle alvéolaire en oxygène |
| PaCO ₂ | Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel |
| PĒCO ₂ | Pression partielle en dioxyde de carbone de l'air expiré mixte (mixed-expired partial pressure of carbon dioxide) |
| PE'CO ₂ | Pression partielle en dioxyde de carbone en fin d'expiration |
| PaO ₂ | Pression partielle en oxygène dans le sang artériel |
| PvO ₂ | Pression partielle en oxygène dans le sang veineux mêlé |
| CPAP | Pression positive continue |
| PEEP | Pression positive en fin d'expiration |
| PVR | Résistance vasculaire pulmonaire |
| SVR | Résistance vasculaire systémique |
| ARDS | Syndrome de détresse respiratoire aiguë |
| MIGET | Technique d'élimination des gaz inertes multiples |
| EIT | Tomographie par impédance électrique |
| HPV | Vasoconstriction pulmonaire hypoxique |
| Ventilation FLEX | Ventilation mécanique avec relâchement de pression contrôlé à l'expiration |
| ̇V _E | Ventilation minute |
| ̇V/Q | Ventilation-perfusion |
| V _T | Volume courant |

| | |
|---|-----------|
| Résumé – Abstract | 1 |
| Préambule général | 6 |
| Introduction | 8 |
| 1. Rappels historiques à propos de l'anesthésie équine | 9 |
| 2. Système respiratoire | 11 |
| 2.1. Travail respiratoire..... | 12 |
| 2.2. Pression trans-diaphragmatique et volume pulmonaire..... | 12 |
| 2.3. Capacité résiduelle fonctionnelle..... | 14 |
| 2.4. Tension de surface et surfactant alvéolaire..... | 17 |
| 2.5. Distribution de la ventilation alvéolaire..... | 17 |
| 2.6. Distribution de la perfusion pulmonaire..... | 18 |
| 2.7. Contrôle de la ventilation | 19 |
| 2.8. Relations ventilation-perfusion..... | 20 |
| 2.8.1.Adéquation ventilation-perfusion | 20 |
| 2.8.2.Inadéquations ventilation-perfusion | 21 |
| 3. Approche de l'hypoxémie | 27 |
| 3.1. Faut-il traiter l'hypoxémie ? | 27 |
| 3.2. Quand faut-il traiter l'hypoxémie ?..... | 29 |
| 4. Prise en charge de l'hypoxémie | 29 |
| 4.1. Mise à jeun | 30 |
| 4.2. Mélange de gaz inspiré..... | 30 |
| 4.2.1.Fraction inspirée en oxygène..... | 30 |
| 4.2.2.Gaz inertes | 33 |
| 4.2.3.Monoxyde d'azote | 34 |
| 4.3. Agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques | 37 |
| 4.4. Agents inotropes positifs | 38 |
| 4.5. Ventilation mécanique | 39 |
| 4.5.1.Ventilation mécanique sélective | 42 |

| | |
|---|------------|
| 4.5.2.Pression positive en fin d'expiration et manœuvre de recrutement alvéolaire | 42 |
| 4.5.3.Pression positive continue..... | 48 |
| 4.5.4.Pression positive continue avec relâchement intermittent ou ventilation apnéique (apneustic anaesthesia ventilation) | 49 |
| 4.5.5.Ventilation mécanique avec relâchement de pression contrôlé à l'expiration (flow-controlled expiration) | 50 |
| 4.5.6.Rapport entre les temps inspiratoire et expiratoire | 52 |
| 4.5.7.Pause inspiratoire | 52 |
| 4.5.8.Ventilation à haute fréquence | 52 |
| 4.6. Position | 53 |
| Objectifs | 56 |
| Section expérimentale | 58 |
| Etude 1: Comparison of single-breath continuous positive airway pressure manœuvre with inhaled salbutamol to improve oxygenation in horses anaesthetized for laparotomy | 59 |
| Etude 2: Retrospective study of the changes in dynamic compliance and ventilation/perfusion mismatch following salbutamol inhalation in hypoxaemic mechanically ventilated anaesthetized horses..... | 73 |
| Etude 3: Comparison of inhaled salbutamol and salmeterol for the treatment of arterial hypoxaemia in anaesthetized horses : a randomized clinical trial | 86 |
| Discussion – perspectives | 98 |
| Bibliographie | 124 |

Résumé - Abstract

Résumé

Sous anesthésie générale, le cheval développe rapidement de larges plages d'atélectasie qui donnent lieu à un important shunt intra-pulmonaire responsable de perturbations de l'oxygénation, voire, dans les cas les plus sévères, à de l'hypoxémie. De nombreuses études ont été menées afin de mettre au point des stratégies pour prévenir et corriger l'hypoxémie chez le cheval anesthésié. Les moyens les plus communément mis en œuvre dans la pratique clinique reposent sur l'enrichissement du mélange de gaz inspiré en oxygène, la ventilation mécanique, et plus particulièrement la manœuvre de recrutement alvéolaire (ARM), ainsi que l'administration d'agonistes des récepteurs bêta-2 (β -2) adrénergiques. Parmi ceux-ci, le salbutamol sous forme inhalée est celui qui a montré les résultats les plus probants. Cependant, alors que la majorité des anesthésistes vétérinaires s'accordent sur la nécessité de traiter les troubles de l'oxygénation, aucun consensus n'existe quant à la modalité thérapeutique la plus efficace pour lutter contre l'hypoxémie en anesthésié équine. Bien que de multiples études se soient intéressées au traitement de l'hypoxémie chez le cheval anesthésié, la plupart ont été conduites sur un petit nombre d'individus sains et ne présentant pas de troubles de l'oxygénation. Afin de pallier ce manque dans la littérature scientifique actuelle, les trois études cliniques qui constituent ces travaux de recherche ont donc été menées sur un plus large échantillon composé de véritables patients manifestant un déficit de l'oxygénation au cours de l'anesthésie.

Ces travaux de recherche visent à éclaircir les mécanismes d'action du salbutamol. En effet, bien que cette molécule s'avère efficace pour augmenter l'oxygénation en altérant la mécanique respiratoire et/ou l'hémodynamique, l'importance relative de chacun des mécanismes d'action demeure indéterminée. En outre, ces travaux ont pour but de comparer l'efficacité du salbutamol inhalé (2 $\mu\text{g/kg}$) et de l'ARM unique (50 cmH₂O durant quarante-cinq secondes) suivie d'une pression positive en fin d'expiration (PEEP) de 10 cmH₂O. Lorsque l'atélectasie atteint une très large portion du champ pulmonaire, il est possible que la combinaison de plusieurs options thérapeutiques soit nécessaire au rétablissement d'un niveau d'oxygénation suffisant. Ces travaux ont donc également pour objectif d'investiguer l'intérêt d'associer le salbutamol inhalé et l'ARM unique, ainsi que savoir si la séquence d'administration affecte l'efficacité de la combinaison. Par ailleurs, aucun traitement n'a jusqu'à ce jour montré une efficacité telle qu'il se serait imposé et aurait supplanté tous les autres. Il est dès lors indispensable de poursuivre les recherches visant à développer des stratégies thérapeutiques innovantes pour améliorer l'oxygénation chez le cheval anesthésié. Le dernier objectif de ces travaux est de comparer l'efficacité du salbutamol à celle du salmétérol (0.5 $\mu\text{g/kg}$),

un autre agoniste β -2 adrénergique jamais utilisé chez le cheval anesthésié. Ces travaux de recherche révèlent que l'ARM unique et le salbutamol inhalé possèdent une efficacité similaire à augmenter la pression partielle en oxygène dans le sang artériel (PaO_2) chez les chevaux anesthésiés pour laparotomie. Néanmoins, en cas d'échec du premier traitement, l'intérêt de combiner les deux modalités thérapeutiques dépend de la séquence d'administration. En effet, alors que l'inhalation de salbutamol après une ARM infructueuse ne présente qu'un intérêt très marginal, l'application d'une ARM après échec du salbutamol permet de corriger les troubles de l'oxygénation chez la plupart des chevaux. De plus, tandis que l'ARM unique ne semble pas affecter le shunt intrapulmonaire, le salbutamol le diminue significativement chez les individus qui y répondent positivement en augmentant leur PaO_2 . En outre, bien que la compliance dynamique du système respiratoire (C_{dyn}) semble améliorée par l'ARM unique, elle demeure inchangée à la suite de l'inhalation de salbutamol. Les observations faites dans ces travaux portent à croire que l'augmentation de la PaO_2 faisant suite à l'administration de salbutamol serait davantage le résultat d'un rééquilibrage global des inadéquations ventilation-perfusion (\dot{V}/\dot{Q}) au sein du poumon que celui d'une altération de la mécanique respiratoire. De plus, il semblerait que les chevaux ayant une masse corporelle supérieure présentent une moins bonne réponse à l'inhalation de salbutamol. Finalement, en se basant sur le pourcentage de chevaux qui augmentent leur PaO_2 à la suite de l'inhalation d'agonistes β -2 adrénergiques, ces travaux montrent que le salbutamol est deux fois plus efficace que le salmétérol pour corriger les perturbations de l'oxygénation chez le cheval anesthésié.

Summary

Under general anaesthesia, horses rapidly develop large areas of atelectasis, leading to significant intrapulmonary shunt and oxygenation impairments, which, in severe cases, can result in hypoxaemia.

Numerous studies have been conducted to develop strategies to prevent and correct hypoxaemia in anaesthetized horses. The most implemented methods in clinical practice include enriching the inspired gas mixture with oxygen, applying mechanical ventilation, particularly alveolar recruitment manœuvres (ARM), and administering beta-2 (β -2) adrenergic receptor agonists. Among these, inhaled salbutamol has demonstrated the most promising results. However, while most veterinary anaesthetists agree on the necessity of treating oxygenation disturbances, there is no consensus on the most effective therapeutic modality to combat hypoxaemia in anaesthetized horses. Although several studies have investigated hypoxaemia treatment in anaesthetized horses, most were conducted on a small number of healthy individuals without oxygenation impairments. To address this gap in the current scientific literature, the three clinical studies constituting this research were conducted on a larger sample of real patients exhibiting oxygenation deficits during anaesthesia.

This research aims to elucidate the mechanisms of action of salbutamol. While this molecule effectively improves oxygenation by altering respiratory mechanics and/or haemodynamics, the relative importance of each mechanism remains unclear. Furthermore, these studies aim to compare the efficacy of inhaled salbutamol (2 μ g/kg) with that of a single ARM (50 cmH₂O for forty-five seconds) followed by a positive end-expiratory pressure (PEEP) of 10 cmH₂O. When atelectasis affects a substantial portion of the lung field, combining multiple therapeutic options may be necessary to restore adequate oxygenation. Therefore, this research also seeks to investigate the benefits of combining inhaled salbutamol with a single ARM and whether the sequence of administration affects the combination's effectiveness. Additionally, no treatment has yet demonstrated such superior efficacy that it has replaced all others. Thus, ongoing research is essential to develop innovative therapeutic strategies for improving oxygenation in anaesthetized horses. The final objective of this work is to compare the efficacy of salbutamol to that of salmeterol (0.5 μ g/kg), another β -2 adrenergic agonist not previously used in anaesthetized horses. This research reveals that a single ARM and inhaled salbutamol are equally effective in increasing arterial oxygen partial pressure (PaO₂) in horses undergoing laparotomy. However, when the first treatment fails, the benefit of combining the two therapeutic modalities depends on the

administration sequence. Specifically, while salbutamol inhalation following an unsuccessful ARM provides only marginal benefit, applying an ARM after salbutamol failure corrects oxygenation disturbances in most horses. Moreover, while a single ARM does not appear to affect intrapulmonary shunt, salbutamol significantly reduces it in responders that increase their PaO_2 . Additionally, although the dynamic compliance of the respiratory system (C_{dyn}) seems improved by a single ARM, it remains unchanged following salbutamol inhalation. Observations from this research suggest that the PaO_2 increase following salbutamol administration results more from a global rebalancing of ventilation-perfusion (\dot{V}/\dot{Q}) mismatches within the lung than from alterations in respiratory mechanics. Furthermore, horses with higher body mass appear to respond less effectively to salbutamol inhalation. Finally, based on the percentage of horses that increase their PaO_2 following β -2 adrenergic agonist inhalation, this work shows that salbutamol is twice as effective as salmeterol in correcting oxygenation impairments in anaesthetized horses.

Préambule général

Chez le cheval, l'induction de l'anesthésie générale et le changement de position qui y est associé engendrent des perturbations de la ventilation au sein du poumon. En effet, la réduction drastique du volume pulmonaire s'accompagne de collapsus alvéolaire qui est responsable du développement de larges plages d'atélectasie dans les parties les plus déclives du poumon. La perfusion pulmonaire est également affectée chez le cheval anesthésié. Dès lors, il est aisément d'accepter que l'anesthésie générale altère profondément l'équilibre entre la ventilation et la perfusion au sein du poumon. Les inadéquations entre ventilation et perfusion pulmonaires sont décrites comme un continuum entre deux formes extrêmes de déséquilibre : le shunt intra-pulmonaire et l'espace mort alvéolaire. Alors que le shunt intra-pulmonaire correspond à une absence complète de la ventilation sans modification de la perfusion, l'espace mort alvéolaire est quant à lui décrit comme une interruption totale de la perfusion sans altération de la ventilation. Ces zones ne participent donc plus aux échanges gazeux et provoquent par conséquent de sérieuses perturbations des gaz sanguins artériels. L'hypoxémie qui s'ensuit est d'ailleurs un problème connu de longue date en anesthésie équine. En effet, les premières études à s'y être intéressées remontent à la fin des années 1960. Bien que de nombreuses investigations se soient penchées sur les mécanismes qui sous-tendent ces troubles de l'oxygénation et sur les moyens potentiels à mettre en place pour les prévenir et les corriger, aucun consensus n'existe actuellement quant à la stratégie la plus efficace. Ces travaux de recherche visent donc à améliorer la prise en charge des chevaux présentant un déficit de l'oxygénation au cours de l'anesthésie générale.

Introduction

1. Rappels historiques à propos de l'anesthésie équine

Bien que les techniques d'inhalation et d'injection fussent couramment utilisées chez les petits animaux en 1950, la contention physique sans anesthésie, ni sédation ou analgésie était une pratique répandue chez les grands animaux au moins jusqu'à la seconde moitié du XXe siècle. Néanmoins, Joseph Seifert, vétérinaire à la cour impériale de Vienne, décrivait déjà l'administration de l'éther chez le cheval au début de l'année 1847, soit seulement six semaines après que la nouvelle de l'utilisation de cette molécule par William Green Morton à Boston (Etats-Unis) était parvenue en Europe. Cependant, la publication de ses travaux dans des journaux médicaux autrichiens, et donc en allemand, empêcha très certainement leur diffusion (Moens, in press).

Au milieu du XXe siècle, l'anesthésie générale consistait en une induction avec des médicaments injectables, tels que le pentobarbital, l'hydrate de chloral et le sulfate de magnésium, et, si nécessaire, un maintien avec de l'éther ou du chloroforme inhalés, administrés au moyen d'un masque (Steffey, 2021). La succinylcholine fut administrée comme seul agent anesthésique chez les chevaux à partir de 1955, permettant ainsi de réaliser des interventions chirurgicales rapides (Muir & Hubbell, 2009). Il est important de noter que ces chevaux n'étaient ni ventilés mécaniquement ni même supplémentés en oxygène.

C'est dans ce contexte que la marine américaine lança un projet de recherche sur l'étiologie de l'emphysème pulmonaire chez l'homme, et qu'il fut décidé que l'espèce équine était le meilleur modèle animal du poumon humain. Les chevaux nécessiteraient donc une thoracotomie, et les méthodes anesthésiques devaient s'adapter rapidement pour permettre la réalisation du Projet Emphysème (Steffey, 2021).

Ce projet mena à une transition dans les agents volatils utilisés pour le maintien de l'anesthésie, passant d'une combinaison d'éther, de protoxyde d'azote et d'oxygène au nouvel hydrocarbure fluoré, l'halothane, disponible depuis 1956. L'introduction de l'halothane permit le maintien de l'anesthésie pendant des périodes plus longues sans compromettre la sécurité de façon déraisonnable, rendant ainsi possible le développement de la chirurgie équine moderne (Mosing & Senior, 2018).

Grâce à cette étude, de nombreux équipements existants furent adaptés aux chevaux, faisant évoluer la surveillance intra-opératoire, initialement limitée à la simple observation des fréquences cardiaque (HR) et respiratoire (f_R), vers l'utilisation de divers appareils de monitoring comme la pulsoxymétrie, la mesure du débit cardiaque (CO), et plus tard, l'analyse des gaz sanguins, la capnographie, ainsi que des moyens pour mesurer la pression, le volume et le débit associés aux

fonctions cardiovasculaire et pulmonaire. Barbara Weaver et Leslie Hall participèrent à l'étude et apportèrent leur concours au développement d'équipements d'anesthésie adaptés aux grands animaux. La disponibilité de tubes endotrachéaux à ballonnet et de sacs respiratoires de grande taille rendit possible la mise en œuvre de la ventilation mécanique chez les chevaux. En effet, l'halothane était responsable d'hypoventilation (Mosing & Senior, 2018), et un des chercheurs, Jerry Gillespie, souleva rapidement des inquiétudes quant à la nécessité « d'insuffler le poumon régulièrement » au cours de l'anesthésie. Ainsi, à la fin de l'année 1959, les chercheurs du Projet Emphysème avaient conçu et construit un appareil d'anesthésie inhalatoire pour grands animaux permettant également de ventiler mécaniquement le poumon. Les perfectionnements de ce ventilateur, grâce à la collaboration de Forrest Bird, conduisirent à un système de type bag-in-a-barrel qui fut commercialisé en 1966, et dont les ajustements ultérieurs aboutirent à un ventilateur versatile, capable de fournir à la fois une ventilation assistée et contrôlée, avec une fonctionnalité et une polyvalence très similaires à celles des dispositifs actuels. À la fin du projet, l'anesthésie équine avait évolué considérablement, et Gillespie ouvrit le premier laboratoire destiné à l'étude de la fonction pulmonaire à l'école de médecine vétérinaire de Davis, Californie (Etats-Unis) (Steffey, 2021).

L'introduction de la xylazine au début des années 1970 permit l'adoption d'un protocole d'anesthésie composé d'une prémédication à l'aide d'agonistes alpha-2 (α -2) adrénergiques, suivie d'une induction par l'association de la kétamine et du diazépam, et éventuellement d'une maintenance par anesthésie inhalatoire. Le développement d'un tel protocole fut probablement l'avancée la plus significative en anesthésie équine dans la seconde moitié du XXe siècle. Un chapitre exclusivement consacré à l'anesthésie équine fut inclus pour la première fois dans le *Textbook of Veterinary Anaesthesia* publié par Lawrence Roger Soma en 1971. Vingt ans plus tard, William Muir et John Hubbell publièrent le premier texte consacré exclusivement à l'anesthésie du cheval (*Equine Anesthesia : Monitoring and Emergency Therapy*). L'anesthésie des chevaux avait évolué d'un art à une science (Muir & Hubbell, 2009).

L'analyseur de gaz sanguins fut introduit en anesthésie équine par McLaughlin pendant le Projet Emphysème (Steffey, 2021). Dès 1968, Weaver souligna qu'une ventilation pulmonaire adéquate reposait sur la délivrance d'un volume courant (V_T) approprié, de la répartition uniforme des gaz frais à travers les alvéoles, du bon fonctionnement de l'interface alvéolo-capillaire et d'une circulation adéquate pour garantir une perfusion pulmonaire suffisante afin d'absorber l'oxygène et d'éliminer le dioxyde de carbone (Mosing & Senior, 2018). La même année, Hall et ses collaborateurs (1968) rapportèrent que les chevaux anesthésiés en décubitus latéral présentaient un large gradient

alvéolo-artériel en oxygène qui apparaissait rapidement après l'induction et restait constant au cours de l'anesthésie, et ce indépendamment de l'application de la ventilation à pression positive. Ils suggérèrent que ces changements résultaient d'un déséquilibre entre ventilation et perfusion dû à l'effet de la gravité sur la circulation pulmonaire et à la limitation de la ventilation au sein du poumon situé en position déclive. De plus, la forte diminution du CO pourrait réduire la pression partielle en oxygène dans le sang veineux mêlé (PvO_2) et, par conséquent, élargir le gradient alvéolo-artériel en oxygène (Hall, Gillespie, Tyler, 1968).

L'analyse des gaz sanguins artériels gagna en popularité dans les années 1980. Elle permit d'attirer l'attention sur les inadéquations V/Q chez les chevaux anesthésiés, et sur l'hypoxémie qui en résultait. La compréhension et le contrôle des échanges gazeux devinrent une nécessité pressante avec l'avènement de l'isoflurane au milieu des années 1980. En effet, cette nouvelle molécule engendrait une dépression respiratoire plus sévère que l'halothane (Mosing & Senior, 2018). Bien que de nombreuses études se soient penchées sur les causes de l'hypoxémie et les traitements potentiels, il n'existe actuellement aucun consensus quant à la meilleure stratégie ventilatoire. Des efforts de recherche continus visant à soutenir les échanges gazeux et à restreindre les inadéquations V/Q chez le cheval anesthésié sont donc indispensables (Muir & Hubbell, 2009 ; Auckburally & Nyman, 2017).

2. Système respiratoire

Le cheval est une espèce dont la topographie pulmonaire est extraordinairement bien adaptée à la course. En effet, la position très oblique de son diaphragme permet à son poumon de se déployer très loin au-dessus de sa cavité abdominale. Étant donné la position relative de son poumon et de son abdomen, le décubitus est très peu physiologique dans l'espèce équine. D'ailleurs, le décubitus latéral n'est adopté qu'à de rares et courtes occasions durant les phases de sommeil paradoxal. Le décubitus dorsal n'est quant à lui observé que lorsque le cheval se roule, ne durant guère plus que quelques fractions de seconde. Ce n'est donc qu'au cours de l'anesthésie générale que le cheval est contraint de maintenir le décubitus latéral ou dorsal pendant des périodes prolongées. Le maintien de ces positions pouvant être considérées comme non-physiologiques, combiné à l'administration d'agents anesthésiants, conduit à de profondes modifications de son anatomie pulmonaire et de sa physiologie respiratoire, toutes deux responsables de sérieuses perturbations de ses échanges gazeux (Auckburally & Nyman, 2017).

2.1. Travail respiratoire

L'inspiration est un phénomène actif qui est majoritairement assuré par le diaphragme. Comme n'importe quel muscle, l'efficacité de la contraction du diaphragme dépend de la longueur de ses fibres musculaires au repos. Lors du décubitus, latéral ou dorsal, le diaphragme est déplacé vers l'avant par le contenu abdominal et ses fibres sont étirées au-delà de leur longueur optimale. La position couchée imposée par l'anesthésie réduit donc l'efficacité de la contraction du diaphragme et, dès lors, du travail respiratoire. (Robinson, 2009 ; Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022).

Les changements positionnels imposés par l'anesthésie générale et la myorelaxation provoquée par la majorité des agents anesthésiants perturbent donc largement la capacité du cheval anesthésié à fournir l'effort musculaire nécessaire au travail respiratoire (Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022).

2.2. Pression trans-diaphragmatique et volume pulmonaire

La pression trans-diaphragmatique, qui est la différence entre les pressions abdominale et pleurale, est un facteur déterminant de la taille du poumon. Le contenu abdominal étant majoritairement constitué d'une phase liquide, un gradient de pression existe de la partie la plus dorsale à la partie la plus ventrale dans la cavité abdominale. A l'opposé, peu de différence de pression existe entre les parties dorsale et ventrale du poumon car cet organe est principalement rempli d'air. La pression trans-diaphragmatique, déterminée par le contenu abdominal, présente donc un gradient dorso-ventral (Robinson, 2009).

La position du diaphragme est fortement influencée par la posture du cheval. En position debout, le diaphragme divise les cavités pleurale et péritonéale de telle sorte que les organes abdominaux se situent médialement et ventralement aux lobes caudaux du poumon. En décubitus latéral, le poids des organes médiastinaux et d'une partie des organes abdominaux est distribué sur le poumon le plus déclive. Le diaphragme est déplacé crânialement, réduisant ainsi le volume du poumon le plus déclive et entravant sa capacité d'expansion. La morphologie influence également la distribution du V_T chez le cheval anesthésié positionné en décubitus latéral. En effet, alors que ce volume est distribué de façon équitable entre les deux poumons chez le cheval de conformation normale, une moindre portion atteint le poumon le plus déclive chez les chevaux présentant un développement abdominal excessif.

En décubitus dorsal, les lobes caudaux des poumons gauche et droit sont comprimés par le poids des organes médiastinaux et abdominaux, réduisant ainsi significativement le volume des deux poumons. Par conséquent, le V_T est distribué à parts égales entre les poumons gauche et droit, indépendamment de la conformation abdominale. Cependant, davantage de perturbations du gradient de pression trans-diaphragmatique sont observées chez les chevaux avec un développement abdominal excessif, majorant ainsi le risque d'atélectasie et d'hypoxémie chez les sujets plus corpulents, et ce indépendamment du décubitus (McDonell, Hall, Jeffcott, 1979 ; Stegmann, 1986 ; Nyman et al., 1987 ; Moens et al., 1995 ; Robinson, 2009). Par ailleurs, d'autres indicateurs morphologiques, tels que la masse corporelle, la hauteur au garrot et le périmètre thoracique, affectent l'oxygénation chez le cheval anesthésié, placé en décubitus dorsal, et respirant spontanément (Stegmann & Littlejohn, 1987 ; Whitehair & Willits, 1999 ; Young et al., 1999 ; Mansel & Clutton, 2008 ; Hovda, Love, Chiavaccini, 2022 ; Marchese, Crystal, Louro, 2022). De plus, parmi les individus sains, couchés sur le dos et ventilés mécaniquement, ceux présentant une masse corporelle plus élevée ou un score corporel excessif (i.e. $\geq 6/9$) sont plus à risque de développer de l'hypoxémie (Schauvliege et al., 2018 ; Loomes, 2024). L'hypoxémie est davantage prévalente chez les chevaux anesthésiés pour laparotomie, atteignant 15.3 à 23%, surtout lorsque la pathologie digestive touche le gros intestin. En effet, les pathologies du gros intestin, en général, et la torsion du côlon replié, en particulier, sont souvent accompagnées d'une sévère distension abdominale (Trim & Wan, 1990 ; Hovda, Love, Chiavaccini, 2022 ; Marchese, Crystal, Louro, 2022). L'extériorisation du côlon ascendant est d'ailleurs associée à une hausse de la PaO_2 chez les chevaux opérés de coliques (McCoy et al., 2011).

L'ampleur de la perturbation des échanges gazeux associée à l'anesthésie apparaît comme directement corrélée au degré de réduction du volume pulmonaire. Ainsi, la PaO_2 et la pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel (PaCO_2) présentent de plus profondes modifications chez les chevaux en décubitus dorsal que chez ceux en décubitus latéral. De plus, les deux poumons n'étant pas de taille identique, des différences existent en termes de perturbation des échanges gazeux entre le décubitus latéral droit et le décubitus latéral gauche (Mitchell & Littlejohn, 1974 ; Steffey et al., 1977 ; Nyman et al., 1987 ; Steffey et al., 1990 ; Day et al., 1995 ; Whitehair & Willits, 1999 ; Teixeira Neto et al., 2000 ; Uquillas et al., 2018).

La réduction du volume pulmonaire chez le cheval couché provoque une diminution de la taille des voies respiratoires, augmentant par conséquent la résistance au passage de l'air et le travail respiratoire (Robinson, 2009 ; Chambers, Huang, Matthews, 2015a).

2.3. Capacité résiduelle fonctionnelle

La capacité résiduelle fonctionnelle (FRC) représente le volume d'air persistant dans le poumon à la fin d'une expiration normale (**Figure 1**).

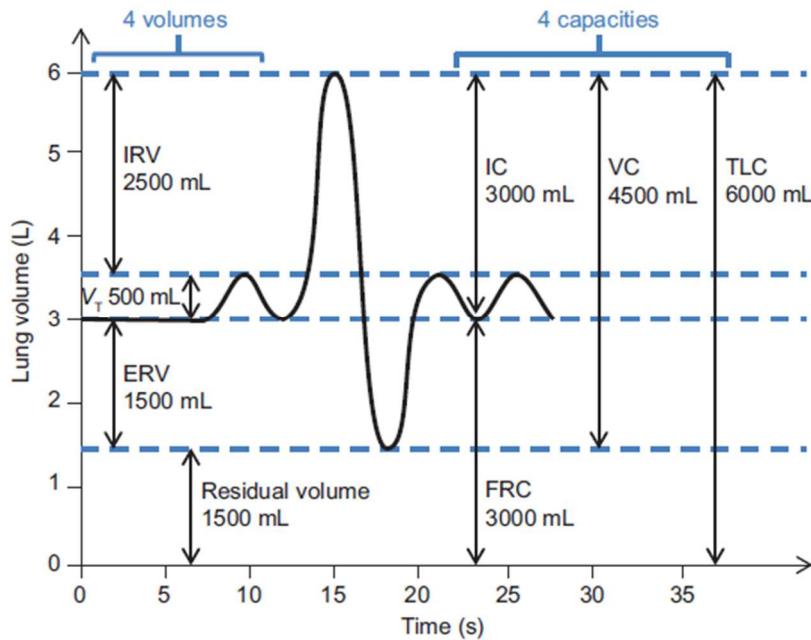


Figure 1 Tracé de spirométrie avec les volumes et capacités pulmonaires d'un être humain. ERV, volume de réserve expiratoire ; FRC, capacité résiduelle fonctionnelle ; IC, capacité inspiratoire ; IRV, volume de réserve inspiratoire ; TLC, capacité pulmonaire totale ; VC, capacité vitale ; V_T, volume courant (Chambers, Huang, Matthews, 2015b).

La FRC a divers rôles :

- Premièrement, elle constitue une réserve en oxygène et permet à ce dernier de diffuser en continu depuis les alvéoles vers les capillaires pulmonaires. En effet, en l'absence de cette FRC, la pression partielle alvéolaire en oxygène (PAO₂) diminuerait lors de l'expiration, ce qui causerait une diminution intermittente de l'oxygénéation du sang dans les capillaires pulmonaires.
- Deuxièmement, en empêchant une déflation pulmonaire excessive, elle prévient le développement de l'atélectasie et de l'hypoxémie qui en résulterait. Elle évite également la

formation d'atélectrauma qui ferait suite au collapsus et à la réouverture répétés des alvéoles. De plus, la FRC restreint la réduction de taille du poumon lors de l'expiration et limite donc le travail respiratoire.

- Troisièmement, elle permet au poumon d'être maintenu à un volume autour duquel la compliance pulmonaire est la plus élevée. La compliance pulmonaire est définie comme le changement de volume pulmonaire qui résulte du changement d'une unité de la pression trans-pulmonaire (i.e. la différence entre la pression pleurale et la pression alvéolaire). La compliance pulmonaire est donc une mesure de la distensibilité du poumon, elle exprime la facilité avec laquelle le poumon se remplit d'air. La compliance pulmonaire est variable en fonction du volume pulmonaire. Elle est faible lorsque le poumon est vide, ou, au contraire, lorsqu'il est déjà très rempli. En effet, en l'absence d'air dans le poumon, une pression importante est nécessaire à la réouverture des alvéoles collabées. Cette pression est appelée la pression critique d'ouverture des alvéoles. De la même façon, lorsque le poumon est déjà très distendu et que les fibres élastiques sont étirées à l'extrême, l'augmentation de la pression trans-pulmonaire de 1 cmH₂O ne permet pas d'accroître considérablement le volume du poumon. Dans la plupart des espèces, à la fin de l'expiration normale (i.e. à la FRC), les muscles inspiratoires et expiratoires sont relâchés, les forces de rétraction élastique pulmonaire, vers l'intérieur, sont en parfait équilibre avec les forces agissant sur la cage thoracique, vers l'extérieur. C'est à partir de cette FRC que le poumon se remplit d'air lors de l'inspiration (**Figure 2**) (Chambers, Huang, Matthews, 2015b,c). Cependant, dans l'espèce équine, l'expiration est partiellement active et la FRC se situe donc légèrement en-dessous du volume auquel les forces agissant vers l'intérieur et vers l'extérieur sont en parfait équilibre (Koterba et al., 1988 ; Robinson, 2009).

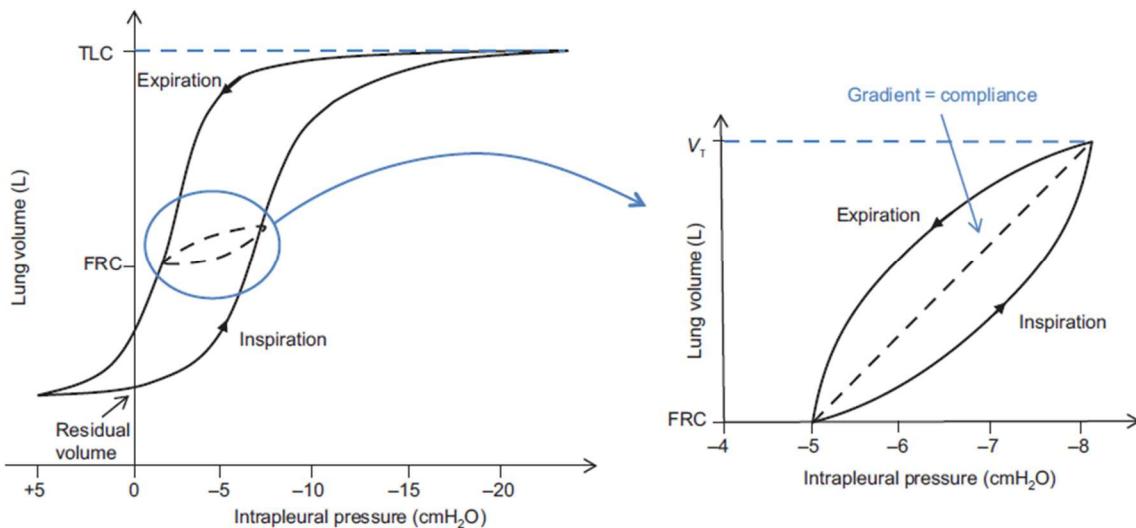


Figure 2 Courbe pression-volume obtenue par spirométrie. FRC, capacité résiduelle fonctionnelle ; TLC, capacité pulmonaire totale ; V_T , volume courant (Chambers, Huang, Matthews, 2015c).

L'anesthésie générale est responsable d'une réduction accrue de la FRC qui a deux conséquences principales :

- Une moindre tolérance aux périodes d'apnée. De la même manière qu'elle permet de maintenir l'oxygénation du sang pendant la phase expiratoire, la FRC évite une désaturation instantanée en cas d'apnée, comme c'est parfois le cas lors de l'induction de l'anesthésie.
- Le développement d'atélectasie. La capacité de fermeture est le volume pulmonaire à partir duquel les bronchioles commencent à se collabrer. Elle est la somme du volume résiduel et du volume de fermeture. Lorsque la FRC diminue en deçà de la capacité de fermeture, la déflation pulmonaire excessive conduit à la fermeture des bronchioles et des alvéoles situées en aval. En plus d'être responsable d'hypoxémie, le développement de plages d'atélectasie pulmonaire diminue la compliance pulmonaire et augmente le travail respiratoire (Chambers, Huang, Matthews, 2015b).

Chez le cheval, l'induction de l'anesthésie et le décubitus associé provoquent une diminution de la FRC de 50 à 70%. En décubitus dorsal, cette dernière chute fréquemment sous la capacité de fermeture, engendrant dès lors de l'atélectasie. La réduction de la FRC est d'ailleurs le déterminant principal de la chute de la PaO_2 chez le cheval anesthésié (Sorenson & Robinson, 1980 ;

Stegmann, 1986 ; Nyman & Hendestierna, 1989 ; Nyman et al., 1990 ; Robinson, 2009 ; McDonell & Kerr, 2015 ; Mosing & Senior, 2018 ; Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022).

2.4. Tension de surface et surfactant alvéolaire

La tension de surface est une force dirigée vers l'intérieur de l'alvéole et qui tend au collapsus de celle-ci. La présence de surfactant à la face lumineuse de l'alvéole permet de réduire la tension de surface. Ce faisant, il stabilise les alvéoles de plus petite taille et limite leur risque de collapsus. De plus, il améliore la compliance pulmonaire et diminue donc le travail respiratoire (Chambers, Huang, Matthews, 2015c). La prise de respiration profonde (i.e. soupirs) plusieurs fois par heure permet de réactiver le surfactant (Robinson, 2009 ; Mosing & Senior, 2018).

La disparition des respirations profondes, combinée à une possible diminution de la production de surfactant au cours de l'anesthésie, augmente le risque de collapsus alvéolaire et participe au développement d'atélectasie. En effet, la comparaison du liquide de lavage broncho-alvéolaire obtenu à partir des poumons déclive et non déclive de chevaux placés en décubitus latéral, anesthésiés à l'aide d'isoflurane et ventilés mécaniquement, a révélé une diminution de la quantité de surfactant dans le poumon déclive, et donc davantage touché par l'atélectasie, trois jours après l'anesthésie (Ito, Hobo, Kasashima, 2003). En outre, il est intéressant de noter que l'administration régulière de respirations profondes tout au long de l'anesthésie pourrait permettre un meilleur maintien de l'activité de stabilisation alvéolaire du surfactant (Robinson, 2009 ; Mosing & Senior, 2018).

2.5. Distribution de la ventilation alvéolaire

Le poids du parenchyme pulmonaire résulte en une pression pleurale plus négative dans la partie supérieure du thorax que dans la partie inférieure. En début d'inspiration, au volume pulmonaire correspondant à la FRC, la partie supérieure du poumon est déjà bien plus distendue, et donc moins compliant, que la partie inférieure. L'air s'engouffre donc préférentiellement dans la partie inférieure du poumon, créant ainsi un gradient vertical de ventilation pulmonaire chez le cheval en position debout. La partie supérieure du poumon est donc considérée comme mieux aérée alors que la partie inférieure est mieux ventilée (Amis, Pascoe, Hornof, 1984 ; Robinson, 2009 ; Chambers, Huang, Matthews, 2015e).

Deux mécanismes œuvrent également au maintien de l'homogénéité de la distribution de la ventilation. Il s'agit de la ventilation collatérale et de l'interdépendance.

La ventilation collatérale n'étant que très faiblement développée chez les équidés, elle ne permet pas aux alvéoles situées en aval de petites voies respiratoires fermées de maintenir un degré de ventilation significatif. Une fois l'air contenu dans ces alvéoles résorbé, elles se collabent et ne participent donc plus aux échanges gazeux.

Le terme interdépendance décrit l'interaction mécanique entre les zones pulmonaires adjacentes ainsi qu'entre le poumon et la cage thoracique par l'intermédiaire d'un arrangement qui permet que, lorsqu'une région est ventilée de façon asynchrone par rapport aux régions voisines, les tractions exercées par les régions qui jouxtent la zone asynchrone tendent à réharmoniser les mouvements de cette dernière. L'interdépendance permet en outre de diminuer la résistance à l'écoulement de l'air au fur et à mesure que le poumon se remplit (Robinson, 2009 ; Mosing & Senior, 2018).

Chez le cheval anesthésié, en position couchée, la distribution de la ventilation est hautement perturbée par les changements de pression pleurale (i.e. perte du gradient de pression verticale) et par la réduction de la taille du poumon. Dans les cas les plus extrêmes, ces deux conditions peuvent mener à la fermeture complète des voies respiratoires périphériques dans les régions pulmonaires déclives, et donc causer de l'atélectasie. Cependant, il est intéressant de noter que chez le cheval anesthésié, couché en décubitus dorsal et respirant spontanément, la ventilation est principalement dirigée vers la partie la plus déclive du poumon. En effet, les mouvements effectués par le diaphragme sont plus amples et génèrent donc des pressions pleurales plus négatives en région dorsale (Benson et al., 1982 ; Robinson, 2009 ; Mosing et al., 2017 ; Mosing & Senior, 2018 ; Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022).

2.6. Distribution de la perfusion pulmonaire

Bien qu'un modèle de distribution de la perfusion pulmonaire entièrement dépendant des forces gravitationnelles ait été longtemps accepté, il semblerait qu'elle soit assez constante et peu dépendante de la position du cheval. En effet, chez le cheval, les parties centrale et caudo-dorsale du poumon reçoivent l'essentiel de la perfusion, indépendamment de sa position (Hlastala et al., 1996 ; Mosing & Senior, 2018 ; Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022).

Des changements passifs de la résistance vasculaire pulmonaire (PVR) s'opèrent au sein du poumon lors du cycle respiratoire. Au début de l'inspiration normale (i.e. au volume de la FRC), la PVR est minimale. Lorsque le poumon se remplit d'air, la forme des capillaires alvéolaires, initialement circulaire, devient elliptique et la PVR augmente. Au volume résiduel, atteint lors de

l'expiration forcée, la taille des artères et veines pulmonaires est diminuée et la PVR est donc élevée. Cette dernière observation est également valable dans le cas où la diminution de la FRC conduit au collapsus alvéolaire et à la réduction du volume pulmonaire. Chez le cheval anesthésié à l'aide d'halothane et ventilé mécaniquement, une augmentation progressive de la PVR est d'ailleurs observée, et ce indépendamment du décubitus (Gasthuys, de Moor, Parmentier, 1991 ; Kerr & McDonell, 2009 ; Robinson, 2009).

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (HPV) est le mécanisme par lequel la perfusion pulmonaire est préférentiellement dirigée vers les zones les mieux ventilées du poumon, là où le sang pourra être le mieux oxygéné. Ce mécanisme de protection contre l'hypoxémie est moyennement efficace dans l'espèce équine et, bien qu'il soit maintenu sous anesthésie intraveineuse totale (TIVA), il est complètement annihilé par les anesthésiques volatiles. Par ailleurs, l'utilisation d'une fraction inspirée en oxygène (FIO_2) supérieure à celle de l'air ambiant cause une élévation de la PAO_2 et inhibe donc la HPV. L'abolition de la HPV est responsable du maintien de la perfusion de zones peu ou pas ventilées et donc du mélange veineux (\dot{Q}_s/\dot{Q}_t) (Elliott et al. 1991 ; MacEachern, Smith, Nolan, 2004 ; Robinson, 2009 ; Chambers, Huang, Matthews, 2015d ; Auckburally & Nyman, 2017 ; Mosing & Senior, 2018 ; Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022).

Bien que la plupart des agents anesthésiants diminuent le tonus de la musculature vasculaire lisse pulmonaire, il semblerait que la distribution préférentielle de la perfusion pulmonaire vers les parties centrales et caudo-dorsales du poumon soit maintenue sous anesthésie (Dobson et al., 1985 ; Jarvis et al., 1985 ; Robinson, 2009 ; Mosing & Senior, 2018).

2.7. Contrôle de la ventilation

Tous les agents anesthésiants possèdent un effet dépresseur sur le contrôle de la ventilation, atténuant ainsi la réponse à l'hypercapnie et à l'hypoxémie. Les agents anesthésiants volatiles sont responsables d'hypoventilation et d'hypercapnie, toutes deux dose-dépendantes. En réduisant la quantité d'oxygène délivrée aux alvéoles, l'hypoventilation est également responsable d'hypoxémie. Les chevaux semblent présenter une sensibilité à l'effet dépresseur des agents anesthésiants volatiles supérieure à celle des autres espèces. (Steffey, Willits, Woliner, 1992 ; McMurphy et al., 2002 ; Steffey et al., 2005a,b ; Kerr & McDonell, 2009 ; Robinson, 2009 ; Steblaj et al., 2014 ; Chambers, Huang, Matthews, 2015f ; Mosing & Senior, 2018 ; Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022).

2.8. Relations ventilation-perfusion

2.8.1. Adéquation ventilation-perfusion

L'adéquation entre la ventilation et la perfusion alvéolaires est le déterminant principal des échanges gazeux. En effet, pour qu'une unité alvéolo-capillaire participe efficacement aux échanges gazeux, il est nécessaire que les quantités respectives d'air et de sang qu'elle reçoit soient en concordance. Lorsqu'une unité alvéolo-capillaire reçoit exactement la ventilation alvéolaire nécessaire à oxygéner complètement tout le sang qui la parcourt, son rapport \dot{V}/\dot{Q} est égal à 1. Un déficit relatif de ventilation (i.e. rapport \dot{V}/\dot{Q} inférieur à 1) conduirait à une oxygénation partielle du sang alors qu'un excès relatif de ventilation (i.e. rapport \dot{V}/\dot{Q} supérieur à 1) constituerait un gâchis de travail respiratoire (Chambers, Huang, Matthews, 2015e).

Cependant, au sein du poumon non-pathologique humain, un excès de perfusion existe par rapport à la ventilation et le rapport \dot{V}/\dot{Q} global est de 0.8. Bien que le rapport \dot{V}/\dot{Q} global soit de 0.8, des différences locales sont observées. Les distributions de la ventilation et de la perfusion sont toutes deux influencées par les forces gravitationnelles et un gradient vertical existe pour ces deux paramètres. La ventilation et la perfusion sont donc toutes deux supérieures au niveau basal par rapport au niveau apical du poumon humain. Cependant, la perfusion est davantage influencée par la gravité que la ventilation. Il en résulte un rapport \dot{V}/\dot{Q} supérieur à 3 (i.e. excès de ventilation par rapport à la perfusion) en région apicale alors que le rapport \dot{V}/\dot{Q} est autour de 0.6 (i.e. excès de perfusion par rapport à la ventilation) en région basale (Chambers, Huang, Matthews, 2015e).

Dans l'espèce équine, les distributions de la ventilation alvéolaire et de la perfusion pulmonaire respectent toutes deux un gradient dorso-ventral. Néanmoins, seule la distribution de la ventilation est influencée par la gravité et est donc affectée par la posture. Chez le cheval debout et conscient, l'étude des relations \dot{V}/\dot{Q} par la technique d'élimination des gaz inertes multiples (MIGET) n'a montré que de faibles variations régionales des rapports \dot{V}/\dot{Q} . Cela signifie donc que, malgré sa taille, le poumon équin présente une bonne adéquation entre sa ventilation et sa perfusion. Comme chez l'homme, l'unité alvéolo-capillaire ayant un rapport \dot{V}/\dot{Q} équivalent à 0.8 est considérée comme idéale pour répondre aux besoins en termes d'échanges gazeux dans l'espèce équine (Amis, Pascoe, Hornof, 1984 ; Hedenstierna et al. 1987 ; Robinson, 2009).

2.8.2. Inadéquations ventilation-perfusion

Dans l'espèce équine, l'induction de l'anesthésie générale et le changement positionnel qui y est associé provoquent de profondes modifications de la ventilation au sein du poumon. La perturbation du gradient de pression trans-diaphragmatique et la myorelaxation conduisent à une réduction drastique de la FRC, et donc à une diminution marquée du volume pulmonaire. Lorsque le volume pulmonaire chute en deçà de la capacité de fermeture, les bronchioles, ainsi que les alvéoles situées en aval de celles-ci, se collabent. L'efficacité très limitée de la ventilation collatérale ainsi que l'augmentation de la tension de surface faisant suite à la réduction d'activité et de production du surfactant prennent également part au collapsus alvéolaire. S'ensuit le développement de larges plages d'atélectasie dans les parties les plus déclives du poumon (Nyman & Hedenstierna, 1989 ; Nyman et al., 1990). La conséquence la plus sévère de l'atélectasie est l'hypoxémie. En outre, elle cause une réduction de la compliance pulmonaire et une augmentation de la résistance au passage de l'air, toutes deux responsables d'une hausse du travail respiratoire.

Bien qu'il semblerait que la distribution préférentielle du flux sanguin vers les parties centrales et caudo-dorsales du poumon soit maintenue sous anesthésie générale, l'anesthésie affecte toutefois la perfusion pulmonaire (Dobson et al., 1985). En effet, l'abolition de la HPV ne détourne pas le flux sanguin des zones pulmonaires déclives présentant de l'atélectasie et donc non ventilées. De plus, la réduction de la taille du poumon affecte la PVR et perturbe donc la perfusion pulmonaire. Par ailleurs, l'anesthésie générale affecte le CO et la résistance vasculaire systémique (SVR). L'hypotension qui en résulte peut donc altérer la perfusion au sens large, notamment la perfusion du poumon.

Il apparaît donc clairement que l'anesthésie perturbe l'équilibre entre ventilation et perfusion au sein du poumon (Schatzmann, 1995).

Les inadéquations entre ventilation et perfusion pulmonaires sont décrites en termes de rapports \dot{V}/\dot{Q} . Il s'agit d'un continuum entre deux formes extrêmes de déséquilibre entre ventilation et perfusion (**Figure 3**) :

- Le shunt intra-pulmonaire qui correspond à une absence complète de la ventilation sans altération de la perfusion et pour lequel le rapport \dot{V}/\dot{Q} est égal à zéro. Il est typiquement observé au sein des plages d'atélectasie pulmonaire chez le cheval anesthésié (Nyman & Hedenstierna, 1989 ; Nyman et al., 1990). Ces zones ne participent pas aux échanges gazeux,

la composition du sang qui les quitte demeure donc inchangée et est identique à celle du sang veineux mêlé.

- L'espace mort alvéolaire qui correspond à une interruption totale de la perfusion sans modification de la ventilation et pour lequel le rapport \dot{V}/\dot{Q} tend vers l'infini.

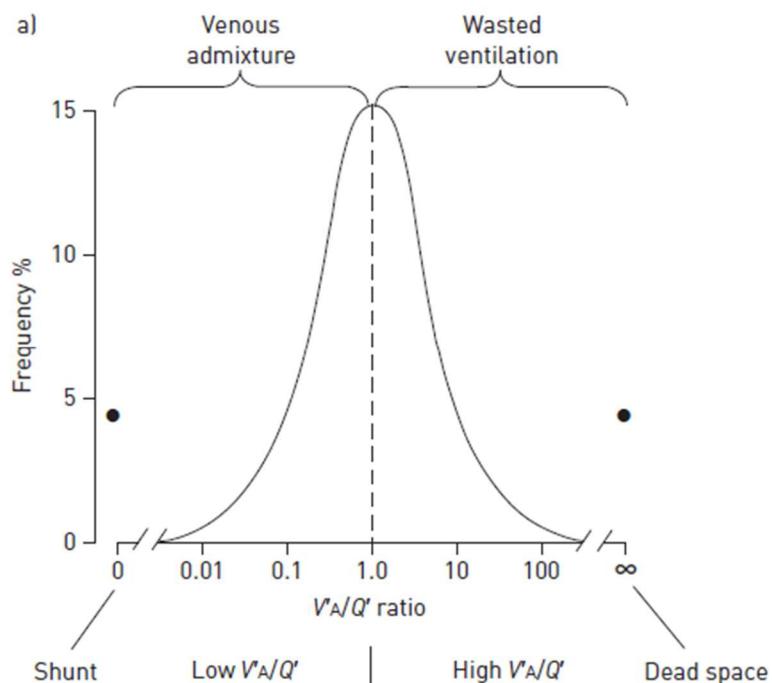


Figure 3 Pourcentage d'unités alvéolo-capillaires (axe vertical) avec différents rapports ventilation-perfusion ($V'\text{A}/Q'$ ratio) (axe horizontal) dans un poumon dont le rapport ventilation-perfusion global équivaut à 1. L'efficacité des échanges gazeux est déterminée par la répartition des unités alvéolo-capillaires au travers des différents rapports ventilation-perfusion, elle est optimale lorsque la plupart des unités alvéolo-capillaires ont un ratio proche de 1 (Petersson & Glenny, 2014).

Les zones du poumon dans lesquelles la ventilation diminue mais où la perfusion est maintenue présentent un faible rapport \dot{V}/\dot{Q} . Le sang quittant ces régions possède une faible pression partielle en oxygène alors que le contenu en dioxyde de carbone est élevé. Chez le cheval conscient et debout, le shunt intra-pulmonaire a été estimé à 1%, évoluant jusqu'à 19 et 33% chez le cheval anesthésié placé en décubitus latéral et dorsal, respectivement (Sorenson & Robinson, 1980 ; Swanson & Muir, 1986 ; Stegmann & Littlejohn, 1987 ; Nyman & Hedenstierna, 1989).

Le mélange du sang n'ayant été que peu (i.e. faible rapport \dot{V}/\dot{Q}) voire pas du tout (i.e. shunt intra-pulmonaire) oxygéné avec le sang provenant d'alvéoles avec un rapport \dot{V}/\dot{Q} normal résulte en une diminution de la PaO_2 voire, dans les cas les plus sérieux, à de l'hypoxémie. En effet, la sévérité de l'hypoxémie est directement proportionnelle à l'étendue du shunt intra-pulmonaire. Chez le cheval, l'hypoxémie est davantage associée à la présence d'atélectasie et donc de zones non ventilées en permanence plutôt qu'à la présence de zones avec un rapport \dot{V}/\dot{Q} faible, mais non nul, résultant de la fermeture intermittente des voies respiratoires (Weaver & Walley, 1975 ; Nyman & Hedenstierna, 1989 ; Nyman et al. 1990 ; Day et al., 1995 ; Robinson, 2009).

Le shunt intra-pulmonaire donne lieu au \dot{Q}_s/\dot{Q}_t qui peut être défini comme le degré de mélange du sang veineux mêlé avec le sang capillaire pulmonaire terminal qui produirait la différence observée entre la PaO_2 et la pression partielle en oxygène dans le sang capillaire pulmonaire terminal. Le calcul précis du \dot{Q}_s/\dot{Q}_t requiert la présence d'un cathéter artériel pulmonaire et est donc invasif (**Figure 4**).

$$\frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_t} = \left[\frac{\text{Cc}'\text{O}_2 - \text{CaO}_2}{\text{Cc}'\text{O}_2 - \bar{Cv}\text{O}_2} \right] * 100$$

Figure 4 Calcul du mélange veineux (\dot{Q}_s/\dot{Q}_t) selon l'équation de Berggren. CaO_2 , contenu en oxygène dans le sang artériel ; $\text{Cc}'\text{O}_2$, contenu en oxygène dans le sang capillaire pulmonaire terminal ; $\bar{Cv}\text{O}_2$, contenu en oxygène dans le sang veineux mêlé (Araos et al., 2012).

Des alternatives moins invasives qui ne nécessitent qu'un cathéter artériel périphérique ont été développées afin d'estimer l'étendue du shunt intra-pulmonaire. Elles reposent sur la PaO_2 ou sur le contenu en oxygène dans le sang artériel (CaO_2). De nombreux indices basés sur la PaO_2 ont déjà été décrits :

- le rapport entre la pression partielle en oxygène dans le sang artériel et la fraction inspirée en oxygène ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$)
- le rapport entre les pressions partielles en oxygène dans le sang artériel et dans l'alvéole ($\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$)
- le gradient alvéolo-artériel en oxygène (P[A-a]O_2)

- le rapport entre le gradient alvéolo-artériel en oxygène et la pression partielle en oxygène dans le sang artériel (i.e. l'index respiratoire) ($P[A-a]O_2/PaO_2$)
- le rapport entre le gradient alvéolo-artériel en oxygène et la fraction inspirée en oxygène ($P[A-a]O_2/FIO_2$)
- la somme des pressions partielles en oxygène et en dioxyde de carbone dans le sang artériel (PaO_2+PaCO_2)

La fraction de shunt estimée (F-shunt) est le seul indice reposant sur CaO_2 (**Figure 5**). Elle postule que la différence entre le CaO_2 et le contenu en oxygène du sang veineux mêlé (CvO_2) est fixe et égale à 3.5 mL/dL. La F-shunt s'est révélée être l'indicateur le plus fiable et le plus robuste du \dot{Q}_s/\dot{Q}_t (Araos et al., 2012 ; Briganti et al., 2015 ; van Loon, de Grauw, Van Oostrom, 2018 ; Dugdale et al., 2020 ; Moreno-Martinez, Senior, Mosing, 2022).

$$F - \text{shunt} = \left[\frac{Cc' O_2 - CaO_2}{Cc' O_2 - CaO_2 + 3.5} \right] * 100$$

Figure 5 Calcul de la fraction de shunt estimée (F-shunt). CaO_2 , contenu en oxygène dans le sang artériel ; $Cc' O_2$, contenu en oxygène dans le sang capillaire pulmonaire terminal (Araos et al., 2012).

Récemment, un indicateur non-invasif basé sur le rapport entre la saturation périphérique de l'hémoglobine et la FIO_2 a prouvé son efficacité à estimer le shunt intra-pulmonaire chez le cheval anesthésié (Scardia et al., 2022).

A l'opposé, les zones du poumon dans lesquelles la perfusion est réduite mais la ventilation est normale sont caractérisées par un rapport \dot{V}/\dot{Q} élevé. La ventilation de ces zones insuffisamment perfusées ne permet d'éliminer que peu (i.e. rapport \dot{V}/\dot{Q} élevé) voire pas du tout (i.e. espace mort alvéolaire) de dioxyde de carbone et peut donc être considérée comme inefficace. Chez le sujet conscient, la ventilation minute (\dot{V}_E) augmente afin de maintenir une $PaCO_2$ normale. Chez le sujet anesthésié, chez lequel le contrôle de la ventilation est altéré, la \dot{V}_E demeure inchangée et l'hypercapnie s'ensuit.

Chez le cheval, l'espace mort alvéolaire augmente presque instantanément après l'induction, et peut représenter jusqu'à $23 \pm 13\%$ du V_T en cours d'anesthésie (Moens, 1989).

L'espace mort physiologique (i.e. l'espace mort total) est composé de l'espace mort anatomique et de l'espace mort alvéolaire.

Le calcul précis de l'espace mort physiologique repose sur l'équation de Bohr (**Figure 6**) qui nécessite de connaître la pression partielle alvéolaire en dioxyde de carbone (PACO_2) et la pression partielle en dioxyde de carbone de l'air expiré mixte ($\bar{\text{P}}\text{CO}_2$). Alors que la valeur de la $\bar{\text{P}}\text{CO}_2$ peut être acquise grâce à la capnographie volumétrique ou grâce à la méthode de la chambre de mixage ou celle du sac de Douglas, il est plus complexe d'évaluer la PACO_2 . Bien qu'elle puisse être obtenue en ayant recours à la capnographie volumétrique ou à l'équation des gaz alvéolaires (**Figure 7**), Enghoff l'a remplacée par la PaCO_2 dans l'équation de Bohr (**Figure 8**).

$$\text{Espace mort Bohr} = \frac{\text{PACO}_2 - \bar{\text{P}}\text{CO}_2}{\text{PACO}_2}$$

Figure 6 Calcul de l'espace mort physiologique selon l'équation de Bohr. PACO_2 , pression partielle alvéolaire en dioxyde de carbone ; $\bar{\text{P}}\text{CO}_2$, pression partielle en dioxyde de carbone de l'air expiré mixte (Mosing et al., 2018b).

$$\text{PAO}_2 = \text{FIO}_2 * (\text{Patm} - \text{PH}_2\text{O}) - \text{PACO}_2$$

Figure 7 Équation des gaz alvéolaires. PACO_2 , pression partielle alvéolaire en dioxyde de carbone ; PAO_2 , pression partielle alvéolaire en oxygène ; P_{atm} , pression atmosphérique ; $\text{P}_{\text{H}_2\text{O}}$, pression de vapeur saturante de l'eau ; FIO_2 , fraction inspirée en oxygène (Cruickshank & Hirschauer, 2004).

$$\text{Espace mort Enghoff} = \frac{\text{PaCO}_2 - \bar{\text{P}}\text{ECO}_2}{\text{PaCO}_2}$$

Figure 8 Calcul de l'espace mort selon l'équation de Enghoff. PaCO₂, pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel ; P̄ECO₂, pression partielle en dioxyde de carbone de l'air expiré mixte (Mosing et al., 2018b).

Ce faisant, Enghoff omet de prendre en compte le volume sanguin qui perfuse le shunt intrapulmonaire et qui ne peut donc pas se décharger de son dioxyde de carbone. Etant donné que la PaCO₂ surestime la PACO₂, l'espace mort évalué par l'équation de Enghoff surestime celui calculé par l'équation de Bohr. Ceci est d'autant plus vrai lorsque le \dot{Q}_s/\dot{Q}_t est important, notamment en cas d'atélectasie.

L'équation proposée par Enghoff a encore été simplifiée en remplaçant la P̄ECO₂ par la pression partielle en dioxyde de carbone en fin d'expiration (PE'CO₂) (**Figure 9**), permettant ainsi d'apprécier vaguement la composante alvéolaire de l'espace mort.

$$\text{Espace mort estimé} = \frac{\text{PaCO}_2 - \text{PE}'\text{CO}_2}{\text{PaCO}_2}$$

Figure 9 Estimation de l'espace mort. PaCO₂, pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel ; PE'CO₂, pression partielle en dioxyde de carbone en fin d'expiration (Mosing et al., 2018b).

La simplification ultime de l'équation de Enghoff a donné lieu à la différence entre la PaCO₂ et la PE'CO₂ (i.e. la différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone, P[a-E']CO₂) dont le but est d'estimer grossièrement l'espace mort physiologique. Cependant, ces deux derniers indicateurs d'espace mort dérivant de l'équation de Enghoff sont fortement influencés par le \dot{Q}_s/\dot{Q}_t ainsi que par d'autres facteurs qui affectent la perfusion pulmonaire tels que le CO et les pressions artielles pulmonaires (pAP). Dès lors, ils sont tous deux très liés à la composante alvéolaire de l'espace mort estimé par Enghoff.

Il est donc prudent de considérer l'équation de Enghoff ainsi que les deux indicateurs qui en découlent comme un moyen d'apprécier les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} globales au sein du poumon plutôt que comme une façon de calculer l'espace mort. La différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone ($P_{a-E'}[CO_2]$) doit donc être interprétée en parallèle de la PaO_2 . Alors que l'augmentation de cette différence de tensions en dioxyde de carbone ($P_{a-E'}[CO_2]$) associée à une oxygénation adéquate signe la présence d'un espace mort physiologique excessif, la coexistence d'une importante différence de tensions ($P_{a-E'}[CO_2]$) et d'une PaO_2 faible témoigne plutôt d'un \dot{Q}_s/\dot{Q}_t anormalement élevé. En sus, la différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone ($P_{a-E'}[CO_2]$) est affectée par le V_T , la consommation d'oxygène, la f_R et l'inhomogénéité de la vidange pulmonaire (Chambers, Huang, Matthews, 2015k ; Mosing et al., 2018b ; Moreno-Martinez, Senior, Mosing, 2022).

Chez les chevaux anesthésiés et placés en décubitus latéral, un gradient de rapports \dot{V}/\dot{Q} se met rapidement en place au sein de chaque poumon, mais également entre les deux poumons. Les rapports \dot{V}/\dot{Q} les plus élevés sont observés dans les zones non déclives alors que les rapports \dot{V}/\dot{Q} les plus faibles le sont dans les zones déclives (Schatzmann et al., 1982 ; Hornof et al., 1986).

Il apparaît clairement que les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} influencent la PaO_2 et la $PaCO_2$. Néanmoins, la composition de l'air inspiré, la ventilation alvéolaire et la diffusion alvéolo-capillaire sont autant de paramètres qui affectent également ces pressions partielles.

3. Approche de l'hypoxémie

3.1. Faut-il traiter l'hypoxémie ?

Les particularités anatomiques et physiologiques des chevaux majorent leur risque de développer de l'hypoxémie sous anesthésie comparativement aux autres espèces. Bien que les preuves des conséquences néfastes de l'hypoxémie soient limitées, la plupart des anesthésistes vétérinaires s'accordent sur la nécessité de suivre l'oxygénation ainsi que de prévenir et de traiter l'hypoxémie chez le cheval anesthésié.

L'hypoxémie entraîne des répercussions hémodynamiques qui sont majorées par l'application de la ventilation mécanique chez les chevaux sous anesthésie gazeuse. L'hypoxémie est responsable d'une chute de la SVR et des pressions artérielles systémiques (sAP), ainsi que d'une hausse de la HR et du CO. En dépit de l'augmentation du CO, le moindre CaO_2 cause une réduction de l'apport en oxygène (DO_2) et donc un risque accru d'hypoxie (Steffey, Willits, Woliner, 1992 ;

Whitehair et al., 1996).

Chez l'homme, le flux sanguin coronaire augmente face à l'hypoxémie. Une fois la réserve coronaire épuisée, le myocarde produit des lactates afin de satisfaire à ses besoins en adénosine triphosphate. L'acidification du myocarde entrave ses fonctions métabolique, mécanique et électrique et mène à une diminution de sa contractilité ainsi que du CO. Bien que la réserve coronaire soit inconnue dans l'espèce équine, on peut supposer que des conséquences similaires puissent aussi faire suite à des phases d'hypoxémie chez le cheval (Auckburally & Nyman, 2017).

Le bon fonctionnement du cerveau repose sur un DO₂ constant. En effet, les neurones ne sont pas capables de stocker l'oxygène. En cas d'hypoxie cérébrale, on observe très rapidement des lésions nerveuses qui font suite à l'accumulation intracellulaire d'acide lactique et de calcium, ainsi qu'au relargage excessif de neuromédiateurs excitateurs (i.e. le glutamate) et à la formation d'espèces réactives de l'oxygène.

Chez l'homme soumis à des conditions d'hypoxie, des troubles de la vision, des vertiges, de la faiblesse et une perte de coordination sont rapportés. Bien que les conséquences précises de l'hypoxie cérébrale n'aient pas été étudiées en détail dans l'espèce équine, il n'est pas complètement spéculatif d'imaginer qu'elles existent également chez le cheval. En effet, plusieurs études récentes ont corrélé la mauvaise qualité du réveil avec la présence d'hypoxémie intra- ou post-opératoire (Rüegg et al., 2016 ; Auckburally & Nyman, 2017 ; Dupont, Serteyn, Sandersen, 2018 ; Meier et al., 2024). Bien que n'affectant pas la qualité de réveil, la ventilation mécanique, combinée à l'application d'une PEEP constante et d'une ARM, permet de maintenir une meilleure oxygénation et de raccourcir la durée de la phase de réveil chez les chevaux anesthésiés pour laparotomie (Hopster et al., 2011 ; Hopster et al., 2017a). En outre, des lésions des nerfs périphériques pourraient être engendrées par l'hypoxémie. La description d'un cas de paralysie laryngée bilatérale survenue après une anesthésie met ainsi en relation les lésions ischémiques des nerfs laryngés récurrents avec l'hypoxémie intra-opératoire (Abrahamsen et al., 1990).

L'hypoxémie provoque une chute de l'oxygénation musculaire et une augmentation de la lactatémie chez le cheval anesthésié. En sus, lorsque de l'halothane est administré, des lésions musculaires induites par l'hypoxémie sont également mises en évidence (Whitehair et al., 1996 ; Portier et al., 2009). Cela pourrait, comme c'est le cas chez l'homme, porter atteinte à la force de contraction musculaire et, ce faisant, participer à la mauvaise qualité de réveil associée à l'hypoxémie dans l'espèce équine (Rüegg et al., 2016 ; Auckburally & Nyman, 2017 ; Dupont, Serteyn, Sandersen, 2018 ; Meier et al., 2024).

Chez l'homme, l'hypoxémie altère la production de surfactant et pourrait de ce fait accroître le risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS). Aucune investigation semblable n'a été menée chez le cheval et l'effet de l'hypoxémie sur la production de surfactant demeure inconnu (Auckburally & Nyman, 2017).

En limitant l'oxygénation tissulaire et donc la flambée respiratoire médiée par les neutrophiles, l'hypoxémie majore le risque d'infection de la plaie chirurgicale chez les chevaux opérés pour laparotomie (Costa-Farré et al., 2014).

Les effets délétères de l'hypoxémie sur les systèmes cardiovasculaire, nerveux, musculaire, respiratoire et sur la guérison des plaies pourraient participer aux taux de morbidité et de mortalité élevés associés à l'anesthésie équine. De plus, la position et la forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, ainsi que l'effet de la température, du 2,3-diphosphoglycérate et du pH, sont tels que l'hémoglobine humaine semble mieux adaptée à remplir les besoins en DO₂ en comparaison à l'hémoglobine équine (Clerbaux et al., 1993). Pour toutes ces raisons, il apparaît clairement qu'il convient de prévenir l'hypoxémie et de la traiter lorsqu'elle survient au cours de l'anesthésie chez le cheval.

3.2. Quand faut-il traiter l'hypoxémie ?

Soixante mmHg est la PaO₂ à partir de laquelle le DO₂ est compromis à l'échelle de l'organisme. Par conséquent, elle correspond au seuil à partir duquel il est communément admis que des traitements visant à restaurer une meilleure oxygénation sanguine doivent être instaurés. Cette PaO₂ équivaut à une saturation de l'hémoglobine de 90% chez l'homme mais de 93% chez le cheval. La PaO₂ correspondant à une saturation de l'hémoglobine de 90% n'est que de 53 mmHg dans l'espèce équine. En effet, l'hémoglobine équine à une affinité supérieure pour l'oxygène en comparaison à l'hémoglobine humaine. D'ailleurs, la PaO₂ à laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée (P_{50}) est égale à 26.6 ± 1.2 mmHg chez l'homme alors qu'elle est de 23.8 ± 0.8 mmHg chez le cheval (Clerbaux et al., 1993 ; Kerr & McDonell, 2009 ; Dugdale et al., 2020).

4. Prise en charge de l'hypoxémie

La nécessité de traiter l'hypoxémie est largement acceptée au sein de la communauté des anesthésistes équins. Toutefois, aucun consensus n'existe sur le traitement le plus efficace malgré la multitude des études menées sur le sujet. En effet, alors que de nombreuses stratégies thérapeutiques ont été investiguées, leur efficacité demeure très difficile à prédire.

4.1. Mise à jeun

La mise à jeun a longtemps été considérée comme un moyen efficace pour limiter la chute de FRC chez le cheval anesthésié. Une période de jeûne de vingt-quatre heures permet d'ailleurs le meilleur maintien de la FRC chez le cheval anesthésié et placé en décubitus latéral (Brouwer, 1982 ; McDonell, 1974 ; McDonell, Hall, Jeffcott, 1979). Le bénéfice d'une mise à jeun plus courte semble cependant moins évident. La comparaison entre un retrait des concentrés pendant dix-sept heures et du fourrage pendant onze heures avec une période de retrait plus courte de quatre heures pour les concentrés et d'une heure pour le fourrage n'a montré aucune différence significative en termes de PaO₂ chez le cheval anesthésié à l'aide d'halothane (Dobromylskyj et al., 1996). De plus, chez les chevaux anesthésiés avec de l'isoflurane, en décubitus dorsal et ventilés mécaniquement, l'oxygénation intra-opératoire s'est avérée similaire entre les individus mis jeun pendant dix heures et ceux ayant un libre accès au foin (Barton et al., 2024). En outre, une période de jeûne de cinq heures ne présenterait aucun avantage en termes d'échange gazeux en comparaison à un libre accès au fourrage chez l'âne maintenu à l'aide d'isoflurane, positionné en décubitus latéral et respirant spontanément (Maney, Little, Dzikiti, 2019). Bien que d'importantes quantités de concentrés soient déconseillées afin d'éviter le tympanisme du gros intestin, les recommandations actuelles encouragent l'accès continu au fourrage au cours de la période qui précède l'anesthésie dans l'espèce équine (Lopes et al., 2004 ; Barton et al., 2024).

4.2. Mélange de gaz inspiré

4.2.1. Fraction inspirée en oxygène

Bien que le recours à une FIO₂ supérieure à celle de l'air ambiant permette d'augmenter la PaO₂, elle ne résout aucunement l'atélectasie responsable de l'hypoxémie. L'élévation de la FIO₂ donne lieu à une augmentation de la PAO₂ (**Figure 7** p. 25) et contribue à l'augmentation du gradient de pression au travers de la membrane alvéolo-capillaire.

La vitesse de diffusion d'une substance à travers une membrane est directement proportionnelle au gradient de concentration, ou de pression partielle lorsqu'il s'agit d'un gaz, de part et d'autre de la membrane. Le recours à une FIO₂ supérieure à celle de l'air ambiant permet donc de maximiser l'efficacité de la diffusion de l'oxygène dans les alvéoles qui ne présentent pas, ou peu, d'inadéquations \dot{V}/\dot{Q} . En sus, l'utilisation d'une FIO₂ supérieure à celle de l'air ambiant offre une meilleure tolérance aux périodes d'hypoventilation et d'apnée. En effet, lorsque la FIO₂

augmente, une partie du diazote (N_2) constituant la FRC est remplacée par de l'oxygène, retardant de ce fait le risque de désaturation en cas d'apnée (Kerr & McDonell, 2009 ; Chambers, Huang, Matthews, 2015g,h).

Trois types de causes existent à l'atélectasie pulmonaire :

- Par compression : sous anesthésie, la perturbation du gradient de pression trans-diaphragmatique et la myorelaxation causent une chute de la FRC et une diminution du volume pulmonaire. Le poids du contenu abdominal et l'obliquité du diaphragme prédisposent le cheval au développement de ce type d'atélectasie, le rendant ainsi majoritaire dans l'espèce équine.
- Par absorption ou résorption : se produit lorsque la quantité de gaz qui entre dans l'alvéole est inférieure à la quantité absorbée, et passant donc dans le sang. L'air ambiant est principalement (i.e. 78%) composé de N_2 . La faible solubilité de ce gaz limite sa diffusion à travers la membrane alvéolo-capillaire. Une quantité non négligeable de N_2 est donc présente en permanence au sein des alvéoles, les maintenant ainsi sous tension, et donc ouvertes. Sous anesthésie, l'air inspiré est enrichi en oxygène, gaz dont la diffusion au travers de la membrane alvéolo-capillaire est bien supérieure à celle du N_2 . En cas de diminution de la FRC en deçà de la capacité de fermeture, les bronchioles se collabent. Lorsque les alvéoles situés en aval sont remplies pour une bonne part d'oxygène, ce dernier est absorbé, et le collapsus alvéolaire s'ensuit. En sus, le faible degré de ventilation collatérale dans l'espèce équine ne permet pas aux alvéoles situées en aval de petites voies respiratoires fermées de maintenir un niveau substantiel de ventilation, ce qui facilite leur collapsus.
- Par perte de surfactant pulmonaire : sous anesthésie, la moindre quantité de surfactant produite ainsi que sa faible activité accroissent la tension de surface et donc l'instabilité alvéolaire, augmentant ainsi la probabilité de développer de l'atélectasie (Chambers, Huang, Matthews, 2015i).

Chez l'homme, une FIO_2 supérieure à celle de l'air ambiant est administrée durant l'anesthésie afin de prévenir la survenue de l'hypoxémie causée par les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} . Cependant, l'excès d'oxygène est également craint étant donné le rôle qu'il joue dans le développement de l'atélectasie. En effet, l'absorption/résorption occupe une place significative parmi les mécanismes responsables de l'atélectasie survenant au cours de l'anesthésie chez

l'homme. Le recours au diagramme d'iso-shunt (**Figure 10**) vise à faciliter l'oxygénothérapie. Il permet de titrer la FIO₂ afin de contrer l'hypoxémie résultant du Q_s/Q_t (Benatar, Hewlett, Nunn, 1973 ; Chambers, Huang, Matthews, 2015j ; Damiani, Donati, Girardis, 2018).

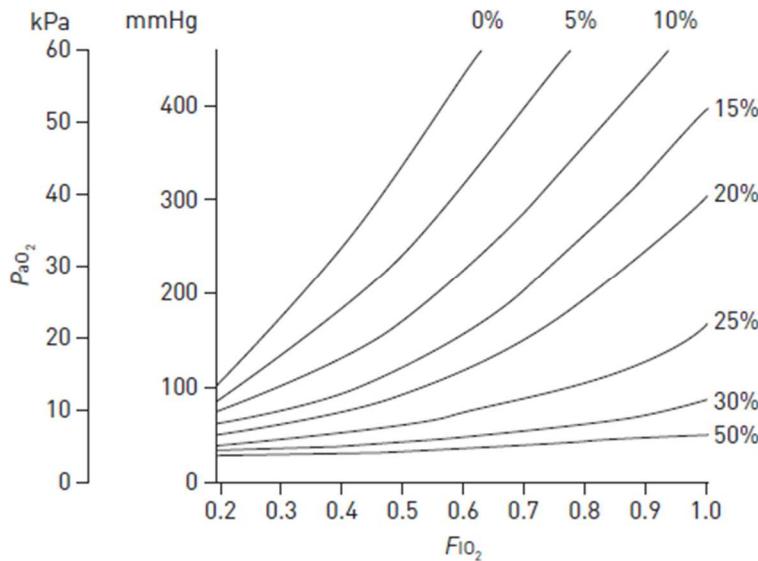


Figure 10 Diagramme d'iso-shunt illustrant la relation entre la pression partielle en oxygène dans le sang artériel (PaO₂) et la fraction inspirée en oxygène (FIO₂) en présence d'un shunt intra-pulmonaire équivalent à différents pourcentages du flux sanguin pulmonaire total. Il est intéressant de noter la relation quasi linéaire entre la PaO₂ et la FIO₂ en l'absence de shunt intra-pulmonaire. Cette modélisation se base sur une concentration en hémoglobine de 14 g/dL, une pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel de 40 mmHg et une différence entre les contenus en oxygène dans le sang artériel et dans le sang veineux mêlé de 5 mL/dL (Petersson & Glenny, 2014).

Les premières études à s'être penchées sur l'influence de la composition du gaz inspiré chez le cheval anesthésié ont montré que l'augmentation de la FIO₂ est responsable d'hypoventilation et d'une aggravation des inadéquations V/Q (Gleed & Dobson, 1988 ; Cuveliez et al., 1990). L'analyse des relations V/Q par la MIGET a permis de démontrer que les chevaux anesthésiés et respirant spontanément développent un shunt intra-pulmonaire significativement plus étendu lorsque le gaz inspiré est constitué exclusivement d'oxygène, concluant ainsi à la présence d'atélectasie par absorption/résorption dans l'espèce équine. Néanmoins, l'enrichissement du mélange de gaz inspiré en oxygène offre l'avantage d'augmenter la PaO₂ (Marntell, Nyman, Hedensiterna, 2005). Des

travaux menés ultérieurement sur des chevaux ventilés mécaniquement ont corroboré ces résultats, suggérant ainsi qu'une augmentation plus mesurée de la FIO₂ pourrait avoir un impact moins délétère sur la fonction pulmonaire (Levionnois et al., 2016). D'autres études semblent cependant contredire ces observations. En effet, la sévérité des inadéquations \dot{V}/\dot{Q} parait indépendante de la FIO₂ (Hubbell et al., 2011 ; Crumley et al., 2013 ; Schauvliege, Savvas, Gasthuys, 2015 ; Taylor & Seymour, 2016 ; Uquillas et al., 2018). Bien que la PaO₂ dépende directement de la FIO₂, le risque de présenter de l'hypoxémie n'y serait pas directement lié. En dépit d'une réduction de la PaO₂, l'occurrence de l'hypoxémie observée chez les chevaux anesthésiés respirant une concentration moindre en oxygène ne serait pas supérieure dans la plupart des études (Hubbell et al., 2011 ; Schauvliege, Savvas, Gasthuys, 2015 ; Taylor & Seymour, 2016 ; Uquillas et al., 2018). Cependant, la description récente d'une anesthésie réalisée à l'aide de xénon laisse suggérer que la réduction drastique de la FIO₂ (i.e. 30%) n'est pas sans risque en termes d'hypoxémie (Santangelo et al., 2017). Curieusement, l'utilisation exclusive d'oxygène comme gaz inspiré a aussi été associée avec une réduction du shunt intra-pulmonaire (Calero Rodriguez, de Grauw, van Loon, 2021). Toutefois, le manque de standardisation de toutes ces études, notamment la définition de l'hypoxémie (i.e. PaO₂ inférieure à 53, 80 ou 100 mmHg) et le degré d'enrichissement du mélange de gaz inspiré en oxygène (i.e. utilisation de différentes FIO₂), empêche de tirer des conclusions définitives quant à la place de la FIO₂ dans l'arsenal thérapeutique contre l'hypoxémie. Une méta-analyse récente conclut que, bien que l'administration d'une FIO₂ plus élevée permette d'augmenter la PaO₂ et donc de lutter contre l'hypoxémie, elle est responsable d'une aggravation du shunt intra-pulmonaire et donc d'une détérioration des échanges gazeux chez les chevaux sous anesthésie inhalatoire, indépendamment du type de ventilation (Savvas et al., 2021).

4.2.2. Gaz inertes

La vitesse d'absorption des gaz depuis les alvéoles, particulièrement celles qui sont peu ventilées, s'accélère lorsque la FIO₂ augmente, pour autant que les autres gaz qui composent le mélange de gaz inspiré soient inertes ou peu absorbés (i.e. hélium [He] ou N₂) (Dale & Rahn, 1952 ; Joyce, Baker, Kennedy, 1993). Dès lors, si la concentration en oxygène dans le poumon est progressivement augmentée, la vitesse d'absorption s'accélère de façon linéaire jusqu'à égaler la vitesse d'entrée des gaz au sein des alvéoles. A ce point précis, le rapport \dot{V}/\dot{Q} est qualifié de critique. Au-delà de ce rapport critique, si la FIO₂ augmente, le collapsus alvéolaire s'ensuit (Dantzker,

Wagner, West, 1975). Afin de limiter la FIO₂ et donc le risque d'atélectasie par absorption/résorption, l'ajout de gaz inertes au mélange de gaz inspiré a été étudié.

En plus d'être inerte, l'He présente l'avantage d'avoir une faible densité. Pour une même FIO₂, le mélange de gaz inspiré obtenu avec de l'He sera donc moins dense que celui obtenu avec du N₂. La densité d'un gaz affecte la façon dont il se meut (i.e. flux laminaire ou turbulent) tout au long du système respiratoire.

L'ajout d'He au mélange de gaz inspiré permet de maintenir un flux laminaire au sein des bronchioles dont le diamètre est réduit, participant ainsi à une distribution plus homogène des gaz au sein du poumon. De plus, le mélange de gaz inspiré gagne plus rapidement les alvéoles, laissant ainsi plus de temps à la diffusion de s'accomplir et améliorant donc potentiellement l'efficacité des échanges gazeux. En outre, en limitant l'apparition de flux turbulent, l'He diminue l'effort musculaire nécessaire à l'inspiration. L'ajout d'He présente donc de multiples intérêts potentiels chez le cheval anesthésié chez qui la réduction de la FRC conduit à une diminution du volume pulmonaire pouvant mener au développement de larges plages d'atélectasie. En comparaison avec l'utilisation d'oxygène comme seul gaz inspiré, l'ajout d'He permet, pour une même FIO₂, d'obtenir une PaO₂ supérieure et de limiter le développement du shunt intra-pulmonaire chez le cheval anesthésié à l'aide d'isoflurane et ventilé mécaniquement (Staffieri et al., 2009). L'ajout d'He lors de l'application d'une ARM mène à une augmentation plus importante de la C_{dyn} et à une diminution plus marquée du shunt intra-pulmonaire que lorsque l'oxygène est le seul gaz inspiré. L'He présente donc un intérêt en termes d'amélioration des échanges gazeux mais aussi en termes de mécanique respiratoire (Hopster et al., 2018). L'ajout de deux gaz inertes, l'He et le N₂, au mélange de gaz inspiré a été comparé lors de l'application d'une ARM chez le cheval anesthésié. Dans les deux cas, l'ARM conduit à une augmentation de la PaO₂ et de la C_{dyn}, et à une diminution du shunt intra-pulmonaire. Néanmoins, l'ajout d'He s'est avéré plus efficace en termes d'oxygénation et de mécanique respiratoire (Varner, Hopster, Driessen, 2019).

4.2.3. Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) administré par inhalation est responsable de vasodilatation pulmonaire et est par conséquent capable d'annihiler la HPV. La biodégradation rapide du NO dans le sang limite ses effets hémodynamiques systémiques.

L'administration continue de NO chez le cheval anesthésié à l'aide d'halothane et respirant spontanément n'a permis aucune amélioration des inadéquations \dot{V}/\dot{Q} ni des PaO_2 et PaCO_2 . De plus, aucune modification hémodynamique n'a été observée sur les plans pulmonaire et systémique (Young et al., 1999).

Cependant, l'administration pulsée de NO au cours de la première moitié de la phase inspiratoire s'est révélée efficace pour augmenter la PaO_2 ainsi que pour diminuer les pAP et la PVR chez le cheval maintenu à l'aide d'isoflurane et positionné en décubitus dorsal, et ce indépendamment du mode de ventilation (Heinonen et al., 2001 ; Auckburally et al., 2022b). Il apparaît donc que le moment d'administration au cours du cycle respiratoire est un déterminant majeur du succès du traitement. En effet, l'hypothèse sous-tendant l'usage du NO est que ce gaz provoquerait une vasodilatation au sein des régions bien ventilées du poumon et optimiserait donc leur rapport \dot{V}/\dot{Q} . Les zones où les alvéoles pulmonaires sont bien ouvertes reçoivent préférentiellement leur ventilation en début de l'inspiration. Au contraire, les zones touchées par l'atélectasie ne sont ventilées que plus tardivement au cours de la phase inspiratoire. Le caractère pulsé permettant de limiter l'administration de NO au début de l'inspiration semble donc primordial. En effet, amplifier la vasodilatation au sein des plages d'atélectasie augmenterait leur perfusion et aggraverait les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} . Les propriétés de diffusion du NO au travers de la membrane alvéolo-capillaire lui permettent d'être absorbé rapidement et complètement lors de cette administration brève et transitoire.

Alors que l'administration de NO au cours des premiers 30% de la phase inspiratoire réduit le shunt intra-pulmonaire et améliore l'oxygénation chez le cheval maintenu à l'aide d'isoflurane et respirant spontanément, une administration prolongée au cours de l'inspiration (i.e. au-delà de 60% du temps inspiratoire) s'est avérée peu voire pas efficace (Heinonen et al., 2002 ; Nyman et al., 2012 ; Grubb et al., 2013b ; Grubb et al., 2014 ; Wiklund, Granswed, Nyman, 2017). Chez les chevaux sous isoflurane et en ventilation spontanée, la MIGET a corroboré la diminution des inadéquations \dot{V}/\dot{Q} associée à l'administration pulsée de NO, et ce indépendamment de la position (Grubb et al., 2013b ; Grubb et al., 2014).

L'impact de la ventilation mécanique et de l'hypotension systémique sur le succès du traitement au NO a été investigué. Chez les chevaux anesthésiés à l'aide d'isoflurane, placés en décubitus dorsal et ventilés mécaniquement, les effets bénéfiques de l'administration pulsée de NO en termes d'oxygénation et de shunt intra-pulmonaire n'ont été confirmés que chez les individus normotendus (Auckburally et al., 2019 ; Wiklund et al., 2020 ; Auckburally et al., 2022b ; Auckburally et al., 2023). Néanmoins, la ventilation mécanique impacte négativement le traitement au NO, quelle que soit la SAP. En effet, la PaO_2 , le CaO_2 mais aussi le DO_2 étaient supérieurs chez les chevaux respirant

spontanément en comparaison à ceux ventilés mécaniquement, et ce indépendamment de leur sAP (Auckburally et al., 2019). L'hypotension systémique cause une diminution de la perfusion de certaines régions pulmonaires bien ventilées (i.e. espace mort alvéolaire). La ventilation mécanique engendre une chute du CO et une redistribution du sang des régions ventilées non déclives vers les régions non ventilées déclives, s'ensuit une amplification de l'espace mort alvéolaire. L'angiographie tomodensitométrique a montré que le NO est responsable d'une redistribution massive du flux sanguin pulmonaire des régions déclives non ventilées vers les régions non déclives et ventilées chez le cheval anesthésié à l'aide d'isoflurane et placé en décubitus dorsal, et ce quel que soit le mode de ventilation (Auckburally et al., 2022b). Cette redistribution se produit donc à l'encontre des forces gravitationnelles et est compromise par la ventilation mécanique, et ce d'autant plus que le sujet est hypotendu (Auckburally et al., 2019 ; Auckburally et al., 2022b). D'ailleurs, l'administration de dobutamine chez les chevaux hypotendus et ventilés mécaniquement permet d'augmenter la PaO₂ et le DO₂ ainsi que de diminuer le shunt intra-pulmonaire et l'espace mort alvéolaire lors du traitement au NO (Auckburally et al., 2019 ; Auckburally et al., 2023).

Lorsque l'administration de NO est interrompue, ses effets bénéfiques s'amenuisent graduellement. En effet, la PaO₂, le shunt intra-pulmonaire et les pAP regagnent les valeurs observées avant le traitement lorsque le cheval est maintenu sous anesthésie. Le lapse de temps séparant l'interruption du traitement et le retour aux valeurs qui le précédaient varie en fonction de la durée totale d'administration (Heinonen et al., 2001 ; Grubb et al., 2008 ; Grubb et al., 2014). Toutefois, durant la phase de réveil, la PaO₂ et la PvO₂ étaient supérieures, et le shunt intra-pulmonaire était inférieur, chez les chevaux traités avec du NO en cours d'anesthésie en comparaison à ceux qui ne l'étaient pas (Grubb et al., 2013a). L'existence d'un effet rebond accompagnant l'arrêt du NO, et associé à la production d'un vasoconstricteur endogène, l'endothéline-1, n'a pas été mis en évidence dans l'espèce équine (Grubb et al., 2008). Cependant, les résultats divergent quant à l'impact de l'administration pulsée de NO sur la production d'endothéline-1. En effet, alors qu'aucune différence de concentration plasmatique en endothéline-1 n'était observée en cours d'anesthésie entre les sujets traités et ceux qui ne l'étaient pas (Grubb et al., 2013b), une étude rapporte que le taux plasmatique en endothéline-1 durant le réveil était inférieur chez les sujets ayant reçu du NO (Grubb et al., 2013a).

En plus d'être indispensable aux bénéfices cliniques précités, l'administration pulsée de quantités raisonnables de NO ainsi que son absorption rapide empêchent l'accumulation de ce gaz dans les espaces morts du système respiratoire du patient et dans ceux de l'appareil d'anesthésie.

En effet, le NO accumulé pourrait être converti en protoxyde d'azote, une substance irritante qui diminue la production de mucus dans les voies respiratoires.

4.3. Agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques

Le recours aux agonistes β -2 adrénergiques a été investigué afin d'améliorer l'oxygénation chez le cheval anesthésié.

L'injection intraveineuse de clenbutérol à la dose de 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a montré une efficacité variable. En effet, alors que certaines études rapportent une augmentation de la PaO_2 (Gleed & Dobson, 1990 ; Keegan et al., 1991), d'autres concluent seulement au maintien (Lee, Clarke, Alibhai, 1998) voire à une chute de ce paramètre (Dodam et al., 1993). La MIGET a mis en évidence une augmentation du shunt intra-pulmonaire et de l'espace mort alvéolaire lors de l'administration infructueuse de clenbuterol (Dodam et al., 1993). Bien que les résultats concernant l'oxygénation diffèrent, les études s'accordent sur les effets hémodynamiques de cette molécule. En effet, l'administration de clenbutérol est accompagnée d'une augmentation de la HR et de l'index cardiaque ainsi que d'une diminution de la SVR et de la PVR (Keegan et al., 1991 ; Sanders et al., 1991 ; Dodam et al., 1993 ; Lee, Clarke, Alibhai, 1998). Lorsque le clenbutérol améliore l'oxygénation chez le cheval anesthésié, son effet favorable est maintenu pour une durée égale ou supérieure à nonante minutes (Keegan et al., 1991).

L'administration intraveineuse de terbutaline à la dose de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s'est avérée inefficace pour corriger l'hypoxémie chez le cheval anesthésié. De plus, elle était associée à de la tachycardie ainsi qu'à une hypotension systémique (Arcaro et al., 2017).

Le salbutamol (albutérol) sous forme inhalée à la dose de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ est l'agoniste β -2 adrénergique qui s'est révélé le plus efficace pour lutter contre les troubles de l'oxygénation survenant au cours de l'anesthésie dans l'espèce équine (Robertson & Bailey, 2002 ; Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Casoni, Spadavecchia, Adami, 2014 ; Clark-Price et al., 2022). En dépit d'une concordance des résultats concernant son action favorable sur la PaO_2 , son mécanisme d'action demeure inconnu. Il pourrait reposer sur une altération de la mécanique respiratoire et/ou de l'hémodynamique. En effet, cette molécule possède un effet bronchodilatateur connu chez le cheval asthmatique (Derkens et al., 1999). Néanmoins, la spirométrie semble inaffectée par la nébulisation de salbutamol chez le cheval anesthésié (Patschova, Kabes, Krisova, 2010). Bien que la plupart des études rapportent des

modifications hémodynamiques telles qu'une hausse de la HR et du CO, ou une diminution des pAP secondairement à son administration (Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Casoni, Spadavecchia, Adami, 2014 ; Clark-Price et al. 2022), il semblerait qu'elle ne soit pas toujours accompagnée de changements cardiovasculaires (Robertson & Bailey, 2002). En termes d'inadéquations \dot{V}/\dot{Q} , il est intéressant de noter que le salbutamol permet de réduire le shunt intra-pulmonaire (Patschova, Kabes, Krisova, 2010) mais n'affecte pas l'espace mort alvéolaire (Clark-Price et al., 2022). Le salbutamol est classé parmi les agonistes β -2 adrénergiques à durée d'action courte. Chez le cheval asthmatique et conscient, son effet bronchodilatateur prend cours endéans les cinq minutes qui suivent son administration, et est maintenu pour une durée de trente minutes à trois heures (Derksen et al., 1999). Chez le cheval anesthésié, l'augmentation de la PaO₂ est observée pour une durée égale ou supérieure à quarante minutes (Clark-Price et al., 2022).

4.4. Agents inotropes positifs

La dobutamine est l'agent inotope positif le plus communément utilisé pour corriger l'hypotension chez le cheval anesthésié. En augmentant la contractilité cardiaque par l'intermédiaire des récepteurs β -1 adrénergiques, cette molécule accroît le volume d'éjection et le CO, et, par conséquent, les sAP et pAP, malgré la réduction de SVR qu'elle pourrait également causer (Swanson et al., 1985 ; Dyson & Pascoe, 1990 ; Gasthuys, de Moor, Parmentier, 1991 ; Mizuno, Aida, Fujinaga, 1994 ; Lee et al., 1998 ; Valverde et al., 2006 ; de Vries, Brearley, Taylor, 2009 ; Ohta et al., 2013 ; Dancker et al., 2018 ; Garcia Filho et al., 2023). En améliorant le CO et la pression artérielle moyenne, la dobutamine est la catécholamine la plus efficace pour maintenir la perfusion musculaire et, dès lors, prévenir la myopathie post-anesthésique (Lee et al., 1998). De la même manière, elle a prouvé sa supériorité pour maintenir la perfusion intestinale (Dancker et al., 2018). Par ailleurs, que l'administration de dobutamine chez le cheval maintenu sous isoflurane permette ou non d'augmenter le CaO₂, elle engendre une hausse du DO₂ (Valverde et al., 2006 ; Schier et al., 2016 ; Loughran et al., 2017 ; Garcia Filho et al., 2023). A l'inverse, chez le cheval conscient, la dobutamine augmente le CaO₂ sans provoquer de modification significative du DO₂ (Meier et al., 2020). Il est intéressant de noter que, chez le sujet conscient comme chez le sujet anesthésié, c'est l'augmentation de la concentration en hémoglobine, attribuée à la stimulation des récepteurs α -1 adrénergiques au sein de la rate, qui est responsable de la hausse du CaO₂. En effet, la PaO₂ demeure inaffectée par le traitement (Dyson & Pascoe, 1990 ; Hellyer et al., 1998 ; Lee et al., 1998 ; Taylor, 1998 ; Valverde et al., 2006 ; Loughran et al., 2017 ; Dancker et al. 2018 ; Meier et al., 2020 ; Garcia Filho et al., 2023).

Chez l'homme sain et conscient, la dobutamine augmente le shunt intra-pulmonaire et le \dot{Q}_s/\dot{Q}_t (Bryan et al., 2013). De la même manière, chez le patient humain ventilé, elle redirige la perfusion pulmonaire vers les zones du poumon présentant un faible rapport \dot{V}/\dot{Q} , aggravant dès lors le \dot{Q}_s/\dot{Q}_t (Rennotte et al., 1989). L'élargissement du shunt intra-pulmonaire et la chute de la saturation artérielle en oxygène associés à l'administration de dobutamine lors de ventilation unipulmonaire chez le porc corroborent ces observations (Russell & James, 2004). Alors que la dobutamine n'a montré aucun impact sur les échanges gazeux dans l'espèce équine (Swanson & Muir, 1986 ; Gasthuys, de Moor, Parmentier, 1991 ; Dancker et al., 2018), certains auteurs ont pourtant proposé d'y recourir pour corriger l'hypoxémie chez le cheval anesthésié et hypotendu (Robertson & Bailey, 2002). Bien que la dobutamine n'affecte pas la PaO_2 , elle semble améliorer le DO_2 en augmentant le CO et/ou le CaO_2 chez le cheval anesthésié.

Alors que la noradrénaline est majoritairement administrée pour son action vasoconstrictrice, elle possède également un effet inotrope positif attribué à son effet agoniste sur les récepteurs α et β -1 adrénnergiques (Schauvliege & Gasthuys, 2013). Chez le cheval maintenu sous anesthésie inhalatoire, la noradrénaline augmente la pression artérielle moyenne et la SVR sans compromettre la perfusion périphérique (Dancker et al., 2018). Chez le poulain rendu hypotendu par l'administration d'isoflurane, cette catécholamine augmente le CO et la SVR, et, par conséquent, la pression artérielle moyenne (Valverde et al., 2006). De plus, elle accroît le DO_2 sans affecter ni la PaO_2 , ni le CaO_2 (Tsang, Graham, Robertson, 1990 ; Valverde et al., 2006 ; Dancker et al., 2018). Il est intéressant de remarquer qu'alors que certains auteurs décrivent une hausse de l'espace mort alvéolaire lors de son administration chez le cheval (Dancker et al., 2018), d'autres ne rapportent aucune modification des inadéquations \dot{V}/\dot{Q} dans un modèle canin d'embolie pulmonaire (Tsang, Graham, Robertson, 1990). Bien que la noradrénaline augmente le DO_2 et le CO, via son impact bénéfique sur la précharge et l'inotropisme, son action sur ces paramètres est toutefois moindre que celle de la dobutamine (Schauvliege & Gasthuys, 2013 ; Foulon & De Backer, 2018).

4.5. Ventilation mécanique

La ventilation mécanique a prouvé sa capacité, non seulement à préserver, mais aussi à améliorer, les échanges gazeux chez le cheval sous anesthésie inhalatoire et sous TIVA. En effet, elle s'est montrée efficace pour contrôler, voire résoudre, l'hypercapnie, limiter l'espace mort physiologique, réduire le shunt intra-pulmonaire et lutter contre l'hypoxémie (Weaver & Walley, 1975 ; Steffey et al., 1977 ; Hodgson et al., 1986 ; Day et al., 1995 ; Ratajczak & Kielbowicz, 1995 ; Teixeira Neto et al., 2000 ; Brosnan et al., 2002 ; Edner, Nyman, Essén-Gustavsson, 2005 ; Ishikuza et

al., 2014). Néanmoins, la ventilation mécanique semble plus efficace au maintien qu'à la correction des troubles des échanges gazeux. En effet, l'initiation immédiate de la ventilation mécanique au cours de l'anesthésie, en comparaison à l'initiation différée, permet de réduire le shunt intra-pulmonaire et l'espace mort alvéolaire ainsi que de maintenir la normocapnie et une PaO₂ plus élevée (Day et al., 1995 ; Kerr & McDonell, 2009 ; Wolff & Moens, 2010).

Toutefois, de nombreuses études ont rapporté l'impact négatif de la ventilation mécanique sur les performances cardiovasculaires chez le cheval sous anesthésie gazeuse. En effet, l'application de la ventilation mécanique est associée à une réduction de la HR, du volume d'éjection, du travail ventriculaire gauche, du CO, des sAP, des pAP et de la PvO₂ (Hodgson et al., 1986 ; Gasthuys, de Moor, Parmentier, 1991 ; Steffey, Willits, Woliner, 1992 ; Mizuno et al., 1994 ; Ratajczak & Kielbowicz, 1995 ; Brosnan et al., 2002 ; Edner, Nyman, Essén-Gustavsson, 2005 ; Steffey et al., 2005a,b). En outre, la ventilation mécanique est responsable d'une diminution de la perfusion musculaire et cutanée chez le cheval maintenu à l'aide d'isoflurane et positionné en décubitus dorsal (Edner, Nyman, Essén-Gustavsson, 2005). De plus, chez le cheval anesthésié à l'aide d'halothane, il apparaît également que la dépression cardiovasculaire est plus sévère en décubitus dorsal, indépendamment du mode de ventilation (Gasthuys, de Moor, Parmentier, 1991).

Au-delà de son impact direct sur la fonction cardiovasculaire, la ventilation mécanique affecte également l'hémodynamique de façon indirecte, en corrigeant l'hypercapnie. En effet, les concentrations plasmatiques enadrénaline et noradrénaline sont directement proportionnelles à la PaCO₂. Dès lors, des PaCO₂ modérées (82.6 ± 4.9 mmHg) à élevées (110.3 ± 12.2 mmHg) sont responsables d'une amélioration des performances cardiopulmonaires globales (Wagner, Bednarski, Muir, 1990 ; Khanna et al., 1995 ; Taylor, 1998). Ces niveaux d'hypercapnie sont compatibles avec ceux observés chez le cheval anesthésié qui respire spontanément. Dès lors, la correction complète de l'hypercapnie peut requérir l'application de pressions trans-pulmonaires et pleurales excessives mais aussi conduire à l'abolition de l'effet stimulant du dioxyde de carbone sur le système cardiovasculaire (Mizuno et al., 1994 ; Kerr & McDonell, 2009).

Lorsque le DO₂ est considéré à l'échelle de l'organisme, il est possible qu'il faille pondérer l'impact positif de la ventilation mécanique sur le shunt intra-pulmonaire et le CaO₂ par son effet délétère sur le CO. Les résultats des études diffèrent. En effet, alors qu'une étude a observé une chute du DO₂ chez les chevaux ventilés mécaniquement et maintenus sous anesthésie inhalatoire (Steffey, Willits, Woliner, 1992), une autre n'a rapporté aucune altération de ce paramètre (Edner, Nyman, Essén-Gustavsson, 2005). Il semblerait que l'impact de la ventilation mécanique sur la PaCO₂

soit également à prendre en compte. Alors que les chevaux soumis à une hypercapnie légère (59.1 ± 3.5 mmHg) voient leur DO₂ chuter, ceux exposés à des conditions d'hypercapnie modérée à sévère présentent une hausse de ce même paramètre (Khanna et al., 1995).

Chez l'homme, l'application de la ventilation mécanique est associée à quatre types de lésions pulmonaires induites par la ventilation (VILI) :

- Le barotrauma : causé par une pression trans-pulmonaire excessive.
 - Le volutrauma : causé par une distension alvéolaire excessive.
 - L'atélectrauma : causé par les forces de cisaillement secondaires au collapsus et à la réouverture répétées des alvéoles.
 - Le biotrauma : causé par la réponse inflammatoire secondaire à la ventilation mécanique.
- Ces lésions peuvent toucher le poumon mais aussi les organes extra-pulmonaires (Kerr & McDonell, 2009 ; Beitler, Malhotra, Thompson, 2016).

L'occurrence de telles VILI a été peu investiguée dans l'espèce équine. La comparaison du liquide de lavage broncho-alvéolaire obtenu à partir des poumons déclive et non déclive de chevaux placés en décubitus latéral, anesthésiés à l'aide d'isoflurane et ventilés mécaniquement a révélé une augmentation du pourcentage de neutrophiles et de la concentration en protéines dans le poumon déclive immédiatement après l'anesthésie. Toutefois, de nouveaux prélèvements effectués trois et sept jours après l'anesthésie montrent un retour à la normale dans les deux poumons. Bien que ces observations soient compatibles avec une inflammation transitoire des petites voies respiratoires, il est probable qu'il s'agisse du résultat de la répétition de l'échantillonnage au même site de prélèvement (Ito, Hobo, Kasashima, 2003 ; Rossi et al., 2019). Dans une autre étude menée sur des chevaux maintenus sous anesthésie balancée (PIVA) et placés sur le dos, des marqueurs compatibles avec des VILI débutantes ont été observés sur des biopsies obtenues à partir d'individus soumis à l'application de la ventilation mécanique mais pas chez ceux qui respiraient spontanément (Hopster et al., 2016). L'analyse de la concentration sanguine en leucocytes ainsi qu'en certains marqueurs inflammatoires n'a révélé aucune évidence d'inflammation systémique après une heure de ventilation mécanique chez les chevaux maintenus sous PIVA, et ce indépendamment de la position et des paramètres de ventilation appliqués (Cenani et al., 2014 ; Rossi et al., 2019).

4.5.1. Ventilation mécanique sélective

La diminution du volume pulmonaire, qui est responsable du shunt intra-pulmonaire et de l'hypoxémie qui en découle, atteint les parties les plus déclives du poumon. Des tentatives de ventilation sélective de ces zones touchées par l'atélectasie ont été décrites. En décubitus dorsal, la ventilation sélective des lobes diaphragmatiques, associée à l'application sélective d'une PEEP de 20 cmH₂O, s'est avérée efficace pour augmenter la PaO₂ chez des chevaux anesthésiés à l'aide d'halothane. Cependant, bien qu'intéressante sur le plan mécanistique, cette technique requiert une trachéostomie qui confine son utilisation au domaine de la recherche (Nyman et al., 1987).

En décubitus latéral, la ventilation sélective des poumons gauche et droit a été permise grâce à l'intubation endobronchique guidée par endoscopie au travers du tube endotrachéal, ne nécessitant ainsi pas de procéder à une trachéostomie (Moens, Gootjes, Lagerweij, 1992). En comparaison avec la ventilation conventionnelle, la ventilation sélective des poumons gauche et droit permet de maintenir la normocapnie, de diminuer la pression moyenne dans les voies respiratoires et le shunt intra-pulmonaire, et donc d'améliorer la PaO₂ chez le cheval sous isoflurane. L'ajout d'une PEEP de 10 ou 20 cmH₂O à la ventilation sélective présente l'intérêt d'améliorer davantage le shunt intra-pulmonaire et la PaO₂, le pourcentage d'amélioration étant directement proportionnel à la valeur de la PEEP (Moens et al., 1994). L'étude de la distribution des gaz inspiratoires chez les chevaux sous TIVA a montré une inégalité entre les poumons gauche et droit, qu'ils respirent spontanément ou qu'ils soient sous ventilation mécanique. Seule l'addition d'une PEEP à la ventilation mécanique sélective permettait de redistribuer les gaz inspirés vers le poumon déclive, et donc d'en diminuer l'atélectasie, ainsi que d'accroître la FRC du poumon non déclive et d'améliorer la PaO₂ en dépit d'une augmentation de l'espace mort alvéolaire dans les deux poumons (Moens et al., 1998). Toutefois, l'ajout d'une PEEP à l'application de la ventilation mécanique sélective conduit à une importante élévation de la pression moyenne dans les voies respiratoires, altérant donc potentiellement le CO et le DO₂ malgré un CaO₂ plus élevé (Moens et al., 1994 ; Moens et al., 1998). Bien que non invasive, la plus grande complexité de l'intubation sélective des poumons gauche et droit, en comparaison à l'intubation trachéale, limite son application clinique.

4.5.2. Pression positive en fin d'expiration et manœuvre de recrutement alvéolaire

Alors que la ventilation est principalement dirigée vers la partie la plus déclive du poumon chez le cheval anesthésié, couché en décubitus dorsal et respirant spontanément, elle est déplacée vers les régions non déclives par l'application de la ventilation mécanique (Mosing et al., 2017 ;

Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022). En outre, chez le cheval ventilé mécaniquement et placé en décubitus latéral, le V_T est distribué de façon inégale entre les poumons gauche et droit. En effet, le poumon non déclive est mieux ventilé que le poumon déclive (Moens et al., 2014 ; Auer et al., 2019). Ces observations laissent suggérer que le simple recours à la ventilation mécanique ne suffit pas à ventiler les régions touchées par l'atélectasie chez le cheval anesthésié (Moens et al., 2014 ; Mosing et al., 2017 ; Auer et al., 2019 ; Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022).

L'application d'une PEEP visant à maintenir la FRC et donc à limiter le développement de l'atélectasie a été investiguée dans l'espèce équine et a donné lieu à des résultats contradictoires. L'utilisation d'une PEEP chez le cheval placé en décubitus latéral et respirant spontanément un mélange de gaz inspiré non enrichi en oxygène causerait une détérioration des échanges gazeux et une augmentation de la consommation d'oxygène sans améliorer les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} , elle serait donc contre-indiquée (Beadle, Robinson, Sorenson, 1975). Alors qu'une étude n'a montré aucun bénéfice en termes d'inadéquations \dot{V}/\dot{Q} à l'ajout d'une PEEP chez le cheval couché sur le dos et ventilé mécaniquement avec de l'oxygène comme seul gaz inspiré (Swanson & Muir, 1988), d'autres ont conclu à son efficacité à augmenter la FRC ainsi que la PaO_2 et le CaO_2 grâce à une diminution du shunt intra-pulmonaire. Cependant, les niveaux supérieurs de PEEP associés à ces effets bénéfiques (i.e. jusqu'à 30 cmH₂O) s'accompagnent d'une diminution des sAP, du CO, et donc du DO₂ (Wilson & Soma, 1990 ; Wilson & McFeely, 1991).

En l'absence d'air dans le poumon, une pression importante est nécessaire afin de rouvrir les alvéoles collabées. Cette pression est appelée la pression critique d'ouverture des alvéoles. Chez le cheval anesthésié, la réouverture des plages d'atélectasie requiert donc l'application de pressions inspiratoires considérables.

Le concept du poumon ouvert (OLC) consiste à rouvrir le poumon à l'aide de pressions inspiratoires importantes et à le maintenir ouvert grâce à l'application d'une PEEP. Le recours à des pressions inspiratoires élevées visant à rouvrir les plages d'atélectasie porte le nom d'ARM. Une fois le poumon rouvert, l'application d'une PEEP vise à maintenir le volume pulmonaire en fin d'expiration autour de celui de la FRC. En effet, c'est autour de ce volume que la compliance pulmonaire est la plus élevée et que la pression de distension pulmonaire (i.e. la différence entre la pression inspiratoire de pic [PIP] et la PEEP) est donc la plus faible (Lachmann, 1992).

Deux types d'ARM existent :

- ARM unique : une pause inspiratoire à pression élevée est appliquée pendant une durée déterminée et brève.
- ARM séquentielle : une augmentation progressive de la pression inspiratoire est obtenue au fil de paliers successifs. Elle s'étend sur une durée plus ou moins longue en fonction du nombre de paliers, de la durée de chaque palier et de la pression inspiratoire maximale visée.

Le succès d'une ARM unique pourrait dépendre du mode de ventilation qui la précède (i.e. spontané *versus* mécanique) ainsi que du décubitus (i.e. latéral *versus* dorsal) chez le cheval maintenu sous isoflurane. Ainsi, l'application d'une pression inspiratoire de 50 cmH₂O durant cinquante secondes ne permettrait de diminuer le shunt intra-pulmonaire que chez les individus positionnés sur le dos et respirant spontanément. De plus, cette amélioration ne serait que transitoire, mais l'absence de PEEP après l'ARM pourrait être responsable du caractère fugace de ce changement (Santos et al., 2013). La réalisation d'une ARM unique (i.e. pression inspiratoire de 50 cmH₂O durant vingt secondes) suivie d'une PEEP (10 cmH₂O) a été comparée à la simple application de la même PEEP, chez le cheval ventilé mécaniquement et anesthésié à l'aide d'isoflurane. Seule la combinaison de l'ARM et de la PEEP permet de recruter efficacement les régions touchées par l'atélectasie et d'accroître significativement le volume pulmonaire, de réduire la pression de distension pulmonaire et le shunt intra-pulmonaire, et d'augmenter la compliance statique du système respiratoire (C_{st}) et la PaO₂. En outre, il est intéressant de noter que l'espace mort alvéolaire demeure inaltéré (Staffieri et al., 2011 ; Araos et al., 2019).

Alors que la pression inspiratoire maximale est atteinte de façon très progressive dans la majorité des ARM séquentielles, certaines ont été réalisées en y parvenant de façon plus abrupte. Ainsi, trois paliers de pression inspiratoire de 60, 80 et 60 cmH₂O, maintenus chacun durant une dizaine de secondes, ont été appliqués au cours de trois inspirations successives et suivis par une PEEP (10 cmH₂O) chez des chevaux ventilés mécaniquement en mode pression contrôlée. L'augmentation rapide de la pression inspiratoire provoque une élévation rapide et conséquente de la pression de distension pulmonaire. Alors que les résultats divergent quant à sa capacité à améliorer l'oxygénation chez les individus en décubitus latéral, cette courte ARM séquentielle s'est révélée efficace pour augmenter la PaO₂ durant l'anesthésie, et également au début de la phase de réveil, chez les chevaux en décubitus dorsal. D'ailleurs, en dépit d'une qualité similaire, la phase de

réveil s'en trouve raccourcie. Cependant, la répétition de cette séquence au cours de l'anesthésie s'est avérée nécessaire au maintien de l'oxygénation, et ce malgré la PEEP initiée immédiatement après sa première application. De plus, une chute des sAP est rapportée lorsque cette ARM est effectuée sur des chevaux sous TIVA (Bringewatt et al., 2010 ; Hopster et al., 2011 ; Hopster et al., 2017a).

La transposition de l'OLC à l'anesthésie équine a le plus souvent donné lieu à une ARM séquentielle avec un nombre plus élevé de paliers permettant d'atteindre la pression inspiratoire maximale de façon plus progressive. La façon dont l'ARM séquentielle est menée dépend du mode de ventilation.

En mode pression contrôlée, l'OLC est appliquée en réalisant une titration croissante et décroissante de la PEEP. Pour ce faire, la PIP et la PEEP sont successivement augmentées et puis diminuées, en parallèle, maintenant ainsi la pression de distension pulmonaire constante (Ambrisko et al., 2017 ; Hopster et al., 2017b). Une ARM à proprement parlé peut également être intercalée entre les phases de titration croissante et décroissante. Une PIP de plus en plus élevée est alors surajoutée à un niveau constant de PEEP, une augmentation de la pression de distension pulmonaire s'ensuit (Wettstein et al., 2006 ; Moens et al., 2014 ; Hopster et al., 2016) (**Figure 11**).

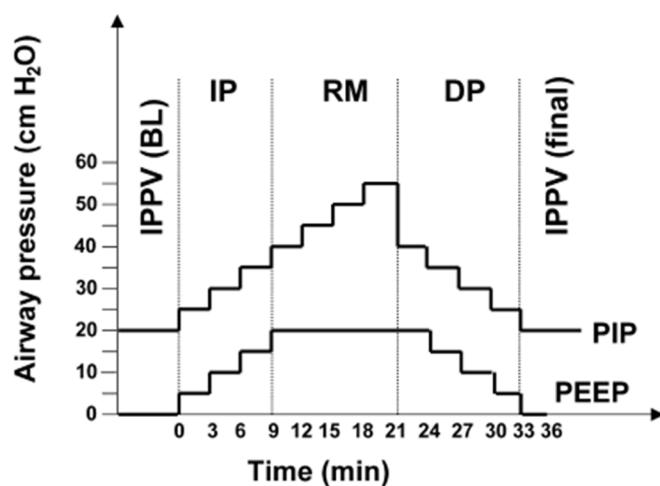


Figure 11 Représentation schématique de l'application du concept du poumon ouvert (open lung concept) en mode pression contrôlée. Les phases de titration croissante (IP) et décroissante (DP) de la pression positive en fin d'expiration sont séparées par une manœuvre de recrutement alvéolaire (RM) proprement dite. BL, avant traitement ; IPPV, ventilation par pression positive intermittente ; PEEP, pression positive en fin d'expiration ; PIP, pression inspiratoire de pic (Wettstein et al., 2006).

Qu'une ARM y soit incluse ou non, la titration croissante et décroissante de la PEEP a un impact favorable sur la mécanique ventilatoire et sur les échanges gazeux chez les chevaux anesthésiés et positionnés en décubitus dorsal ou latéral. En effet, elle permet de réduire le shunt intra-pulmonaire et d'augmenter la PaO_2 . Bien que les alvéoles soient étirées de façon excessive et que l'espace mort augmente au cours de la phase de titration croissante, il rediminue sous les valeurs initiales une fois les deux phases de titration successives achevées. Cette technique de ventilation permet également de recruter efficacement les zones d'atélectasie et d'augmenter significativement le volume pulmonaire, une redistribution de la ventilation vers les zones les plus déclives du poumon s'ensuit. Cependant, le maintien d'une PEEP suffisante est primordial à la fin de cette ARM séquentielle. Dans le cas contraire, le collapsus alvéolaire réapparaît rapidement. La réouverture des alvéoles collabées s'accompagne d'une élévation soudaine de la compliance pulmonaire. Bien que le caractère progressif de ce type d'ARM séquentielle permette théoriquement une adaptation du système cardiovasculaire, des perturbations hémodynamiques, telles qu'une chute des sAP et de l'index cardiaque ainsi que de la tachycardie, ont été observées. De plus, une réduction de la perfusion intestinale a également été rapportée aux PEEP les plus élevées (i.e. $\geq 25 \text{ cmH}_2\text{O}$) (Wettstein et al., 2006 ; Hopster et al., 2017b). Par ailleurs, l'étude des marqueurs inflammatoires au sein de biopsies pulmonaires issues d'individus soumis à une ARM interposée entre les phases de titration était compatible avec des VILI débutantes (Hopster et al., 2016).

En mode volume contrôlé, l'implémentation de l'OLC repose sur l'augmentation progressive de la PEEP. Si le V_T demeure inchangé, cette modification conduit à une élévation progressive de la PIP (Levionnois, Iff, Moens, 2006 ; Ambrósio et al., 2013 ; Hopster et al., 2018 ; Andrade et al., 2019 ; Varner, Hopster, Driessen, 2019 ; Andrade et al., 2022) (**Figure 12**).

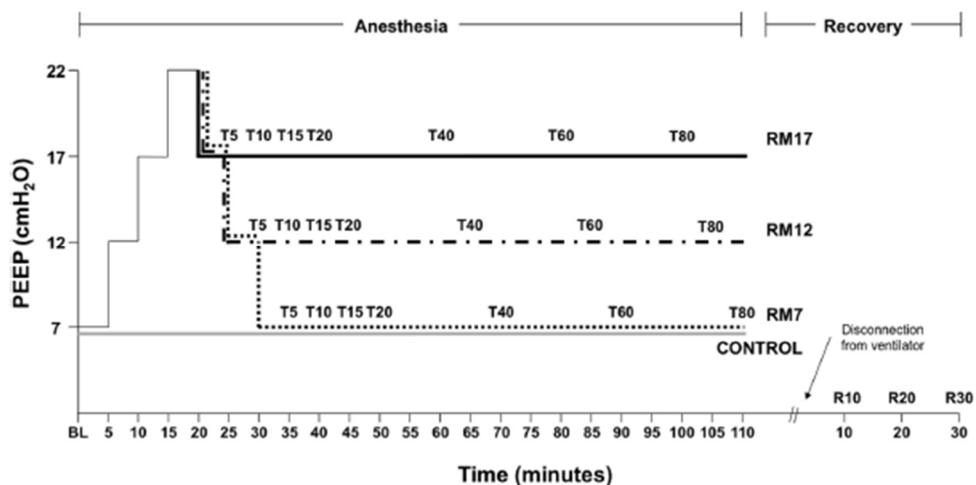


Figure 12 Représentation schématique de l’application du concept du poumon ouvert (open lung concept) en mode volume contrôlé. La pression positive en fin d’expiration est augmentée et puis diminuée progressivement alors que le volume courant demeure inchangé. BL, avant traitement ; PEEP, pression positive en fin d’expiration ; R, réveil ; RM, manœuvre de recrutement alvéolaire (Andrade et al., 2019).

L’ARM réalisée de cette façon s’est avérée efficace pour améliorer les échanges gazeux et la mécanique ventilatoire chez les chevaux anesthésiés et placés en décubitus dorsal. En effet, elle permet d’augmenter la PaO_2 en diminuant le shunt intra-pulmonaire. De plus, elle s’accompagne d’une redistribution de la ventilation dans les parties les plus déclives du poumon, précédemment occupées par des plages d’atélectasie. Le recrutement alvéolaire effectif se manifeste par une augmentation de la compliance pulmonaire, la PIP générée par la délivrance du V_T s’en voit alors réduite. Le maintien des effets bénéfiques obtenus grâce à cette ARM séquentielle requiert l’application d’une PEEP jusqu’à la fin de la période d’anesthésie. Lorsque les niveaux de PEEP les plus élevés sont atteints, l’hémodynamique peut être altérée de façon transitoire. En effet, une chute des sAP, du CO et du DO_2 ainsi que de la tachycardie ont été rapportées (Levionnois, Iff, Moens, 2006 ; Ambrósio et al., 2013 ; Andrade et al., 2022).

La prolongation des effets favorables au-delà de l’ARM repose sur la détermination d’un niveau de PEEP suffisant, mais non excessif, qui permette à la fois, de prévenir la réapparition du collapsus alvéolaire, mais aussi de limiter la distension excessive et les modifications hémodynamiques.

Ce niveau de PEEP varie en fonction de l'individu et des conditions cliniques, il devrait donc être établi individuellement pour chaque patient. La diminution progressive de la PEEP tout au long de la phase de titration décroissante vise à identifier la pression de fermeture (i.e. la PEEP à laquelle le collapsus alvéolaire réapparait). Chez le cheval, l'identification de cette pression de fermeture est possible grâce à la spirométrie, la capnographie volumétrique ou la tomographie par impédance électrique (EIT). Sur base de ces différentes méthodes, elle serait de 15 cmH₂O. Une fois la pression de fermeture identifiée, une nouvelle ARM devrait être effectuée et une PEEP légèrement supérieure (i.e. 2 à 3 cmH₂O) à la pression de fermeture devrait être appliquée. Malheureusement, l'accès à ces différents moyens de monitoring est très souvent limité (Tusman & Böhm, 2010 ; Moens et al., 2014). La détermination d'un niveau de PEEP convenant au plus grand nombre s'est donc avérée nécessaire. La pression optimale, définie comme la PEEP la plus faible permettant d'éviter une chute de la valeur de la PaO₂ de plus de 10%, serait de 15 cmH₂O (Varner, Hopster, Driessen, 2019). Alors que des pressions de 12 et 17 cmH₂O semblent adéquates pour éviter la ré-atélectasie et donc maintenir l'oxygénation, une pression de 17 cmH₂O paraît nuire à la C_{st} en causant une distension alvéolaire excessive (Andrade et al., 2019). Au cours de la phase de titration décroissante, une distribution optimale de la ventilation aux régions pulmonaires les plus déclives ainsi qu'un espace mort minimal seraient observés entre 17 et 12 cmH₂O (Andrade et al., 2022).

4.5.3. Pression positive continue

L'application d'une pression positive continue (CPAP) (i.e. durant l'inspiration et l'expiration) visant à maintenir la FRC, et donc à limiter le développement de l'atélectasie, a montré des résultats prometteurs chez le cheval anesthésié et respirant spontanément. En effet, le recours à une CPAP comprise entre 8 et 10 cmH₂O permet de redistribuer la ventilation aux zones les plus déclives du poumon sans causer de distension excessive des zones non déclives déjà ventilées. Dès lors, l'espace mort reste inchangé alors que l'atélectasie diminue chez les chevaux positionnés en décubitus dorsal et latéral. Par conséquent, les différents indices de shunt intra-pulmonaire et la PaO₂ s'en trouvent améliorés. De plus, les sAP et le CO ne sont pas affectés par l'application de ces niveaux de CPAP chez le cheval anesthésié (MacFarlane & Mosing, 2012 ; Mosing et al., 2013 ; Mosing et al., 2016a ; Mosing et al., 2018a).

4.5.4. Pression positive continue avec relâchement intermittent ou ventilation apnéique (apneustic anaesthesia ventilation)

Ce mode de ventilation consiste en l'application d'un niveau de pression positive élevé avec un relâchement intermittent et bref de ce niveau de pression vers un niveau de pression positive inférieur mais non nul. Alors que c'est l'augmentation intermittente de la pression depuis un niveau de pression faible qui cause l'inspiration avec l'usage de la ventilation mécanique conventionnelle, c'est le relâchement intermittent de la CPAP qui permet l'expiration avec l'utilisation de la ventilation apnéique. Contrairement à la ventilation mécanique conventionnelle, où la majeure partie du cycle respiratoire se déroule à basse pression, la plus longue partie du cycle respiratoire se produit à pression élevée avec la ventilation apnéique. Le temps durant lequel le ventilateur autorise le relâchement de la CPAP vers un niveau de pression inférieur est déterminé de sorte à limiter la pause expiratoire, durant laquelle le débit respiratoire est nul (**Figure 13**). Le raccourcissement de la phase expiratoire implique que l'hypercapnie soit tolérée lors du recours à la ventilation apnéique. La ventilation par CPAP avec relâchement intermittent a été conçue afin de maintenir le volume pulmonaire supérieur ou égal à la FRC et d'empêcher ainsi la formation d'atélectasie.

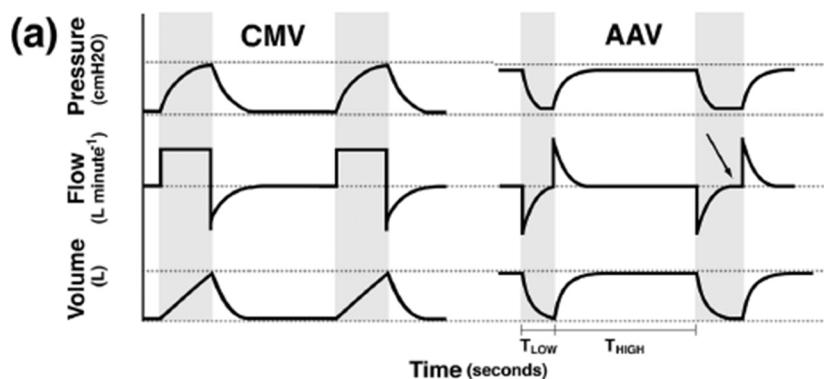


Figure 13 Comparaison des variations de pression, débit et volume respiratoires en fonction du temps entre la ventilation mécanique conventionnelle en mode volume contrôlé (CMV) et la ventilation par pression positive continue avec relâchement intermittent, aussi appelée ventilation apnéique (apneustic anaesthesia ventilation) (AAV). Les plages grisées indiquent les périodes de ventilation et correspondent au temps inspiratoire en CMV et au relâchement de pression en AAV. Les plages blanches correspondent au temps expiratoire en CMV et au maintien de la pression positive continue en AAV. En mode AAV, le premier relâchement de pression a une durée optimale alors que le second relâchement est trop long et autorise donc une pause expiratoire avec un débit respiratoire nul (flèche) (Bukoski et al. 2022).

L'applicabilité de la ventilation par CPAP avec relâchement intermittent a été étudiée en anesthésie équine (Bukoski et al., 2022 ; Fisher et al., 2023). Il ressort de ces études que l'utilisation de la ventilation apnée, en comparaison avec la ventilation mécanique conventionnelle, améliore la C_{dyn} et le \dot{Q}_s/\dot{Q}_t tout en maintenant une oxygénation similaire chez le cheval anesthésié à l'aide d'isoflurane et placé en décubitus dorsal. De plus, bien que l'emploi de ce mode de ventilation s'accompagne d'une pression moyenne dans les voies respiratoires plus élevée, il n'occasionnerait pas davantage de perturbations hémodynamiques (Bukoski et al., 2022). En outre, la ventilation par CPAP avec relâchement intermittent pourrait être associée à une PaO_2 supérieure immédiatement après le sevrage du ventilateur (Fisher et al., 2023).

4.5.5. Ventilation mécanique avec relâchement de pression contrôlé à l'expiration (flow-controlled expiration)

Alors que la ventilation mécanique conventionnelle autorise une vidange passive du poumon durant la phase expiratoire, la ventilation mécanique avec relâchement de pression contrôlé à l'expiration (ventilation FLEX) ralentit la vidange pulmonaire en imposant une linéarisation du débit expiratoire (**Figure 14**). Ce mode de ventilation permet donc une vidange plus homogène du poumon au cours de la phase expiratoire. Ceci est particulièrement intéressant chez les patients avec une faible compliance pulmonaire et/ou une masse corporelle élevée chez lesquels la phase expiratoire est brève et associée à une vidange pulmonaire inhomogène pouvant donner lieu à des forces de cisaillement excessives et à de l'atélectasie.

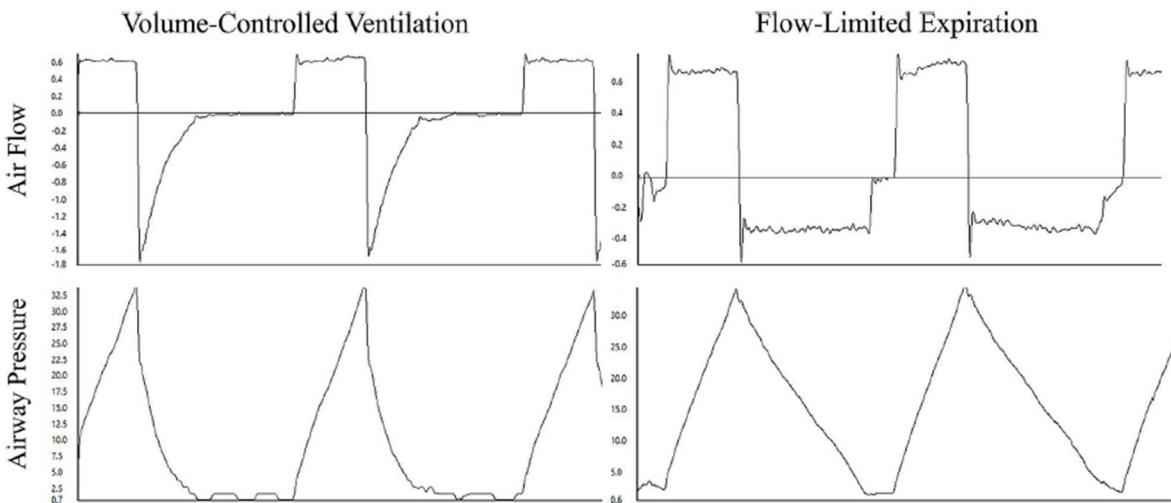


Figure 14 Comparaison des variations de débit et pression respiratoires en fonction du temps entre la ventilation mécanique conventionnelle en mode volume contrôlé et la ventilation mécanique avec relâchement de pression contrôlé à l'expiration (flow-limited expiration) (Araos et al., 2023).

Chez le cheval anesthésié et placé en décubitus dorsal, la ventilation FLEX s'est révélée efficace pour ralentir la vidange pulmonaire. En effet, ce mode de ventilation réduit la fraction du volume expiré au cours de la première seconde de la phase expiratoire, prolonge la durée nécessaire à la vidange de la moitié du volume pulmonaire de fin d'inspiration, et augmente donc le volume pulmonaire en fin d'expiration (Araos et al., 2023). En comparaison à la ventilation mécanique conventionnelle, la ventilation FLEX permet de réduire les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} globales au sein du poumon. En effet, ce mode de ventilation s'accompagne d'une augmentation de la PaO_2 ainsi que d'une réduction du shunt intra-pulmonaire et de l'espace mort alvéolaire (Hopster et al., 2022 ; Araos et al., 2023 ; Douglas, Brandly, Hopster, 2024). En termes de mécanique ventilatoire, la ventilation FLEX améliore la C_{dyn} (Hospter et al., 2022 ; Douglas, Brandly, Hopster, 2024). Lorsqu'une ARM séquentielle par titration croissante et décroissante de la PEEP est combinée à la ventilation FLEX, la pression de fermeture est diminuée et une PEEP moindre permet de prévenir la réapparition du collapsus alvéolaire. Cette réduction de la PEEP offre l'avantage de maintenir un meilleur CO au cours de l'ARM (Brandly et al., 2023). En améliorant l'oxygénation tout en limitant l'impact hémodynamique de la ventilation mécanique, la ventilation FLEX pourrait avoir un effet bénéfique sur le DO_2 chez le cheval anesthésié et positionné en décubitus dorsal (Hopster et al., 2022).

4.5.6. Rapport entre les temps inspiratoire et expiratoire

L'allongement du temps consacré à l'inspiration et le raccourcissement du temps dédié à l'expiration, au cours de chaque cycle respiratoire, pourrait améliorer la ventilation des régions touchées par l'atélectasie, augmenter la FRC, et limiter le collapsus alvéolaire survenant en fin d'expiration.

Les rapports entre les temps inspiratoire et expiratoire 1:1 et 1:3 ont été comparés chez les chevaux anesthésiés, placés en décubitus dorsal et ventilés mécaniquement en mode volume contrôlé (Pittman et al., 2022). Bien que l'usage du rapport 1:1 ne permette pas d'augmenter la PaO₂, il améliore la mécanique respiratoire et la ventilation alvéolaire. En effet, l'utilisation du rapport 1:1 est associée à une augmentation de la pression moyenne dans les voies respiratoires et de la compliance du système respiratoire ainsi que d'une diminution de la PIP et de la pression de distension pulmonaire. De plus, le rapport 1:1 s'accompagne d'une inflation pulmonaire plus rapide. Les changements observés pourraient résulter d'une élévation de la FRC.

4.5.7. Pause inspiratoire

L'ajout d'une pause inspiratoire (i.e. maintien de la PIP en fin d'inspiration) offrirait davantage de temps à la diffusion pour s'accomplir et améliorerait donc potentiellement l'efficacité des échanges gazeux. Par ailleurs, la pause inspiratoire pourrait diminuer l'espace mort anatomique.

L'emploi d'une pause inspiratoire équivalente à 30% du temps inspiratoire a été étudié chez le cheval anesthésié à l'aide d'isoflurane, couché sur le dos et ventilé mécaniquement en mode volume contrôlé (Portela et al., 2023). Son application est associée à une réduction des espaces morts anatomique et physiologique ainsi que du shunt intra-pulmonaire, donnant par conséquent lieu à une amélioration de l'oxygénation et de la ventilation alvéolaire.

4.5.8. Ventilation à haute fréquence

La ventilation à haute fréquence est un type de ventilation mécanique non conventionnelle qui repose sur l'administration à très grande vitesse d'un petit V_T, inférieur au volume de l'espace mort anatomique. Elle donne lieu à de faibles pressions au niveau alvéolaire. Deux types de ventilation à haute fréquence existent :

- La ventilation oscillatoire à haute fréquence : l'inspiration et l'expiration sont des phénomènes actifs contrôlés par le ventilateur.

- La jet ventilation à haute fréquence : l'inspiration est un phénomène actif mais l'expiration est passive. De très petits V_T sont générés par l'interruption transitoire et brève d'un flux de gaz sous pression. Au fur et à mesure que ces petites quantités de gaz sont délivrées de façon rapprochée, elles descendent le long des voies respiratoires et poussent l'air contenu dans les alvéoles, et chargé en dioxyde de carbone, vers les voies respiratoires supérieures, et ensuite vers l'atmosphère. L'expiration est donc parfois décrite comme continue dans la jet ventilation à haute fréquence (Miller, Bartle, Rehder, 2021).

L'utilisation de la ventilation à haute fréquence a été rapportée dans l'espèce équine (Venegas, Hales, Strieder, 1985 ; Bain, Brock, Koterba, 1988 ; Wilson, Suslak, Soma, 1988 ; Dodman et al., 1989 ; Dunlop et al., 1989 ; Young, 1989).

La ventilation oscillatoire à haute fréquence (30-50 Hz) a prouvé son efficacité à maintenir des PaO_2 et $PaCO_2$ normales sans compromettre la fonction cardiovasculaire chez le poulain et le poney anesthésiés (Dodman et al., 1989).

En termes d'échanges gazeux, la jet ventilation à haute fréquence (2.5-12.5 Hz) s'est avérée supérieure à la ventilation mécanique conventionnelle chez le poney anesthésié et placé en décubitus dorsal (Wilson, Suslak, Soma, 1988). L'usage de jet ventilation à haute fréquence (3 Hz) chez le cheval anesthésié et positionné en décubitus latéral a également permis d'augmenter la PaO_2 et de diminuer la $PaCO_2$ par rapport aux valeurs observées en respiration spontanée (Dunlop et al. 1989).

4.6. Position

Chez les chevaux anesthésiés, le recours à la position de Trendelenburg inversé (i.e. position proclive, tête vers le haut) a été investigué afin de limiter la compression des lobes caudaux des poumons par le contenu abdominal. En effet, l'adoption de cette position offrirait l'avantage potentiel de diminuer la pression trans-diaphragmatique et donc le développement d'atelectasie. Néanmoins, en termes d'échanges gazeux, il semblerait que le bénéfice de cette position dépende du degré d'inclinaison.

Chez les chevaux sous anesthésie inhalatoire et ventilés mécaniquement, une inclinaison de cinq degrés n'affecte ni les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} , ni la C_{dyn} , et ce indépendamment du décubitus (Trenholme et al., 2021). L'adoption d'une position Trendelenburg inversé avec une inclinaison de sept degrés permet de limiter le développement du shunt intra-pulmonaire chez les chevaux placés en décubitus dorsal et ventilés mécaniquement. Toutefois, cette observation n'a pas été confirmée chez les individus les plus lourds ; l'intérêt de cette position pourrait donc dépendre de la masse

corporelle du sujet traité. Il est intéressant de noter que, bien qu'efficace pour prévenir le collapsus alvéolaire, cette inclinaison n'a cependant aucun effet sur l'atélectasie existante. Dès lors, il convient de placer le cheval en position de Trendelenburg inversé le plus précocement possible au cours de l'anesthésie (Binetti et al., 2018 ; Schauvliege et al., 2018). Le recours à une inclinaison de quinze degrés n'affecte pas l'espace mort mais offre l'avantage de réduire l'étendu du shunt intrapulmonaire, et donc d'améliorer l'oxygénation, chez les chevaux positionnés sur le dos et ventilés mécaniquement (Tucker et al., 2022). Curieusement, chez les chevaux respirant spontanément et maintenus sous TIVA, la pression trans-diaphragmatique ne semble pas réduite de façon systématique par une inclinaison de quinze degrés. D'ailleurs, aucune amélioration en termes de saturation périphérique de l'hémoglobine n'a été observée chez ces mêmes individus (Youngblood et al., 2020). La position Trendelenburg inversé pourrait affecter la précharge et donc les performances du système cardiovasculaire. Alors qu'une inclinaison de sept degrés ne semble associée à aucune perturbation hémodynamique (Binetti et al., 2018 ; Schauvliege et al., 2018), l'utilisation d'une inclinaison de quinze degrés engendre une élévation de la HR ainsi qu'une chute des sAP (Youngblood et al., 2020).

Objectifs

Les connaissances relatives aux changements anatomiques et physiologiques survenant chez le cheval anesthésié ont considérablement évolué depuis la prise de conscience de la sévérité de la perturbation des échanges gazeux imputable à l'anesthésie générale dans le courant des années 1960. Cependant, l'hypoxémie demeure une complication inhérente à l'anesthésie équine face à laquelle le vétérinaire se trouve parfois encore démunis malgré la multitude des travaux menés sur la prévention et la correction des troubles de l'oxygénation, notamment via le développement de stratégies ventilatoires toutes plus innovantes les unes que les autres. En outre, de nombreuses interrogations persistent concernant des modalités thérapeutiques pourtant mises en place quotidiennement.

Ces travaux de recherche visent donc à :

- Clarifier les mécanismes qui sous-tendent les bienfaits associés à l'administration de salbutamol, en se penchant plus particulièrement sur son effet sur la mécanique respiratoire et les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} .
- Déterminer qui de l'ARM unique (50 cmH₂O durant quarante-cinq secondes suivis d'une PEEP de 10 cmH₂O) ou du salbutamol inhalé (2 µg/kg) agit le plus favorablement sur l'oxygénation.
- Investiguer l'intérêt de combiner l'ARM unique (50 cmH₂O durant quarante-cinq secondes suivis d'une PEEP de 10 cmH₂O) et le salbutamol inhalé (2 µg/kg), ainsi que de savoir si l'ordre des deux interventions altère l'efficacité de la combinaison. Une attention particulière sera portée aux conséquences de ces deux approches thérapeutiques, et de leur combinaison, sur la mécanique respiratoire et les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} .
- Comparer la capacité du salmétérol (0.5 µg/kg) à celle du salbutamol (2 µg/kg) à améliorer l'oxygénation chez le cheval anesthésié.

Section expérimentale

Section expérimentale

Etude 1 :

Comparison of single-breath continuous positive airway pressure manœuvre with inhaled salbutamol to improve oxygenation in horses anaesthetized for laparotomy

Préambule

L'expérience clinique nous montre que les chevaux opérés pour coliques présentent fréquemment un degré d'hypoxémie plus sévère dont le traitement demeure un véritable défi en anesthésie équine. En effet, l'association du décubitus dorsal, d'une pression abdominale plus élevée et d'une durée d'anesthésie plus longue majore le risque de développer des troubles de l'oxygénation chez ces sujets (Trim & Wan, 1990 ; Hovda, Love, Chiavaccini, 2022 ; Marchese, Crystal, Louro, 2022).

Cette première étude clinique vise à comparer la capacité à augmenter la PaO₂ d'une ARM unique (50 cmH₂O durant quarante-cinq secondes) suivie d'une PEEP (10 cmH₂O) avec celle du salbutamol inhalé (2 µg/kg) chez des chevaux subissant une laparotomie et dont l'oxygénation est altérée au cours de l'anesthésie. Ces deux stratégies thérapeutiques ont été choisies car l'ARM et l'inhalation de salbutamol sont les plus couramment mises en place lorsque des troubles de l'oxygénation surviennent malgré l'application de la ventilation mécanique conventionnelle et l'enrichissement du mélange de gaz inspiré en oxygène chez le cheval anesthésié. Elles présentent toutes deux l'avantage d'être facilement et rapidement administrées quand le besoin s'en fait sentir en cours d'anesthésie. De plus, les bénéfices potentiels qui en découlent peuvent être observés peu de temps après que le traitement a été appliqué. L'hypoxémie pouvant exercer une influence négative sur la phase de réveil (Rüegg et al., 2016 ; Auckburally & Nyman, 2017 ; Dupont, Serteyn, Sandersen, 2018 ; Meier et al., 2024), ce besoin pourrait être encore plus pressant lorsque les troubles de l'oxygénation surviennent en fin de procédure. L'exécution rapide de l'ARM unique lui confère un avantage indéniable. En effet, l'achèvement de la plus courte des ARM séquentielles décrites nécessite trente-trois minutes (**Figure 11** p. 45) (Wettstein et al., 2006).

Etant donné la présence éventuelle d'un degré plus profond d'hypoxémie chez les individus subissant une laparotomie, l'application d'une seule modalité thérapeutique peut ne pas suffire à enrayer complètement les troubles de l'oxygénation. En cas d'échec du premier traitement, l'autre traitement sera donc administré sans délai afin de déterminer si la combinaison de ces deux modalités présente un intérêt supplémentaire, et de savoir si l'ordre des deux interventions affecte l'efficacité de la combinaison.

Les résultats du petit nombre d'études à s'être intéressées à l'ARM unique sont contradictoires. Sa capacité à augmenter l'oxygénation en recrutant efficacement le poumon

touché par l'atélectasie et, par conséquent, en diminuant le shunt intra-pulmonaire, est matière à débat (Staffieri et al., 2011 ; Santos et al., 2013 ; Araos et al., 2019). En outre, bien que l'efficacité du salbutamol soit avérée et qu'il soit utilisé quotidiennement en anesthésie équine, son mécanisme d'action reste incertain. Il est accepté que cette molécule altère la mécanique respiratoire et/ou l'hémodynamique, mais un grand degré d'incertitude persiste quant à l'importance relative de chacun de ces mécanismes. En plus de s'intéresser à la place de ces deux options thérapeutiques dans l'arsenal des traitements contre l'hypoxémie chez le cheval anesthésié, cette première étude vise également à éclaircir par quel(s) mécanisme(s) elles pourraient augmenter l'oxygénation. Pour ce faire, la C_{dyn} , les indices de shunt intra-pulmonaire et des paramètres hémodynamiques simples seront analysés.

Section expérimentale

Etude 1 :

Comparison of single-breath continuous positive airway pressure manœuvre with inhaled salbutamol to improve oxygenation in horses anaesthetized for laparotomy

*Veterinary Anaesthesia and
Analgesia 49:85-94*

Julien Dupont, Alexandra Gougnard, Alexandra Salciccia, Johan Detilleux, Serteyn Didier & Charlotte Sandersen

RESEARCH PAPER

Comparison of single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre with inhaled salbutamol to improve oxygenation in horses anaesthetized for laparotomy

Julien Dupont^a, Alexandra Gougnard^a, Alexandra Salciccia^a, Johann Detilleux^b, Didier Serteyn^a & Charlotte Sandersen^a

^aDepartment of Clinical Sciences, Anesthesiology and Equine Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liege, Liège, Belgium

^bQuantitative Genetics Group, Department of Veterinary Management of Animal Resources, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liege, Liège, Belgium

Correspondence: Julien Dupont, Department of Clinical Sciences, Anesthesiology and Equine Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liege, Quartier Vallée 2, Avenue de Cureghem 3, Bâtiment B41, Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgium. E-mail: julien.dupont@ulg.ac.be

Abstract

Objective To compare the efficacy of single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre (CPAP-M) with inhaled salbutamol, and a combination of both.

Study design Randomized, clinical study.

Animals A total of 62 client-owned horses (American Society of Anesthesiologists status III–V) anaesthetized for laparotomy.

Methods Horses were premedicated with intravenous (IV) xylazine ($0.4\text{--}0.6 \text{ mg kg}^{-1}$), anaesthesia was induced with midazolam (0.06 mg kg^{-1} IV) and ketamine (2.2 mg kg^{-1} IV) and maintained with isoflurane in oxygen using volume-controlled ventilation without positive end-expiratory pressure. If PaO_2 was $< 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa), either a CPAP-M ($50 \text{ cmH}_2\text{O}$ for 45 seconds) or salbutamol (0.002 mg kg^{-1}) was administered. The intervention was considered successful if PaO_2 reached 100 mmHg (13.3 kPa). If PaO_2 remained $< 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa), treatments were switched. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and estimated shunt fraction (F-shunt) were derived from data obtained from arterial blood gas measurements. Dynamic compliance (C_{dyn}) was calculated from variables recorded at the moment of arterial blood analysis. Fisher's exact tests compared success rates between treatments, and linear models were performed to test whether the treatment modified the values of the measurements; $p < 0.05$.

Results Salbutamol was the first intervention in 28 horses and was effective in 22 horses. CPAP-M was the first intervention in 34 horses and was effective in 26 horses. CPAP-M after salbutamol was performed in six horses, with

four responders, and salbutamol after CPAP-M was administered to eight horses, with one responder. Salbutamol, but not CPAP-M, significantly decreased F-shunt. Both salbutamol and CPAP-M significantly increased C_{dyn} .

Conclusions and clinical relevance Salbutamol and CPAP-M were comparably effective in improving oxygenation and C_{dyn} in anaesthetized horses with $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa). Whether combining both treatments might be beneficial needs to be confirmed on a larger number of horses.

Keywords alveolar recruitment manoeuvre, continuous positive airway pressure, dynamic compliance, estimated shunt fraction, horses, salbutamol.

Introduction

Horses are prone to develop large areas of lung atelectasis during general anaesthesia. The subsequent pulmonary shunt causes significant impairment of oxygenation (Nyman & Hedenstierna 1989; Nyman et al. 1990). Treating hypoxaemia remains a challenge in equine anaesthesia, its outcome being largely unpredictable (Auckburally & Nyman 2017). Different strategies have been attempted to improve oxygenation.

Increasing the inspired oxygen fraction (FiO_2) has a low success rate given that impairment of oxygenation is caused predominantly by pulmonary shunt (Benator et al. 1973). Latest advances in equine mechanical ventilation rely on the open lung concept which aims to open the alveoli and keep them open. This is achieved by applying a high peak inspiratory pressure (PIP) to re-inflate atelectatic areas initially,

which is also referred as an alveolar recruitment manoeuvre (ARM). In addition, a positive end-expiratory pressure (PEEP) is maintained to prevent recollapse (Lachmann 1992). In horses, PIP of up to 80 cmH₂O and PEEP of up to 30 cmH₂O have been required (Bringewatt et al. 2010; Hopster et al. 2011, 2017). There are only two studies, with conflicting results, reporting the use of single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre (CPAP-M) in horses. Santos et al. (2013) used 50 cmH₂O applied for 50 seconds, not followed by PEEP, with only a partial and transient improvement of oxygenation. Nevertheless, Araos et al. (2019) showed that 50 cmH₂O applied for 20 seconds, followed by a 10 cmH₂O PEEP, was responsible for improved lung mechanics and better oxygenation.

Among drugs administered to improve oxygenation, the aerosolized β_2 -adrenergic agonist salbutamol (albuterol) has commonly been used at the dose of 0.002 mg kg⁻¹ with satisfactory results (Robertson & Bailey 2002; Patschova et al. 2010; Casoni et al. 2014).

There is no consensus on the best way to treat hypoxaemia in anaesthetized horses, so the present study aimed to compare the efficacy of inhaled salbutamol with a CPAP-M followed by PEEP, in horses with an arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) < 100 mmHg (13.3 kPa) at any time during general anaesthesia. A second aim was to investigate the impact of combining both interventions by immediately switching treatment options when the first attempt was unsuccessful in restoring PaO_2 to > 100 mmHg (13.3 kPa). The results obtained with PaO_2 were compared with those based on $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and estimated shunt fraction (F-shunt) with exactly the same standard settings.

We hypothesized that salbutamol would be more effective than CPAP-M in restoring $\text{PaO}_2 \geq 100$ mmHg (13.3 kPa), whether it was administered as first intervention or even after CPAP-M failed to do so.

Material and methods

This study was conducted after obtaining institutional approval for animal experimentation (Committee for the Ethical Use of Animals, University of Liege, number 1474).

Cases were selected from client-owned horses anaesthetized for laparotomy at the Equine Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Liege between March 2014 and January 2019. By signing the admission form, owners gave written informed consent for the collection of data from, and treatment of their horses included in the study and its publication in an anonymized format. The inclusion criteria were: 1) 1 year of age or greater; 2) body weight > 200 kg; and 3) mechanical ventilation within 10 minutes of anaesthetic induction with $\text{PaO}_2 < 100$ mmHg (13.3 kPa) at any time during the anaesthetic period.

The anaesthesia protocol was standardized. Xylazine (0.4–0.6 mg kg⁻¹) injected intravenously (IV; Proxylaz; Prodivet Pharmaceuticals, Belgium) and flunixin meglumine (1.1 mg kg⁻¹ IV; Emdofluxin; Emdoka, Belgium) were administered for premedication and anaesthesia was induced with midazolam (0.06 mg kg⁻¹ IV; Midazolam Mylan; Mylan, Belgium) and ketamine (2.2 mg kg⁻¹ IV; Ketamidor; Ecuphar, Belgium). Isoflurane (IsoFlo; Zoetis, Belgium) was delivered in 100% oxygen and end-tidal percentage was adjusted to maintain adequate anaesthetic plane. No other drugs were used to maintain anaesthesia apart from ketamine boli (0.2–0.4 mg kg⁻¹ IV). Volume-controlled ventilation (VCV) was provided from the beginning of anaesthesia (Tafonius; Vetronics, UK) using the following ventilator settings: tidal volume (V_T) 10 mL kg⁻¹, respiratory rate (f_R) 8 breaths minute⁻¹, inspiratory-to-expiratory time ratio 1:2, no PEEP. f_R was adjusted to maintain expired carbon dioxide partial pressure (P_E'CO₂) between 35 and 50 mmHg (4.7 and 6.7 kPa), and inspiratory time was consequently adapted to maintain inspiratory-to-expiratory time ratio 1:2. Adjustment of V_T was left at the discretion of the anaesthetist, but without exceeding 15 mL kg⁻¹. Lactated Ringer's solution was infused (10–20 mL kg⁻¹ hour⁻¹) and hypotension was treated as follows: dobutamine (Dobutrexmylan; Mylan) was initiated at a rate of 0.5 µg kg⁻¹ minute⁻¹ and increased by 0.5 µg kg⁻¹ minute⁻¹ every 5 minutes until mean arterial pressure (MAP) reached 60 mmHg, or until infusion rate reached 3 µg kg⁻¹ minute⁻¹. Norepinephrine (Levophed; Hospira, Belgium) was added when MAP remained under 60 mmHg and dobutamine reached 3 µg kg⁻¹ minute⁻¹. Infusion was initiated at 0.1 µg kg⁻¹ minute⁻¹ and increased by 0.1 µg kg⁻¹ minute⁻¹ every 3 minutes until MAP reached 60 mmHg or until the infusion rate reached 1 µg kg⁻¹ minute⁻¹. Atropine (5 µg kg⁻¹; Atropine; Sterop, Belgium) was administered when low heart rate (HR) was deemed to significantly contribute to hypotension, but not following α_2 -adrenergic agonist.

A catheter was placed in the facial artery or the transverse facial artery for continuous direct arterial pressure measurement and repeated arterial blood sampling. The first arterial blood gas measurement was performed immediately after the catheter had been placed and, at intervals of 30 minutes thereafter. Invasive arterial blood pressure, pulse oximetry, electrocardiogram, inspired and expired percentages of oxygen and isoflurane, inspired carbon dioxide partial pressure and P_E'CO₂, airway pressure and flow-volume loops were continuously recorded using a multiparameter monitor (Solomon; Vetronics, UK). Arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), PaO₂, pH, packed cell volume, plasma electrolytes, arterial saturation of haemoglobin and total haemoglobin were measured with co-oximetry (Cobas b 123; Roche, Belgium;

GEM 5000; Werfen, Belgium; GEM 3500, Werfen) immediately after sampling. Different co-oximeters were successively used throughout the study for reasons beyond our control but unrelated to their performances (contractual obligation). Samples from the same horse were consistently analysed with the same co-oximeter.

If any arterial blood gas measurement revealed a $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa), the action to improve oxygenation was randomly assigned by flipping a coin and either a CPAP-M followed by a predetermined PEEP was performed, or salbutamol was administered.

Practically, the CPAP-M consisted of interrupting VCV during the inspiratory phase and, using the ventilator, applying a CPAP of 50 cmH₂O for 45 seconds. Immediately after VCV was resumed, 10 cmH₂O PEEP was maintained until the end of the procedure.

Salbutamol (Salbutamol; Sandoz, Belgium) was supplied in a metered-dose inhaler. It was administered through a specifically designed pore in the Y-piece of the breathing system, close to the endotracheal tube. Each depression of the nozzle through the pore at the onset of inspiration delivered 0.1 mg of active substance to the animal. A dose of 0.002 mg kg⁻¹ was administered to the horses rounded to the nearest 50 kg.

Arterial blood gas measurement was repeated 5 minutes after treatment and PaO_2 was used to assess the efficacy of the treatment. The intervention was considered successful if PaO_2 reached 100 mmHg (13.3 kPa). However, if PaO_2 was still < 100 mmHg (13.3 kPa), treatment options were switched without delay to evaluate the potential benefit of combining both interventions: a CPAP-M followed by PEEP was performed in horses that were given salbutamol first and, conversely, salbutamol was aerosolized in horses treated with a CPAP-M first. Again, arterial blood gas measurement was repeated 5 minutes after the second treatment.

From a mechanistic perspective, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and F-shunt were calculated for each arterial blood gas measurement, whenever all the required data were available, using the following formula:

$$\text{F - shunt} = \frac{1.36 * \text{Hba} * (1 - \text{SaO}_2) + 0.0031 * (\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2)}{[1.36 * \text{Hba} * (1 - \text{SaO}_2) + 0.0031 * (\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2)] + 3.5} * 100$$

where Hba, arterial haemoglobin concentration (g dL⁻¹); PAO₂, alveolar partial pressure of oxygen (mmHg); PaO₂, arterial partial pressure of oxygen (mmHg); SaO₂, arterial haemoglobin oxygen saturation (%).

Haemodynamic variables (HR, diastolic, mean, and systolic arterial pressure), dobutamine requirement and actual

ventilatory variables (PIP, level of PEEP, Vt and f_R) were recorded and analysed thereafter. Furthermore, every time arterial blood gas measurement was performed, and whenever all the required data were available, dynamic compliance (C_{dyn}) was manually calculated from variables obtained over a single breath, using the following formula:

$$C_{dyn} = V_T / (PIP - PEEP)$$

where C_{dyn} , dynamic compliance (mL cmH₂O⁻¹); PEEP, positive end-expiratory pressure (cmH₂O); PIP, peak inspiratory pressure (cmH₂O); Vt, tidal volume (mL).

Statistical analysis

All analyses were performed using the SAS system (SAS Institute Inc., NC, USA). Sample size was calculated based on mean and standard deviation values assumed from previous clinical use of both treatments (Proc GLMPOWER). An *a priori* power analysis revealed that 62 horses would be needed to detect a 20% difference in PaO_2 between salbutamol and CPAP-M, with a power of 80% and $\alpha = 0.05$.

First, *t* tests were used to determine whether mean variables (Vt, body mass, age, time from induction of anaesthesia, PaO_2) were equal in first treatment application (SAL, CPAP-M). Chi-square tests were used to determine whether sex, f_R , American Society of Anesthesiologists (ASA) status, PIP, PEEP and FiO_2 were independent of treatment application (SAL, CPAP-M).

Next, the null hypothesis of no linear dependence (Pearson correlation coefficients) between initial values of ventilatory variables was tested with a *t* test (Proc CORR).

Then, two-sided Fisher's exact tests were used to compare success rates, based on PaO_2 , between treatment options (SAL versus CPAP-M, CPAP-M-SAL versus SAL-CPAP-M, SAL versus CPAP-M-SAL, CPAP-M versus SAL-CPAP-M).

In addition, four linear models were used to test whether the difference in measurements ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, C_{dyn} or F-shunt) before and after the first treatment application (SAL, CPAP-M) was significantly different from null ($n = 48$ horses). These models were adjusted for the following fixed effects: PIP, PEEP,

Vt and f_R at the time blood gas measurement first revealed $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa); time at which the treatment was applied; ASA; sex; age; and body mass (Proc GLM).

Furthermore, two linear models were performed for the second treatment application (SAL-CPAP-M or CPAP-M-SAL) of 14 horses with the same fixed effects in the models as

described above with the exception of the time at which the treatment was applied that was not included.

In all six models, Q-Q plots and Shapiro-Wilk test showed that observed residuals were independent and normally distributed. Orthogonal least square means of each measurement were compared across treatments (SAL, CPAP-M, SAL-CPAP-M and CPAP-M-SAL).

Results

Study population

Of the 62 horses included in the study, 53 horses were anaesthetized as emergencies (22 ASA III E, 25 ASA IV E and six ASA V E), whereas nine horses underwent elective procedures (nine ASA III). There were seven stallions, 27 geldings and 28 mares. Their body mass ranged from 230 to 731 kg (median 550 kg) and their age from 24 to 311 months (median 137.5 months). Horses were subjectively categorized into five body conformation types: 27 warmblood types, one thoroughbred type, three draft types, six pony types and 25 miscellaneous. Of the 62 horses, 50 horses recovered from anaesthesia while 12 horses were euthanized with owner's consent during surgery.

Initial variables

The time from induction of general anaesthesia to the first arterial blood gas measurement that revealed $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) ranged from 12 to 231 minutes. Ventilatory variables immediately prior to this initial arterial blood gas measurement were as follows: FiO_2 ranged from 28% to 96% (median 80%), Vt from 7.0 to 14.0 mL kg^{-1} (median 10.7 mL kg^{-1}), f_R from 4 to 15 breaths minute^{-1} (median 8 breaths minute^{-1}), PIP from 10 to 45 cmH_2O (median 28 cmH_2O), no PEEP was used in 56 horses, a PEEP of 5 cmH_2O was applied in five horses and a PEEP of 10 cmH_2O in one horse, and manually calculated C_{dyn} ranged from 75 to 602 $\text{mL cmH}_2\text{O}^{-1}$ (median 223 $\text{mL cmH}_2\text{O}^{-1}$). At that time, the PaO_2 ranged from 36 to 95 mmHg (4.8–12.7 kPa) (median 66 mmHg, 8.8 kPa), the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio from 0.4 to 2.0 (median 0.9) and the F-shunt (calculated for 53 horses) from 22% to 69% (median 40%).

A significant positive correlation coefficient was found between initial PaO_2 and initial Vt ($r = 0.36$), between initial PaO_2 and time from induction ($r = 0.35$), and between initial Vt and time from induction ($r = 0.28$). Significant negative correlations were found between initial PaO_2 and initial PIP ($r = -0.30$), between initial C_{dyn} and initial PIP ($r = -0.73$), and between initial C_{dyn} and initial f_R ($r = -0.35$). No other significant correlation was found between initial values of ventilatory variables.

Treatment allocation

Salbutamol was performed as first intervention in 28 horses and increased PaO_2 to $> 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) in 22 horses (SAL), whereas it was ineffective in six horses. A CPAP-M was performed as first intervention in 34 horses and was effective in 26 horses (CPAP-M), whereas it was not effective in eight horses. When the first attempt to restore PaO_2 to $> 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) was unsuccessful, treatment options were switched: a CPAP-M was performed in six horses (SAL-CPAP-M) and salbutamol was administered to eight horses (CPAP-M-SAL). CPAP-M proved to be efficacious in four out of six horses when it was performed as second intervention. Salbutamol effectively increased PaO_2 to $> 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) in one out of eight horses when it was administered as second treatment option (Fig. 1). Of the horses that did not respond to either intervention or to a combination of both, body conformation types were distributed in the same proportions as in the overall study population.

ASA status, sex, body mass, age, time from induction, PaO_2 and ventilatory variables immediately prior to the arterial blood gas measurement were comparable in SAL and CPAP-M horses. The time interval between treatment administration and blood gas measurement ranged between 5 and 10 minutes.

Effect of a single intervention

Least square mean of the change in F-shunt was significantly greater after salbutamol was administered as the sole intervention in SAL horses (difference of -8.8%) (Fig. 2). Least square means of the change in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio were not significantly altered by the treatment in SAL horses (Fig. 3). Least square means of the change in F-shunt and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio were not significantly affected by performing a CPAP-M as a unique intervention in CPAP-M horses (Figs 2 & 3). Least square mean of the change in F-shunt was significantly higher for SAL than for CPAP-M horses. Changes in F-shunt in SAL horses were significantly influenced by initial Vt .

Least square means of the change in C_{dyn} significantly increased after either salbutamol or CPAP-M was performed as the sole intervention in SAL (difference of $130.2 \text{ mL cmH}_2\text{O}^{-1}$) and in CPAP-M (difference of $147.5 \text{ mL cmH}_2\text{O}^{-1}$) horses (Fig. 4). Moreover, least square means of the change in C_{dyn} were not significantly different between SAL and CPAP-M horses (Table 1). Changes in C_{dyn} in SAL and CPAP-M horses were significantly affected by initial PIP and initial Vt .

Haemodynamic variables and dobutamine requirement are presented in Table 2. Infusion rate of dobutamine was sometimes approximated but was always recorded, which allowed *a posteriori* calculation.

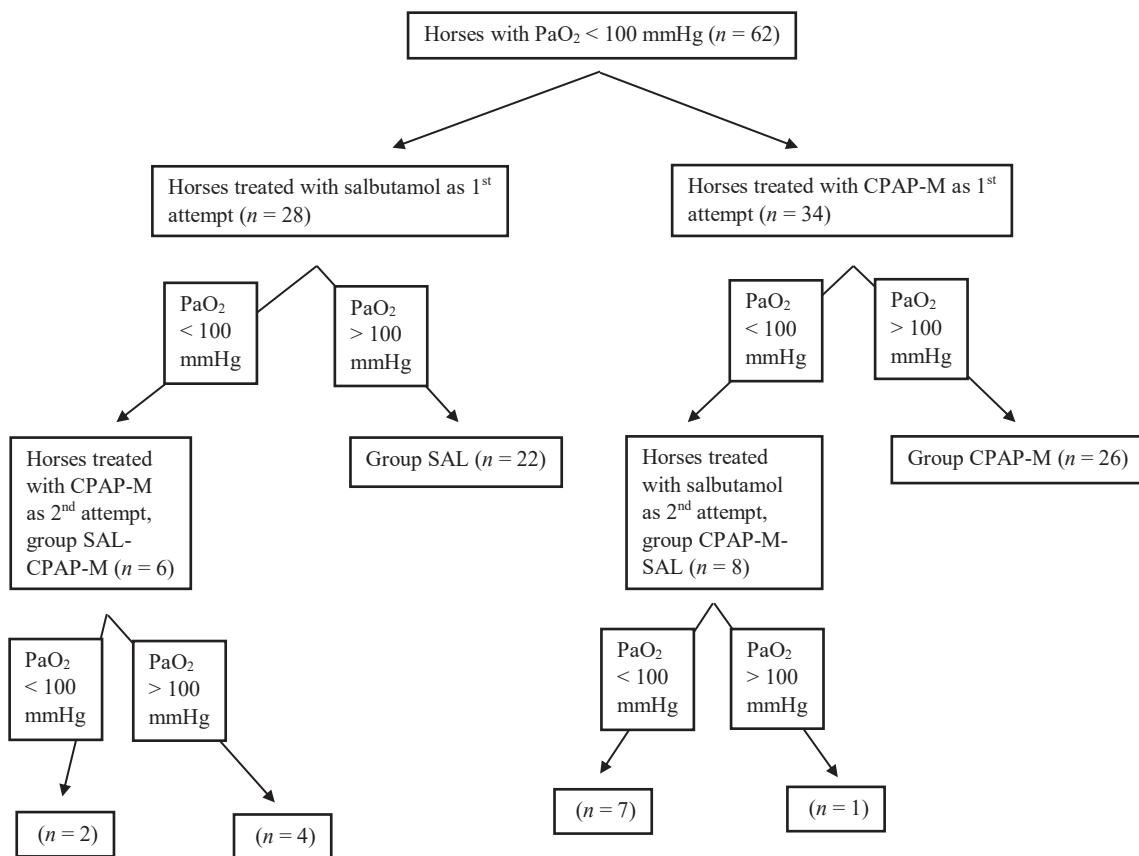


Figure 1 Distribution of the 62 horses included in the study. CPAP-M, single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen.

Effect of combining interventions

Least square means of the change in PaO₂/FiO₂ ratio, F-shunt or C_{dyn} were not significantly affected after a second attempt to increase PaO₂ above 100 mmHg (13.3 kPa) in SAL-CPAP-M or CPAP-M-SAL horses (Table 1).

Comparison of success rates

The success rates, based on PaO₂, and compared by two-sided Fisher's exact test, were statistically equivalent between SAL and CPAP-M, between CPAP-M-SAL and SAL-CPAP-M, and between CPAP-M and SAL-CPAP-M. However, SAL and CPAP-M-SAL had significantly different success rates.

Discussion

This study showed that salbutamol and CPAP-M were comparably effective in improving oxygenation when administered to horses with PaO₂ < 100 mmHg (13.3 kPa) at any time during general anaesthesia. Moreover, when the first attempt failed, combining both interventions had variable outcomes, depending on the order. Indeed, using salbutamol

after unsuccessful CPAP-M only provided a very marginal benefit in improving oxygenation. However, when PaO₂ did not reach 100 mmHg (13.3 kPa) after salbutamol administration, performing a CPAP-M was effective in two thirds of cases. Therefore, this study suggests that horses presenting with hypoxaemia despite the administration of salbutamol might benefit from the application of a CPAP-M. This way, only two (7%) of the 28 horses treated with salbutamol remained hypoxaemic.

Both salbutamol and CPAP-M have the advantages of being easy to learn, simple to use and achievable in a short period of time when the need becomes apparent during anaesthesia. The potential favourable effects are readily observable. The short duration of CPAP-M (45 seconds in duration) eases its implementation in a clinical setting, whereas completion of an ARM conducted using a stepwise PIP and PEEP titration takes at least 36 minutes (Wettstein et al. 2006; Moens et al. 2014). Furthermore, salbutamol is inexpensive and its administration by inhalation is noninvasive. Beyond the very few reports of cardiovascular side effects assumed to result from systemic absorption (Casoni et al. 2014), salbutamol has been

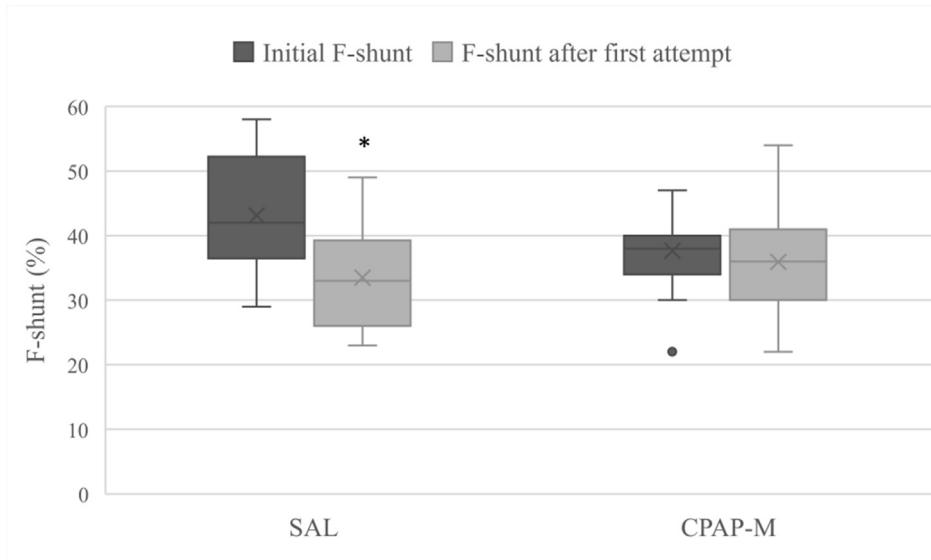


Figure 2 Box and whisker plots presenting the changes in the estimated shunt fraction (F-shunt) in horses responsive to salbutamol (SAL) or to a single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre (CPAP-M) administered as the first attempt to improve oxygenation. The box represents the interquartile range, the upper bar represents the maximum value, the lower bar represents the minimum value, the bar within the box represents the median, the cross within the box represents the mean and the solid circle represents an outlier. *Significant difference ($p < 0.05$) between initial F-shunt and F-shunt 5–10 minutes after the first attempt to improve oxygenation.

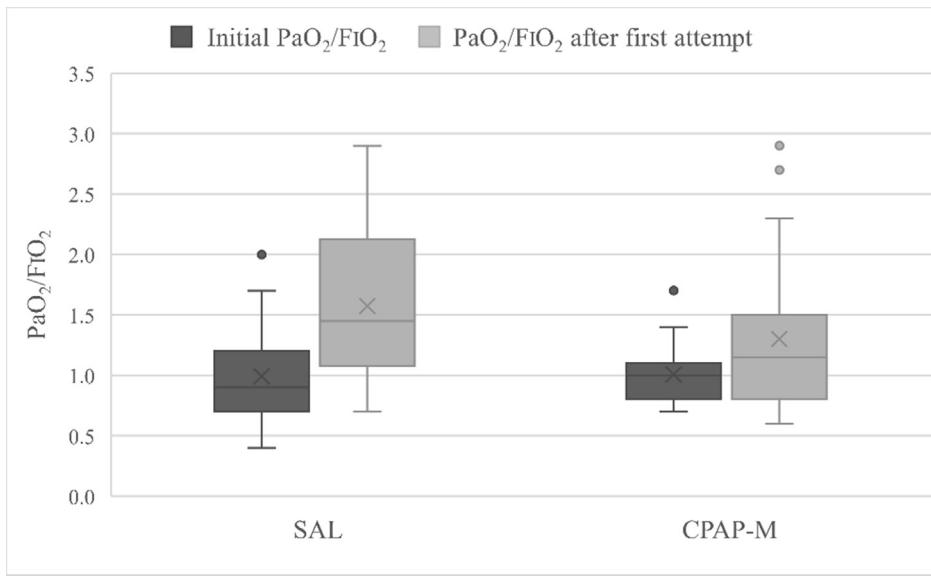


Figure 3 Box and whisker plots presenting the change in the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio in horses responsive to salbutamol (SAL) or to a single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre (CPAP-M) administered as the first attempt to improve oxygenation. FiO_2 , inspired oxygen fraction; PaO_2 , arterial partial pressure of oxygen. The box represents the interquartile range, the upper bar represents the maximum value, the lower bar represents the minimum value, the bar within the box represents the median, the cross within the box represents the mean and solid circles represent outliers.

administered to a wide variety of veterinary patients. CPAP-M does not cost anything but requires a large animal ventilator to be applied properly. Moreover, application of an ARM is

responsible for increased expression of markers indicative of the early signs of ventilator-induced lung injury (Hopster et al. 2016b). In addition, although the open lung concept has

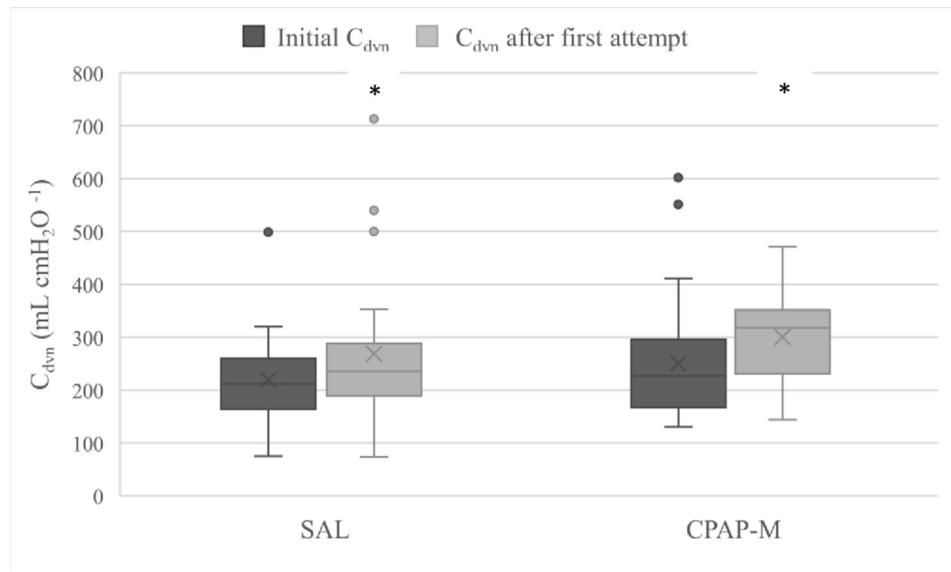


Figure 4 Box and whisker plots presenting the change in the dynamic compliance (C_{dyn}) in horses responsive to salbutamol (SAL) or to a single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre (CPAP-M) administered as the first attempt to improve oxygenation. The box represents the interquartile range, the upper bar represents the maximum value, the lower bar represents the minimum value, the bar within the box represents the median, the cross within the box represents the mean and solid circles represent outliers. *Significant difference ($p < 0.05$) between initial C_{dyn} and C_{dyn} 5–10 minutes after the first attempt to improve oxygenation.

Table 1 Changes in arterial partial pressure of oxygen (ΔPaO_2 , in mmHg), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ($\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio), estimated shunt fraction ($\Delta \text{F-shunt}$, in %) and dynamic compliance (ΔC_{dyn} , in $\text{mL cmH}_2\text{O}^{-1}$) obtained by least squares means in the four groups compared in this study. Data were measured in 62 horses during isoflurane anaesthesia. Horses with a $\text{PaO}_2 < 100$ mmHg were randomly allocated to have either salbutamol SAL ($n = 22$) or a single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre (CPAP-M, $n = 26$) to improve oxygenation. If treatment was ineffective, the opposite treatment was applied SAL-CPAP-M ($n = 6$) or CPAP-M-SAL ($n = 8$)

| | ΔPaO_2 | $\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio | $\Delta \text{F-shunt}$ | ΔC_{dyn} |
|------------|-----------------------|--|-------------------------|------------------|
| SAL | 54.0 | 0.50 | -8.8* | 130.2* |
| CPAP-M | 27.6 | 0.11 | -1.1 | 147.5* |
| SAL-CPAP-M | -48.4 | -0.50 | -2.0 | 261.5 |
| CPAP-M-SAL | -72.3 | -0.67 | -8.0 | 406.9 |

*Significant difference ($p < 0.05$) between initial variable and the same variable after the first attempt to improve oxygenation.

been applied to equine anaesthesia with encouraging results, increased airway pressures associated with ARM might potentially impair cardiac output (CO). Despite improvements in oxygenation, Hopster et al. (2016a) showed that ARM is detrimental to intestinal perfusion and results in decreased oxygen delivery when PIP and PEEP exceed 40 cmH₂O and 20 cmH₂O, respectively.

The severity of lung atelectasis in some of the horses in our study (F-shunt up to 69%) might have prevented the CPAP-M from recruiting the lung extensively. Indeed, because of great variation in time constants between lung regions, CPAP-M might result in over-inflation of functional areas rather than recruitment of collapsed alveoli (Soni & Williams 2008). Moreover, our study relied on the overall lung compliance, which does not give any insight into how distinct lung regions respond to the CPAP-M. Nonetheless, the improvement in C_{dyn} and the absence of change in F-shunt and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio might actually suggest over-distension of previously opened alveoli and at least partial failure in recruiting atelectatic areas. Indeed, effective recruitment should have improved ventilation-to-perfusion ratio and, consequently, reduced F-shunt and increased $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio.

The exact mechanism underlying the potential benefit of inhaled salbutamol in treating hypoxaemia in anaesthetized horses remains elusive. Robertson & Bailey (2002) showed that salbutamol nebulized at a dose of 0.002 mg kg⁻¹ administered to hypoxaemic horses almost doubled PaO_2 . PaO_2 may have increased as a result of bronchodilation and/or increased CO. Patschova et al. (2010) studied the effect of inhaled salbutamol (0.002 mg kg⁻¹). They observed an increase in CO and oxygen delivery, without a change in lung ventilation, C_{dyn} , or in the amount of pulmonary shunt. Arroyo et al. (2016) studied the effect of aerosolized salbutamol in

Table 2 Haemodynamic variables and dobutamine requirements (mean \pm standard deviation) obtained from the three recordings before and after the first attempt to improve oxygenation. The first attempt to improve oxygenation consisted of either the inhalation of salbutamol ($n = 28$) or the application of a single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre ($n = 34$). All the horses were included, independent of the effect of this first intervention on their arterial partial pressure of oxygen. The three closest measurements before the intervention were recorded within 5, 10 and 15 minutes preceding the intervention. The three closest measurements after the intervention were recorded within 5, 10 and 15 minutes following the intervention. DAP, diastolic arterial pressure (in mmHg); HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure (in mmHg); SAP, systolic arterial pressure (in mmHg)

| | Salbutamol | | Continuous positive airway pressure-manoeuvre | |
|---|---------------|---------------|---|---------------|
| | Before | After | Before | After |
| HR (beats minute $^{-1}$) | 48 \pm 16 | 50 \pm 15 | 41 \pm 10 | 43 \pm 13 |
| DAP (mmHg) | 68 \pm 19 | 70 \pm 15 | 66 \pm 18 | 74 \pm 15 |
| MAP (mmHg) | 81 \pm 17 | 84 \pm 14 | 82 \pm 20 | 89 \pm 17 |
| SAP (mmHg) | 99 \pm 18 | 103 \pm 17 | 102 \pm 20 | 110 \pm 22 |
| Dobutamine ($\mu\text{g kg}^{-1}$ minute $^{-1}$) | 1.0 \pm 0.6 | 0.7 \pm 0.6 | 0.6 \pm 0.7 | 0.6 \pm 0.7 |

standing horses with recurrent airway obstruction and observed an increase in C_{dyn} . To the best of the authors' knowledge, this is the first study to demonstrate the benefit of inhaled salbutamol on both C_{dyn} (manually calculated, for one breath per measurement period) and indicators of oxygenation (PaO_2 , F-shunt) in anaesthetized horses. Treatment failure might be attributed to individual differences in β_2 -adrenergic receptors distribution (Törneke 1999).

Pulmonary shunt is mainly responsible for impairment of oxygenation during equine anaesthesia, and this was probably the case in the present study given that F-shunt largely exceeded the expected value of 33% in some horses (Nyman & Hedenstierna 1989; Nyman et al. 1990). F-shunt is a content-based index that is proven to be a better estimate of venous admixture compared with tension-based indices ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and PaO_2) (Wandrup 1995; Araos et al. 2012; Briganti et al. 2015). The improvement in F-shunt, but not in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, probably demonstrates the efficacy of inhaled salbutamol in reducing venous admixture.

Neither salbutamol nor CPAP-M had any clinically relevant effects on haemodynamic variables or dobutamine requirement. Although a very transient decrease in arterial blood pressure was observed in most horses submitted to CPAP-M, it resolved as soon as VCV was resumed and did not prompt any intervention. Whereas Patschova et al. (2010) proposed that salbutamol increased HR and, consequently, CO, no clinically relevant change in HR was observed in our study.

Despite the absence of an association between initial PaO_2 and body mass, body conformation type might have played a role in the development of low PaO_2 values. Indeed, horses included in the study mostly belonged to the warmblood body type which exhibits the less favourable morphometric characteristics in terms of maintaining oxygenation (Mansel & Clutton 2008). However, warmblood horses are also the most heavily represented in our overall caseload. Nonetheless,

body conformation did not appear to affect treatment response. No body type was over-represented among horses that did not respond to either intervention or the combination when compared to their distribution in the general study population.

The time interval between treatment administration and blood gas measurement was initially set at 5 minutes, as it is equal to the onset and time-to-peak effect of salbutamol (Derksen et al. 1999). Nevertheless, the actual time interval ranged between 5 and 10 minutes. As the effects of salbutamol should be maximal at 10 minutes and last for 30 minutes to 3 hours (Derksen et al. 1999), this small delay should not have affected our results. However, blood gas measurement was only repeated once after treatment, which might preclude us from concluding the longer-term effects.

In addition to the outcome variables, the study revealed several correlations between ventilatory variables, oxygenation and time from induction. However, this study was not specifically designed to look at these variables, which precludes us from drawing any conclusion from these observations.

This study has several limitations. First, although initial ventilator settings were standardized, the clinician was allowed to adjust them to best fit the needs of the animal. Furthermore, several anaesthetists participated in the study. Although recommendations were given to adjust f_R , inspiratory-to-expiratory time ratio and V_t , other variables were left at the discretion of the anaesthetist, which might have affected our results. Second, C_{dyn} relies on PIP, which was measured in the presence of gas flow (no end-inspiratory hold) and is therefore dependent on the resistive components of the respiratory system and, consequently, subject to variation. Mean PIP values obtained over several breaths should have been used. However, as VCV was applied, lung conditions are expected to be stable between breaths and C_{dyn} calculated over one breath is an acceptable alternative. Future studies should specifically compare the effect of salbutamol and CPAP-M on C_{dyn} . Third,

different co-oximeters were used without confirming their accuracy prior to the study. This may have influenced the measurement of PaO_2 . Nonetheless, each horse was analysed with the same co-oximeter. Fourth, block randomization should have been used to ensure that an equal number of horses were assigned to each treatment option. Finally, this study is underpowered. Indeed, the actual power, calculated using $\alpha = 0.05$ and a total sample size of 62 horses, was 50%. The minimum sample size required to obtain an 80% chance (at $\alpha = 0.05$) of detecting a non-zero difference for PaO_2 between groups, based on the standard errors obtained from our actual sample, should be 98 horses. A larger sample size should be used in the future. Nevertheless, this study found a significant difference for F-shunt, which is more relevant than PaO_2 alone in terms of venous admixture. Further investigations combining interventions to improve oxygenation in hypoxic anaesthetized horses are warranted.

Conclusions

This study showed that inhaled salbutamol and CPAP-M had comparable success rates in improving oxygenation and C_{dyn} when administered to horses with $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) at any time during general anaesthesia for laparotomy. Moreover, salbutamol, but not CPAP-M, significantly decreased F-shunt. Whereas nebulizing salbutamol after unsuccessful CPAP-M only provided a very marginal benefit in terms of oxygenation, performing a CPAP-M after salbutamol was effective in two thirds of the refractory cases.

Acknowledgements

JDupont obtained a fellowship from F.R.S.-FNRS Fund for Scientific Research (Veterinary MD, PhD Student Fellowship-VETE-CCD-grant number 34991014).

Authors' contributions

JDupont: study design and execution, data analysis and manuscript writing. AG and AS: study execution. JDetilleux: statistical analyses and manuscript review. CS: study design, study execution and manuscript review. DS: study design and manuscript review.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- Araos JD, Larenza MP, Boston RC et al. (2012) Use of the oxygen content-based index, F_{shunt} , as an indicator of pulmonary venous admixture at various inspired oxygen fractions in anaesthetized sheep. *Am J Vet Res* 73, 2013–2020.
- Araos J, Lacitignola L, Stripoli T et al. (2019) Effects of positive end-expiratory pressure alone or an open-lung approach of recruited lung volumes and respiratory mechanics of mechanically ventilated horses. *Vet Anaesth Analg* 46, 780–788.
- Arroyo MG, Couëtill LL, Nogradi N et al. (2016) Efficacy of inhaled levalbuterol compared to albuterol in horses with recurrent airway obstruction. *J Vet Intern Med* 30, 1333–1337.
- Auckburally A, Nyman G (2017) Review of hypoxemia in anaesthetised horses: predisposing factors, consequences and management. *Vet Anaesth Analg* 44, 397–408.
- Benator SR, Hewlett AM, Nunn JF (1973) The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy. *Br J Anaesth* 45, 711–718.
- Briganti A, Portela DA, Grasso S et al. (2015) Accuracy of different oxygenation indices in estimating intrapulmonary shunting at increasing rates of dobutamine in horses under general anaesthesia. *Vet J* 204, 351–356.
- Bringewatt T, Hopster K, Kästner SBR et al. (2010) Influence of modified open lung concept ventilation on the cardiovascular and pulmonary function of horses during total intravenous anaesthesia. *Vet Rec* 167, 1002–1006.
- Casoni D, Spadavecchia C, Adami C (2014) Cardiovascular changes after administration of aerosolized salbutamol in horses: five cases. *Acta Vet Scand* 56, 49.
- Derkzen FJ, Olszewski MA, Robinson NE et al. (1999) Aerosolized albuterol sulfate used as a bronchodilator in horses with recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res* 60, 689–693.
- Hopster K, Kästner S, Rohn K, Ohnesorge B (2011) Intermittent positive pressure ventilation with constant positive end-expiratory pressure and alveolar recruitment manoeuvre during inhalation anaesthesia in horses undergoing surgery for colic, and its influence on the early recovery period. *Vet Anaesth Analg* 38, 169–177.
- Hopster K, Wogatzki A, Geburek F et al. (2016a) Effects of positive end-expiratory pressure titration on intestinal oxygenation and perfusion in isoflurane anaesthetised horses. *Equine Vet J* 49, 250–256.
- Hopster K, Jacobson B, Hopster-Iversen C et al. (2016b) Histopathological changes in mRNA expression in lungs of horses after inhalation anaesthesia with different ventilation strategies. *Res Vet Sci* 107, 8–15.
- Hopster K, Rohn K, Ohnesorge B, Kästner SB (2017) Controlled mechanical ventilation with constant positive end-expiratory pressure and alveolar recruitment manoeuvres during anaesthesia in laterally or dorsally recumbent horses. *Vet Anaesth Analg* 44, 121–126.
- Lachmann B (1992) Open up the lung and keep the lung open. *Intens Care Med* 18, 319–321.
- Mansel JC, Clutton RE (2008) The influence of body mass and thoracic dimensions on arterial oxygenation in anaesthetized horses and ponies. *Vet Anaesth Analg* 35, 392–399.
- Moens Y, Schramel JP, Tusman G et al. (2014) Variety of non-invasive continuous monitoring methodologies including electrical impedance tomography provides novel insights into the physiology of lung collapse and recruitment – case report of an anaesthetized horse. *Vet Anaesth Analg* 41, 196–204.

- Nyman G, Hedenstierna G (1989) Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetised horse. *Equine Vet J* 21, 274–281.
- Nyman G, Funkquist B, Kvart C et al. (1990) Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetised horse. *Equine Vet J* 22, 317–324.
- Patschova M, Kabes R, Krisova S (2010) The effect of inhalation salbutamol administration on systemic and pulmonary hemodynamic, pulmonary mechanics and oxygen balance during general anaesthesia in the horse. *Vet Med (Praha)* 9, 445–456.
- Robertson SA, Bailey JE (2002) Aerosolized salbutamol (albuterol) improves PaO₂ in hypoxaemic anaesthetized horses – a prospective clinical trial in 81 horses. *Vet Anaesth Analg* 29, 212–218.
- Santos M, Ibancovichi JA, Lopez-Sanroman FJ, Tendillo FJ (2013) Effects of single hyperinflation using a sustained high pressure manoeuvre during inhalation anaesthesia in horses. *Vet J* 197, 892–895.
- Soni N, Williams P (2008) Positive pressure ventilation: what is the real cost? *Br J Anaesth* 101, 446–457.
- Törneke K (1999) β -adrenoceptors in equine trachea and heart. *Vet Res Commun* 23, 41–51.
- Wandrup JH (1995) Quantifying pulmonary oxygen transfer deficits in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 107, 37–44.
- Wettstein D, Moens Y, Jaegglin-Schmucker N et al. (2006) Effects of an alveolar recruitment maneuver on cardiovascular and respiratory parameters during total intravenous anesthesia in ponies. *Am J Vet Res* 67, 152–159.

Received 19 November 2020; accepted 19 June 2021.

Available online 21 October 2021

Section expérimentale

Etude 2 :

Retrospective study of the changes in dynamic compliance and ventilation/perfusion mismatch following salbutamol inhalation in hypoxaemic mechanically ventilated anaesthetized horses

Préambule

Une seule publication suggère que l'efficacité du salbutamol à améliorer la PaO_2 reposerait davantage sur sa capacité à altérer la mécanique respiratoire que l'hémodynamique. Néanmoins, ni la mesure du CO, ni la spirométrie, ni même le calcul des indices d'inadéquations \dot{V}/\dot{Q} ne font partie du monitoring utilisé. En outre, cette étude n'inclut malheureusement pas de groupe contrôle. L'hypothèse avancée ne semble donc pas être étayée par suffisamment de preuves mais relève davantage d'une supposition émise par les auteurs. (Robertson & Bailey, 2002). Les résultats de la première étude de ces travaux de recherche attestent donc, pour la première fois, que le salbutamol altère la C_{dyn} , et donc la mécanique respiratoire, sans modifier les paramètres hémodynamiques simples. De plus, ils confirment l'aptitude du salbutamol à diminuer le shunt intra-pulmonaire (Patschova, Kabes, Krisova, 2010).

Cette deuxième étude rétrospective a pour but de déterminer les changements responsables de l'augmentation de la PaO_2 à la suite de l'administration de salbutamol chez des chevaux dont l'oxygénation est perturbée au cours de l'anesthésie. Pour ce faire, les individus seront divisés entre ceux qui répondent positivement à l'inhalation de salbutamol en augmentant leur oxygénation et ceux qui y répondent négativement et dont l'oxygénation demeure inaltérée par le traitement. La C_{dyn} , les indices d'inadéquations \dot{V}/\dot{Q} et des paramètres hémodynamiques simples seront comparés entre les deux groupes. En outre, cette étude vise à prédire la probabilité qu'un sujet réponde favorablement à l'administration de salbutamol. A cette fin, les données démographiques ainsi que les paramètres cliniques précédant l'inhalation de salbutamol seront comparés entre les deux groupes.

Section expérimentale

Etude 2 :

Retrospective study of the changes in dynamic compliance and ventilation/perfusion mismatch following salbutamol inhalation in hypoxaemic mechanically ventilated anaesthetized horses

Veterinary Anaesthesia

and Analgesia 51:465-474

Julien Dupont, Bienvenida Roman Dura, Alexandra Salciccia, Serteyn Didier & Charlotte Sandersen

RESEARCH PAPER

Retrospective study of the changes in dynamic compliance and ventilation/perfusion mismatch following salbutamol inhalation in hypoxaemic mechanically ventilated anaesthetized horses

Julien Dupont, Bienvenida Roman Dura, Alexandra Salciccia, Didier Serteyn & Charlotte Sandersen

Department of Clinical Sciences, Anesthesiology and Equine Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liege, Liège, Belgium

Correspondence: Julien Dupont, Department of Clinical Sciences, Anesthesiology and Equine Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liege, Quartier Vallée 2, Avenue de Cureghem 5, Bâtiment B41, Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgium. E-mail: julien.dupont@ulg.ac.be

Abstract

Objective To study the changes in dynamic compliance (C_{dyn}), ventilation/perfusion (\dot{V}/\dot{Q}) mismatch and haemodynamic variables in hypoxaemic anaesthetized horses whose PaO_2 increased following salbutamol inhalation.

Study design Retrospective, clinical, cohort study.

Animals A group of 73 client-owned horses treated with salbutamol when $PaO_2 < 100$ mmHg (13.3 kPa) during anaesthesia.

Methods Horses were divided into two groups: responders (R), where PaO_2 after salbutamol ≥ 1.2 Pa O_2 before treatment (i.e. $\geq 20\%$ increase), and non-responders (NR), where PaO_2 after salbutamol < 1.2 Pa O_2 before treatment. Demographic data and intraoperative variables before treatment were compared between R and NR. C_{dyn} , arterial to end-tidal carbon dioxide difference [$P(a-E)CO_2$], estimated ratio of dead space to tidal volume (est. V_D/V_T), estimated shunt fraction (F-shunt), heart rate, systolic, mean and diastolic arterial pressure and dobutamine requirements were compared before and after treatment within R and NR. For each variable, the difference (Δ) between values pre- and posttreatment was calculated and compared between groups R and NR. Numerical data were compared using univariate or bivariate analysis and categorical data were compared using chi-square test; $p < 0.05$.

Results Of the 73 horses 50 were classified as R while 23 horses were classified as NR. There was no statistical difference between R and NR for demographic data or initial intraoperative variables except for body weight [R: 531 (170–715) kg, NR: 540 (420–914) kg]. While salbutamol did not alter C_{dyn} in either group, it significantly decreased $P(a-E)CO_2$, est. V_D/V_T and F-shunt in R only. $\Delta P(a-E)CO_2$,

est. V_D/V_T and ΔF -shunt were significantly greater in R (-17.8% , -19.0% and -24.1% , respectively) than in NR (11.5% , 6.6% and -0.3% , respectively).

Conclusions and clinical relevance In hypoxaemic anaesthetized horses responding to inhaled salbutamol by a ≥ 1.2 increase in PaO_2 no change in C_{dyn} was detected, but indicators of \dot{V}/\dot{Q} mismatch improved.

Keywords dynamic compliance, horse, hypoxaemia, salbutamol, venous admixture, ventilation/perfusion mismatch.

Introduction

General anaesthesia is associated with the rapid development of lung atelectasis and pulmonary shunt in horses (Nyman & Hedenstierna 1989; Nyman et al. 1990). Hypoxaemia has been a long-standing problem in equine anaesthesia, but no consensus exists regarding the best treatment option (Auckburally & Nyman 2017).

Increasing the inspired oxygen fraction (FIO_2) has a limited efficacy given that pulmonary shunt is mainly responsible for impairment of oxygenation (Benator et al. 1973). The open lung concept, which aims to open the alveoli and keep them open, has been promisingly implemented in equine mechanical ventilation using stepwise alveolar recruitment manoeuvres (ARM) (Levionnois et al. 2006; Wettstein et al. 2006; Ambrósio et al. 2013; Hopster et al. 2016; Ambrisko et al. 2017; Andrade et al. 2019; Andrade et al. 2022).

Inhaled salbutamol (albuterol) ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) has most commonly been used with satisfactory results in anaesthetized horses (Robertson & Bailey 2002; Patschova et al. 2010; Casoni et al. 2014; Clark-Price et al. 2022; Dupont et al. 2022).

The exact mechanism of action remains elusive, but it has been hypothesized that salbutamol can increase arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) by affecting respiratory mechanics and/or haemodynamics. β_2 -Adrenergic agonists have well-known bronchodilatory properties, and as such, salbutamol has been reported to improve dynamic compliance (C_{dyn}) (Robertson & Bailey 2002; Dupont et al. 2022). In addition, the positive effect of salbutamol on oxygenation has been attributed to an increase in cardiac output (CO) and lung perfusion, and therefore a favourable impact on ventilation/perfusion (\dot{V}/\dot{Q}) mismatch (Patschova et al. 2010; Clark-Price et al. 2022).

The present study explored the underlying changes in respiratory mechanics and haemodynamics in hypoxaemic horses whose PaO_2 increased following salbutamol inhalation. Moreover, the potential impact of demographic data and intraoperative variables on the response to salbutamol was investigated. We hypothesized that aerosolized salbutamol would affect C_{dyn} , \dot{V}/\dot{Q} mismatch or both in horses that responded positively.

Materials and methods

All the anaesthetic records of horses anaesthetized at the Equine Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Liege between March 2014 and October 2020 were reviewed. By signing the admission form, owners gave written informed consent for the collection of data from their horses and its publication in an anonymized format.

Data recorded included demographic data; preanaesthetic assessment and blood work; concurrent diseases and medication; American Society of Anesthesiologists (ASA) status; procedure performed; identity of the anaesthetist and surgeon; duration of anaesthesia and surgery; details about intubation and vascular accesses; drugs, fluids and gases administered; recency and details about recovery and postoperative care. Continuous intraoperative monitoring consisted of invasive arterial blood pressure, pulse oximetry, electrocardiogram, capnography, inspired and expired percentages of oxygen and isoflurane, airway pressure and flow-volume loops (Solomon; Vetronics, UK). For invasive arterial blood pressure measurement, the transducer was zeroed to atmospheric pressure at the level of the shoulder joint in dorsal recency, and at the level of the sternum in lateral recency. Intraoperative variables [peripheral oxygen saturation, heart rate (HR), systolic, mean and diastolic arterial pressure (SAP, MAP and DAP, respectively), end-tidal partial pressure of carbon dioxide

(PECO_2), respiratory rate (f_R), tidal volume (VT), peak inspiratory pressure (PIP), positive end-expiratory pressure (PEEP), pulse quality, mucous membrane colour, capillary refill time, ocular reflexes, body temperature] were manually recorded every 5 minutes. Intraoperative arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), PaO_2 , pH, packed cell volume, plasma electrolytes, arterial saturation of haemoglobin and total haemoglobin were measured with co-oximetry (Cobas b 123, Roche, Belgium; GEM 5000; Werfen, Belgium; GEM 3500; Werfen). Arterial blood was collected on calcium-balanced heparin lithium (Monovette 2 mL; Sarstedt, Germany) through the arterial catheter, after discarding 1 mL of blood. Air bubbles were quickly removed, the sample was gently mixed by rolling the syringe between palms, and the analysis was performed within 5 minutes after sampling. Different co-oximeters were used for reasons unrelated to their performances (contractual obligation). Samples from the same horse were consistently analysed with the same co-oximeter.

Cases that met the following criteria were included: 1) 6 months of age or greater; 2) body weight (BW) >100 kg; 3) to be mechanically ventilated within 10 minutes of anaesthetic induction and 4) to be treated with salbutamol when $\text{PaO}_2 <100$ mmHg (13.3 kPa) at any time during the anaesthetic period. Horses that received an ARM before salbutamol administration were treated with atropine, norepinephrine or an infusion of an α_2 -adrenoceptor agonist before salbutamol administration or before a blood gas measurement following salbutamol administration were excluded from analysis.

Every time arterial blood gas measurement was performed, and whenever all the required data were available, C_{dyn} relative to BW [$C_{\text{dyn}}(\text{BW})$], the estimated ratio of dead space to tidal volume (est. V_D/V_T) and estimated shunt fraction (F-shunt) were manually calculated from variables obtained over a single breath, using the following formulae:

$$C_{\text{dyn}}(\text{BW}) = \frac{[VT/(PIP - PEEP)]}{BW} \quad (\text{Dupont et al. 2022})$$

where BW, body weight (kg); $C_{\text{dyn}}(\text{BW})$, dynamic compliance relative to BW (mL $\text{cmH}_2\text{O}^{-1}$ kg^{-1}); PEEP, positive end-expiratory pressure (cmH_2O); PIP, peak inspiratory pressure (cmH_2O); VT, tidal volume (mL).

$$\text{st. } V_D / V_T = (PaCO_2 - PE' CO_2) / PaCO_2 \quad (\text{Mosing et al. 2018})$$

where PaCO_2 , arterial partial pressure of carbon dioxide (mmHg); PECO_2 , end-tidal partial pressure of carbon dioxide (mmHg); est. V_D/V_T , estimated ratio of dead space to tidal volume.

$$F - \text{shunt} = \frac{1.36 * Hba * (1 - SaO_2) + 0.0031 * (PAO_2 - PaO_2)}{[1.36 * Hba * (1 - SaO_2) + 0.0031 * (PAO_2 - PaO_2)] + 3.5} * 100 \quad (\text{Araos et al. 2012})$$

where F-shunt, estimated shunt fraction (%); Hba, arterial haemoglobin concentration (g dL^{-1}); PAO₂, alveolar partial pressure of oxygen (mmHg) and PaO₂, arterial partial pressure of oxygen (mmHg); SaO₂, arterial haemoglobin oxygen saturation (%).

Statistical analysis

All analyses were performed using MedCalc for Windows, version 20.027 (MedCalc Software, Belgium). Variables were summarized as frequency for categorical variables; the mean \pm standard deviation (SD) for continuous, normally distributed variables; or the median (range) for skewed data. Horses were divided between responders (R), where PaO₂ after nebulizing salbutamol ≥ 1.2 PaO₂ before treatment (i.e. $\geq 20\%$ increase), and non-responders (NR), where PaO₂ after nebulizing salbutamol < 1.2 PaO₂ before treatment.

First, ASA status, type of surgical procedure (colic or caesarean section surgeries *versus* all the other procedures), recumbency, sex, body conformation, BW, age, time from induction to the first arterial blood gas measurement that revealed PaO₂ < 100 mmHg (13.3 kPa), intraoperative variables (f_R , VT, PIP, PEEP, HR, SAP, MAP, DAP, PaO₂), C_{dyn}(BW), arterial to end-tidal carbon dioxide difference [P(a-E)CO₂], est.V_D/V_T, F-shunt and dobutamine requirements were compared between R and NR to determine whether they were equal before salbutamol administration.

Next, the effect of aerosolized salbutamol on C_{dyn}(BW) was evaluated by comparing C_{dyn}(BW) before and after treatment within R and NR. The difference between C_{dyn}(BW) after and C_{dyn}(BW) before ($[\Delta C_{dyn}(\text{BW})]$) was calculated. $\Delta C_{dyn}(\text{BW})$ were compared between R and NR.

Then, the same analyses were repeated for P(a-E)CO₂, est.V_D/V_T, F-shunt, HR, SAP, MAP, DAP and infusion rates of dobutamine.

Finally, the distribution of boli and infusions of anaesthetics administered on top of isoflurane during maintenance was compared between R and NR.

The normality of data distribution was evaluated using Shapiro-Wilk test. Chi-square test was used to compare categorical data. Skewed independent data were compared using Mann-Whitney U test. For normally distributed independent data, homogeneity of variance was tested using Fisher's F-test and data were subsequently compared using Student's t-test or Welch test as appropriate. Skewed dependent data were compared using Wilcoxon signed-rank test. Normally distributed dependent data were compared using paired Student's t-test; p-values of < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Study population

A total of 102 horses treated with salbutamol during general anaesthesia were identified, 73 animals met the inclusion criteria, while 29 cases were excluded. Of the 73 horses included in the study, 34 horses underwent elective procedures (10 ASA I, 21 ASA II and three ASA III) and 39 horses were anaesthetized for emergency procedures (one ASA II E, 11 ASA III E, 20 ASA IV E and seven ASA V E). Details of the procedures are shown in Fig. 1. Recumbency, sex and body conformation type (Mansel & Clutton 2008) are presented in Table 1. Their median (range) BW was 536 (170–914) kg and their mean \pm SD age was 149 \pm 81 months.

Anaesthetic management

Premedication consisted of a combination of acepromazine [administered intramuscularly (IM) (0.1 mg kg⁻¹) or intravenously (IV) (0.05 mg kg⁻¹); Placivet; Kela, Belgium] and xylazine (0.6 mg kg⁻¹ IV; Proxylaz; Prodivet Pharmaceuticals, Belgium), except for horses anaesthetized for colic and caesarean section surgeries that only received xylazine (0.4–0.6 mg kg⁻¹ IV). Flunixin meglumine (1.1 mg kg⁻¹ IV; Emdoflunoxin; Emdoka, Belgium) was administered before each procedure, except for orthopaedic cases that received phenylbutazone (2.2 mg kg⁻¹ IV; Fenybutazon; VMD, Belgium). Anaesthesia was induced with midazolam (0.06 mg kg⁻¹ IV; Midazolam Mylan; Mylan, Belgium) and ketamine (2.2 mg kg⁻¹ IV; Ketamidor; Ecuphar, Belgium). Maintenance of anaesthesia consisted of isoflurane (IsoFlo; Zoetis, Belgium) delivered either in 100% oxygen or in a mixture of oxygen and medical air (FIO₂ 38%–97%). Apart from isoflurane, ketamine boli (0.14–0.89 mg kg⁻¹ IV) were administered in 40 horses, xylazine boli (0.06–0.38 mg kg⁻¹ IV) in 32 horses, morphine (Morphine HCl Sterop; Sterop, Belgium) boli (0.09–0.15 mg kg⁻¹ IV) in 17 horses, midazolam boli (0.03–0.04 mg kg⁻¹ IV) in two horses, detomidine (Domidine; Dechra, Netherlands) boli (3.5–6.2 µg kg⁻¹ IV) in two horses, lidocaine (Xylocaine; AstraZeneca, Belgium) boli (0.76–1.3 mg kg⁻¹ IV) in two horses, ketamine infusions (0.6–1 mg kg⁻¹ hour⁻¹ IV) in 15 horses, midazolam infusions (0.02 mg kg⁻¹ hour⁻¹ IV) in 13 horses and lidocaine infusions (2.8–3 mg kg⁻¹ hour⁻¹ IV) in two horses (Table 2). The distribution of boli and infusions administered on top of isoflurane during maintenance was similar between R and NR. Lactated Ringer's solution was infused (5–20 mL kg⁻¹ hour⁻¹) and hypotension was treated with dobutamine (Dobutrexmylan; Mylan) (0.1–2 µg kg⁻¹ minute⁻¹) to maintain MAP > 60 mmHg.

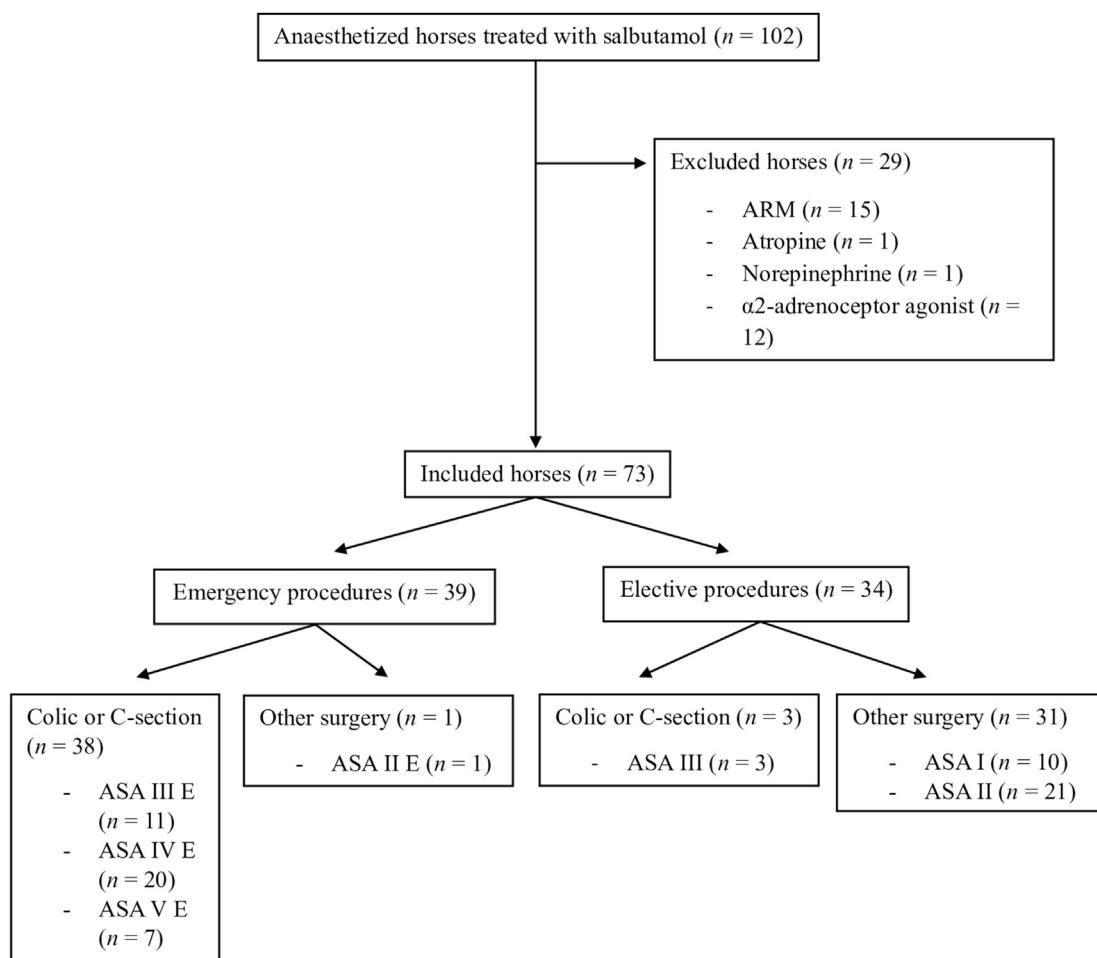


Figure 1 Flow diagram illustrating the recruitment of the 73 horses included in the study, their American Society of Anesthesiologists (ASA) status and the type of surgical procedure. ARM, alveolar recruitment manoeuvre; C-section, caesarean section.

Volume-controlled ventilation (VCV) was provided from the beginning of anaesthesia (Tafonius; Vetronics). Ventilator settings (f_R , VT, PEEP, inspiratory-to-expiratory time ratio) were adjusted to best match each horse's needs.

Salbutamol (Salbutamol; Sandoz, Belgium) was supplied in a metered-dose inhaler. It was administered through a specifically designed pore in the Y-piece of the breathing system, close to the endotracheal tube. Each depression of the nozzle through the pore at the onset of inspiration delivered 0.1 mg of active substance to the animal. A dose of $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ was administered to the horses rounded to the nearest 50 kg.

Initial variables

The time from induction of general anaesthesia to the first arterial blood gas measurement that revealed $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) was 40 (8–192) minutes. Ventilatory and

haemodynamic variables immediately prior to this initial arterial blood gas measurement were as follows: f_R 8 (6–16) breaths minute $^{-1}$, VT 10.1 (7.4–16.0) mL kg $^{-1}$, PIP 24 (12–55) cmH $_2$ O, PEEP 0 (0–11) cmH $_2$ O, $C_{dyn(BW)}$ 0.44 (0.17–1.02) mL cmH $_2$ O $^{-1}$ kg $^{-1}$, FIO_2 77 (38–97)%, HR 42 (20–98) beats minute $^{-1}$, SAP 101 ± 22 mmHg, MAP 78 ± 19 mmHg, DAP 65 ± 19 mmHg and dobutamine requirements $0.2 (0–2.0) \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$. Initial blood gas revealed PaO_2 71 ± 15 mmHg and allowed for calculation of F-shunt $41 \pm 10\%$, $P(\text{a-E})\text{CO}_2$ 14 (−3 to 47) mmHg and est. V_D/V_T 0.26 ± 0.10 .

Treatment success

A total of 50 horses were classified as R while 23 horses were classified as NR. Demographic data and initial intraoperative variables were not statistically different between R and NR

Table 1 Recumbency, sex and body conformation type of the 73 horses included in the study.

| | Emergency procedures | | Elective procedures | |
|--------------------------|----------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | Colic or C-section | Other surgery | Colic or C-section | Other surgery |
| Recumbency | | | | |
| - Dorsal | 38 | 1 | 3 | 22 |
| - Left lateral | 0 | 0 | 0 | 5 |
| - Right lateral | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Sex | | | | |
| - Stallions | 6 | 0 | 0 | 14 |
| - Geldings | 15 | 0 | 1 | 10 |
| - Mares | 17 | 1 | 2 | 7 |
| Body conformation | | | | |
| - Warmblood | 15 | 0 | 3 | 11 |
| - Thoroughbred | 1 | 0 | 0 | 0 |
| - Draft | 3 | 0 | 0 | 4 |
| - Pony | 3 | 0 | 0 | 2 |
| - Miscellaneous | 16 | 1 | 0 | 14 |

C, caesarean.

Table 2 Distribution of boli and infusions of drugs administered to 73 horses during anaesthesia maintained with isoflurane in oxygen; no significant differences were observed between groups. Salbutamol was administered to all horses during anaesthesia and 50 horses were responders (R) and 23 were non-responders (NR) based on an increase in PaO_2 of 20%.

| | R (n = 50) | NR (n = 23) |
|--------------------|------------|-------------|
| Ketamine bolus | 29 | 11 |
| Xylazine bolus | 22 | 10 |
| Morphine bolus | 11 | 6 |
| Midazolam bolus | 2 | 0 |
| Detomidine bolus | 1 | 1 |
| Lidocaine bolus | 2 | 0 |
| Ketamine infusion | 11 | 4 |
| Midazolam infusion | 9 | 4 |
| Lidocaine infusion | 2 | 0 |

before salbutamol administration except for body weight [R: 531 (170–715) kg, NR: 540 (420–914) kg] ($p = 0.0453$) ([Tables 3 and 4](#)).

Effect of salbutamol inhalation

Aerosolized salbutamol did not significantly affect $C_{\text{dyn}}(\text{BW})$ in R ($p = 0.6481$) or in NR horses ($p = 0.7406$) ([Fig. 2a & Table 3](#)). In addition, $\Delta C_{\text{dyn}}(\text{BW})$ was not significantly different in R than in NR.

Nebulized salbutamol significantly altered $P(\text{a-E})\text{CO}_2$ ($p = 0.0034$), $\text{est.V}_D/\text{V}_T$ ($p = 0.0005$) and F-shunt ($p < 0.0001$) in R only ([Fig. 2b-d & Table 3](#)). $\Delta P(\text{a-E})\text{CO}_2$ was significantly larger in R (difference of -17.8%) than in NR (difference of

11.5%) ($p = 0.0142$). Furthermore, $\Delta V_D/V_T$ was significantly larger in R (difference of -19.0%) than in NR (difference of 6.6%) ($p = 0.0182$). Moreover, $\Delta F\text{-shunt}$ was significantly larger in R (difference of -24.1%) than in NR (difference of -0.3%) ($p < 0.0001$).

Inhaled salbutamol did not significantly affect HR, SAP or dobutamine requirements in either group. MAP significantly increased in R (difference of 10.4%) only ($p = 0.0227$) while DAP significantly increased in both R (difference of 12.4%) ($p = 0.0177$) and NR (difference of 12.1%) ($p = 0.0359$) ([Table 3](#)). However, there was no significant difference in ΔHR , ΔSAP , ΔMAP , ΔDAP or $\Delta \text{dobutamine}$ between groups R and NR.

Discussion

This study showed that salbutamol was successful in increasing PaO_2 by at least 20% (PaO_2 after treatment $\geq 1.2 \text{ PaO}_2$ before treatment) in 68% (50/73) of the horses with $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) at any time during the anaesthetic period. Out of these, $P(\text{a-E})\text{CO}_2$, $\text{est.V}_D/\text{V}_T$ and F-shunt decreased while $C_{\text{dyn}}(\text{BW})$ remained unchanged.

Pulmonary shunt is mainly responsible for impaired oxygenation during equine anaesthesia, and this was probably the case in the present study as F-shunt was $41\% \pm 10\%$, which exceeded the expected value of 19% and 33% for laterally and dorsally recumbent horses, respectively ([Nyman & Hedenstierna 1989](#); [Nyman et al. 1990](#)). F-shunt is a content-based index which is a better estimate of venous admixture than tension-based indices ([Wandrup 1995](#); [Araos et al. 2012](#); [Briganti et al. 2015](#)). The improvement of F-shunt following salbutamol administration in R only suggests its

Table 3 Physiological variables measured before and after salbutamol administration to 73 horses, 50 responders (R) and 23 non-responders (NR). Data are shown as median (range) or mean \pm standard deviation.

| | R (n = 50) | | NR (n = 23) | |
|---|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Before | After | Before | After |
| f_R (breaths minute $^{-1}$) | 8 (6–16) | 8 (5–12) | 8 (6–12) | 8 (6–12) |
| VT (mL kg $^{-1}$) | 10.1 (7.4–16.0) | 10.4 (8.6–16.0) | 10 (8.5–13.8) | 10 (8.5–15.2) |
| PIP (cmH $_2$ O) | 24 (12–55) | 24 (14–57) | 24 (17–42) | 25 (19–41) |
| PEEP (cmH $_2$ O) | 0 (0–11) | 0 (0–9) | 0 (0–2) | 0 (0–3) |
| $C_{dyn}(BW)$ (mL cmH $_2$ O $^{-1}$ kg $^{-1}$) | 0.50 \pm 0.18 | 0.48 (0.18–1.43) | 0.44 \pm 0.13 | 0.43 \pm 0.10 |
| FIO $_2$ (%) | 81 (38–97) | 83 (63–97) | 75 \pm 9 | 74 \pm 10 |
| HR (beats minute $^{-1}$) | 43 (20–98) | 42 (25–127) | 42 (29–73) | 40 (29–73) |
| SAP (mmHg) | 100 \pm 23 | 105 (85–173) | 105 \pm 20 | 110 \pm 15 |
| MAP (mmHg) | 76 \pm 19 | 84 \pm 10 | 83 \pm 19 | 89 \pm 12 |
| DAP (mmHg) | 62 \pm 19 | 68 \pm 11 | 70 \pm 18 | 77 \pm 12 |
| Dobutamine requirements (μ g kg $^{-1}$ minute $^{-1}$) | 0.25 (0–1.2) | 0.4 (0–1.8) | 0 (0–2) | 0 (0–0.5) |
| PaO $_2$ (mmHg) | 71 \pm 16 | 117 (40–307) | 72 \pm 14 | 72 \pm 13 |
| PaO $_2$ (kPa) | 9.5 \pm 2.1 | 15.6 (5.3–40.9) | 9.6 \pm 1.9 | 9.6 \pm 1.7 |
| F-shunt (%) | 39 (26–86) | 29 (19–77) | 38 \pm 5 | 38 \pm 6 |
| P(a-E)CO $_2$ (mmHg) | 15 (1–47) | 12 (–1 to 47) | 13 \pm 6 | 14 \pm 4 |
| est.V $_D$ /V $_T$ | 0.27 \pm 0.10 | 0.22 \pm 0.10 | 0.24 \pm 0.11 | 0.26 \pm 0.07 |

$C_{dyn}(BW)$, dynamic compliance relative to body weight; DAP, diastolic arterial pressure; est.V $_D$ /V $_T$, estimated ratio of dead space to tidal volume; FIO $_2$, inspired oxygen fraction; f_R , respiratory rate; F-shunt, estimated shunt fraction; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; PaO $_2$, arterial partial pressure of oxygen; P(a-E)CO $_2$, arterial to end-tidal carbon dioxide difference; PEEP, positive end-expiratory pressure; PIP, peak inspiratory pressure; SAP, systolic arterial pressure; VT, tidal volume.

efficacy in improving oxygenation by reducing venous admixture, as already proposed by Dupont et al. (2022).

The rationale behind using both P(a-E)CO $_2$ and est.V $_D$ /V $_T$ to assess dead space in our study was the assumption that those indices do not encompass exactly the same components. Indeed, while P(a-E)CO $_2$ is supposed to approximate physiological Enghoff's dead space (VD Enghoff), est.V $_D$ /V $_T$ only estimates alveolar VD Enghoff. Comparing P(a-E)CO $_2$ and est.V $_D$ /V $_T$ might have highlighted changes in anatomical dead space secondary to bronchodilation caused by salbutamol (Derksen et al. 1999; Robertson & Bailey 2002; Dupont et al. 2022). est.V $_D$ /V $_T$ is obtained by substituting mixed-expired partial pressure of carbon dioxide (P \bar{E} CO $_2$) by PECO $_2$ in VD Enghoff's equation [(PaCO $_2$ – P \bar{E} CO $_2$)/PaCO $_2$]. Enghoff's approach is used as a surrogate of the true physiological dead space measurement proposed by Bohr (VD Bohr), replacing alveolar partial pressure of carbon dioxide (PACO $_2$) by PaCO $_2$ in Bohr's VD equation [(PACO $_2$ – P \bar{E} CO $_2$)/PACO $_2$]. By doing so, VD Enghoff integrates lung atelectasis and venous admixture, and, consequently, overestimates VD Bohr in the case of pulmonary perfusion abnormalities. Moreover, Mosing et al. (2018) showed that both P(a-E)CO $_2$ and est.V $_D$ /V $_T$ are closely associated with the alveolar part of Enghoff's VD and are therefore influenced by venous admixture and factors affecting lung perfusion, such as CO and pulmonary pressure. They concluded that neither P(a-E)CO $_2$ nor est.V $_D$ /V $_T$ should be regarded as indicators of VD Bohr, but rather as global indices of \dot{V}/\dot{Q} mismatch. In our study, the highest values for P(a-E)

CO $_2$ and est.V $_D$ /V $_T$ were observed in the horse with the highest value for F-shunt. In light of these results, the authors probably failed to assess dead space, and changes in P(a-E)CO $_2$ and est.V $_D$ /V $_T$ observed after salbutamol inhalation in R only are most likely the consequence of changes in F-shunt.

The β_2 -adrenergic agonists constitute the cornerstone of asthma and chronic obstructive pulmonary disease therapy in humans (Billington et al. 2017). Salbutamol is a relatively selective β_2 -adrenergic agonist (27 times more selective for β_2 subtype than for β_1 subtype) that has demonstrated potent bronchodilatory activity (Price & Clissold 1989; Billington et al. 2017). The β_2 -adrenergic receptor is the predominant subtype of β -adrenergic receptors present in the equine upper airway (Törneke et al. 1999) and aerosolized salbutamol has proven to effectively relieve bronchospasm in horses suffering from recurrent airway obstruction (Derksen et al. 1999).

In accordance with results published by Patschova et al. (2010), no change in C_{dyn} was observed after salbutamol aerosolization. This was in contrast with Dupont et al. (2022) who reported a significant change in C_{dyn} following salbutamol nebulization. Both studies used absolute C_{dyn} while we calculated $C_{dyn}(BW)$. Patschova et al. (2010) used a small number of experimental horses with similar BW while Dupont et al. (2022) included a larger number of horses with a wider range of BW. Because Olsson & Lindahl (1985) showed that C_{dyn} is directly proportional to BW, and because BW was significantly different between R and NR, the authors felt that it would be more appropriate to calculate $C_{dyn}(BW)$. The

Table 4 American Society of Anesthesiologists (ASA) status, type of surgical procedure, recumbency, sex, body conformation type, age, body weight and time from induction of anaesthesia of 73 horses, 50 responders (R) and 23 non-responders (NR), to inhaled salbutamol during isoflurane general anaesthesia. Data are shown as median (range) or mean \pm standard deviation.

| | R (n = 50) | NR (n = 23) |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| ASA status | | |
| - I | 8 | 2 |
| - II | 14 | 8 |
| - III | 10 | 4 |
| - IV | 12 | 8 |
| - V | 6 | 1 |
| - E | 26 | 13 |
| Surgical procedure | | |
| - Colic or C-section | 28 | 13 |
| - Other surgery | 22 | 10 |
| Recumbency | | |
| - Dorsal | 45 | 19 |
| - Left lateral | 4 | 1 |
| - Right lateral | 1 | 3 |
| Sex | | |
| - Stallions | 12 | 8 |
| - Geldings | 18 | 8 |
| - Mares | 20 | 7 |
| Body conformation | | |
| - Warmblood | 20 | 9 |
| - Thoroughbred | 0 | 1 |
| - Draft | 3 | 4 |
| - Pony | 3 | 2 |
| - Miscellaneous | 24 | 7 |
| Age (months) | 125 (18–346) | 160 \pm 75 |
| Time from induction (minutes) | 39 (8–192) | 52 \pm 22 |
| Body weight (kg) | 531 (170–715) | 540 (420–914) |

C, caesarean.

absence of any change in $C_{dyn}(BW)$ might have been as a result of the near maximal bronchodilation already achieved with isoflurane (Watney et al. 1987), making additional bronchial muscle relaxation from salbutamol unnoticeable. $C_{dyn}(BW)$ is influenced by body condition score and thoracic shape in dogs (Asorey et al. 2020; García-Sanz et al. 2020). Nevertheless, the retrospective nature of the study prevented the authors from evaluating the potential impact of these variables on the response to salbutamol.

Increasing BW represents a risk for developing severe hypoxaemia (Marchese et al. 2022). As the difference in BW between R and NR reached significance, heavier horses might be less likely to increase their PaO_2 after salbutamol nebulization based on these results.

Though the number of horses anaesthetized at our institution is approximately evenly divided between lateral and dorsal recumbency, most of the horses included in this study were positioned in dorsal recumbency. This observation is

inherently related to the inclusion criteria [i.e. $PaO_2 < 100$ mmHg (13.3 kPa)] as lower PaO_2 is a more frequent occurrence in horses anaesthetized in dorsal recumbency (Whitehair & Willits 1999).

Following systemic uptake, inhaled salbutamol has been shown to shift the autonomic nervous system balance towards sympathetic activation by acting on β -adrenergic receptors located extrabronchially, therefore causing an increase in CO (Cekici et al. 2009; Snyder et al. 2011). While the favourable impact of aerosolized salbutamol on oxygenation has been attributed to an increase in CO and pulmonary perfusion by some authors (Patschova et al. 2010; Clark-Price et al. 2022), no change in HR, in blood pressure or in dobutamine requirements were noticed in other studies (Robertson & Bailey 2002; Dupont et al. 2022). Although MAP and DAP increased after salbutamol administration in our study, the magnitude of change was similar between R and NR. Moreover, no change in HR, SAP or dobutamine requirements were observed. Yet, our sample size might have been too small to detect subtle changes in haemodynamic variables.

Large individual variations of the density of β_2 -adrenergic receptors exist both in the heart and in the airway among the equine population (Törneke et al. 1999), which may be responsible for treatment failure.

Treatment success has been arbitrarily defined and is not supported by scientific evidence, but rather based on clinical impression and experience. To the best of the authors' knowledge, there are very few studies that quantify the effectiveness of the treatment of hypoxaemia in terms of success rate. A recent study comparing salbutamol and continuous positive airway pressure (Dupont et al. 2022) recruited horses with $PaO_2 < 100$ mmHg (13.3 kPa) and considered the treatment as successful if $PaO_2 \geq 100$ mmHg (13.3 kPa). However, this was judged inappropriate by the authors because going from 99 (13.2) to 100 (13.3) mmHg (kPa) would have been rated as successful but going from 60 (8.0) to 72 (9.6) mmHg (kPa) (ratio of 1.2) would not. Moreover, classifying a horse with a $PaO_2 < 100$ mmHg (13.3 kPa) after treatment as an NR might have been too severe. Indeed, using the threshold of 100 mmHg would have led to categorize a horse with PaO_2 going from 40 (5.3) to 99 (13.2) mmHg (kPa) (ratio of 2.5) as an NR despite the tremendous increase.

This study has several limitations. First, the anaesthetic management was not standardized among horses and anaesthetists, which is inherent in its retrospective nature. Although ventilatory variables immediately prior to the initial arterial blood gas revealed that $PaO_2 < 100$ mmHg (13.3 kPa) were similar between R and NR, the wide range of FIO_2 , and to a lesser extent of VT, might have affected PaO_2 and, consequently, the results of this study. While there were no significant differences in the distribution of boli and infusions of anaesthetics administered in addition to isoflurane between R

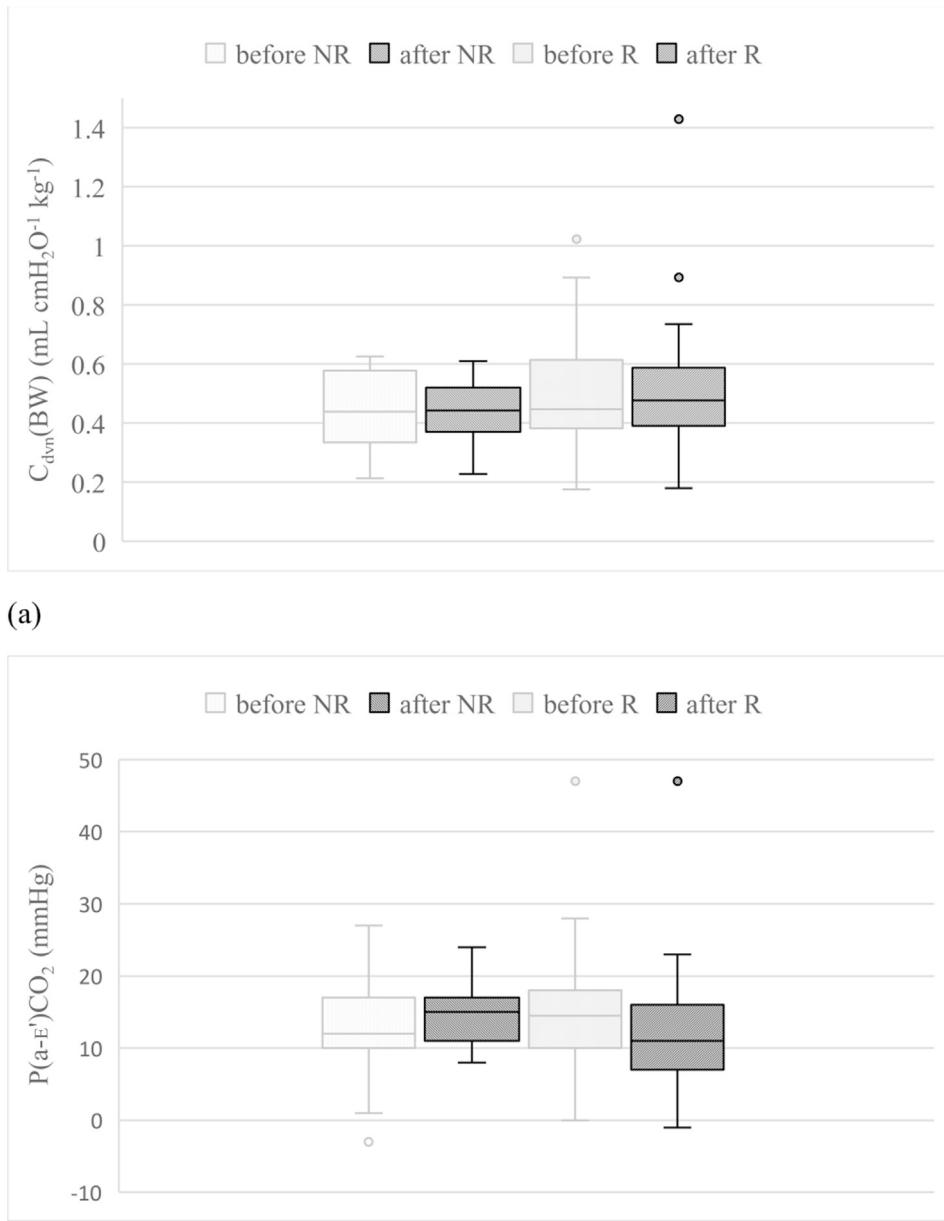


Figure 2 Box and whisker plots presenting the evolution of (a) the dynamic compliance relative to body weight [$C_{dyn}(BW)$], (b) the arterial to end-tidal carbon dioxide difference [$P(a-E)'CO_2$], (c) the estimated ratio of dead space to tidal volume (est. V_D/V_T) and (d) the estimated shunt fraction (F-shunt) in hypoxaemic horses responsive (R) and non-responsive (NR) based on a ≥ 1.2 increase (i.e. $\geq 20\%$ increase) in arterial partial pressure of oxygen after inhaled salbutamol.

and NR, the variation in anaesthetic protocols further complicates the ability to isolate the effect of salbutamol on PaO_2 . Second, using the cut-off value of 1.2 led to some horses being classified as R while still hypoxaemic. However, treating severe hypoxaemia rarely relies on a single intervention, and combining salbutamol with continuous positive airway

pressure manoeuvres might be beneficial (Dupont et al. 2022). Third, in a prospective study, static compliance (C_{st}) could have been used instead of $C_{dyn}(BW)$. C_{st} relies on plateau pressure, which is obtained in the absence of gas flow, by applying an inspiratory hold. C_{st} is only affected by lung and chest wall compliance. Conversely, $C_{dyn}(BW)$ relies on PIP, which is

measured in the presence of gas flow and is therefore also dependent on the resistive components of the respiratory system and, consequently, subject to variation. Mean PIP values obtained over several breaths should have been preferred. Nevertheless, VCV was applied, and lung conditions were expected to be stable between breaths. Hence, $C_{dyn}(BW)$ calculated over one breath is an acceptable alternative. At our institution annual servicing and the automatic leak and compliance testing are routinely performed before using the Tafonius. In addition to those tests, equipment calibration prior to compliance calculations should have been performed to guarantee the reliability of the results in the context of a prospective ventilatory mechanic's study. Fourth, though different co-oximeters were used, the same device was used throughout anaesthesia of an individual horse. Lastly, CO measurement was not performed. Indeed, the beneficial effect of salbutamol on oxygenation is, at least partially, related to its favourable impact on haemodynamics and lung perfusion (Patschova et al. 2010), and changes in CO are known to affect P(a-E) CO_2 (Wahba et al. 1996). Because CO is a product of HR and stroke volume, and because no change in HR was observed, further studies should be conducted to measure CO following inhalation of salbutamol in clinical cases suffering from impaired oxygenation.

Conclusions

This retrospective study showed that inhaled salbutamol was effective in improving PaO_2 but not $C_{dyn}(BW)$ in 68% of these cases when administered to anaesthetized horses with a $PaO_2 < 100$ mmHg (13.3 kPa).

Acknowledgements

JD obtained a fellowship from F.R.S.-FNRS Fund for Scientific Research (Veterinary MD. Ph.D Student Fellowship-VETECCD—grant number 34991014).

Authors' contributions

JD: study design, data analysis and writing of the manuscript. BRD: data analysis and writing of the manuscript. AS: review of the manuscript. DS and CS: study design and review of the manuscript.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- Ambroisio AM, Ida KK, Souto MT et al. (2013) Effects of positive end-expiratory pressure titration on gas exchange, respiratory mechanics and hemodynamics in anaesthetized horses. *Vet Anaesth Analg* 40, 564–572.
- Andrade FS, Facó LL, Ida KK et al. (2019) Effects of 12 and 17 cm H_2O positive end-expiratory pressure applied after alveolar recruitment maneuver on pulmonary gas exchange and compliance in isoflurane-anesthetized horses. *Vet Anesth Analg* 46, 64–73.
- Andrade FSRM, Ambrósio AM, Rodrigues RR et al. (2022) The optimal PEEP after alveolar recruitment maneuver assessed by electrical impedance tomography in healthy horses. *Front Vet Sci* 9, 1024088.
- Araos JD, Larenza MP, Boston RC et al. (2012) Use of the oxygen content-based index, Fshunt, as an indicator of pulmonary venous admixture at various inspired oxygen fractions in anaesthetized sheep. *Am J Vet Res* 73, 2013–2020.
- Asorey I, Pellegrini L, Canfrán S et al. (2020) Factors affecting respiratory system compliance in anaesthetised mechanically ventilated healthy dogs: a retrospective study. *J Small Anim Pract* 61, 617–623.
- Auckburally A, Nyman G (2017) Review of hypoxemia in anaesthetised horses: predisposing factors, consequences and management. *Vet Anaesth Analg* 44, 397–408.
- Benator SR, Hewlett AM, Nunn JF (1973) The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy. *Br J Anaesth* 45, 711–718.
- Billington CK, Raymond BP, Hall IP (2017) β 2-agonists. *Handb Exp Pharmacol* 237, 23–40.
- Briganti A, Portela DA, Grasso S et al. (2015) Accuracy of different oxygenation indices in estimating intrapulmonary shunting at increasing rates of dobutamine in horses under general anaesthesia. *Vet J* 204, 351–356.
- Casoni D, Spadavecchia C, Adami C (2014) Cardiovascular changes after administration of aerosolized salbutamol in horses: five cases. *Acta Vet Scand* 56, 49.
- Cekici L, Valipour A, Kohansal R et al. (2009) Short-term effects of inhaled salbutamol on autonomic cardiovascular control in healthy subjects: a placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 67, 394–402.
- Clark-Price SC, Lascola KM, Auckburally A et al. (2022) The effect of inhaled albuterol on PaO_2 in anaesthetized horses receiving a FiO_2 of 0.5 or > 0.95. *J Equine Vet Sci* 113, 103944.
- Derkens FJ, Olszewski MA, Robinson NE et al. (1999) Aerosolized albuterol sulfate used as a bronchodilator in horses with recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res* 60, 689–693.
- Dupont J, Gougnard A, Salciccia A et al. (2022) Comparison of single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre with inhaled salbutamol to improve oxygenation in horses anaesthetized for laparotomy. *Vet Anaesth Analg* 49, 85–94.
- García-Sanz V, Canfrán S, Gómez de Segura IA et al. (2020) Effect of recumbency and body condition score on open-lung positive end-expiratory pressure and respiratory system compliance following a stepwise lung recruitment manoeuvre in healthy dogs during general anaesthesia. *Res Vet Sci* 132, 177–185.

- Hopster K, Wogatzki A, Geburek F et al. (2016) Effects of positive end-expiratory pressure titration on intestinal oxygenation and perfusion in isoflurane anaesthetised horses. *Equine Vet J* 49, 250–256.
- Levionnois OL, Iff I, Moens Y (2006) Successful treatment of hypoxemia by an alveolar recruitment maneuver in a horse during general anaesthesia for colic surgery. *Pferdeheilkunde* 2, 333–336.
- Mansel JC, Clutton RE (2008) The influence of body mass and thoracic dimensions on arterial oxygenation in anesthetized horses and ponies. *Vet Anaesth Analg* 35, 392–399.
- Marchese GA, Crystal J, Louoro FL (2022) Incidence of severe hypoxemia in anesthetized horses undergoing emergency exploratory laparotomy. *J Equine Vet Sci* 116, 104026.
- Mosing M, Böhm SH, Rasis A et al. (2018) Physiologic factors influencing the arterial-to-end-tidal CO₂ difference and the alveolar dead space fraction in spontaneously breathing anaesthetised horses. *Front Vet Sci* 5, 58.
- Nyman G, Hedenstierna G (1989) Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetised horse. *Equine Vet J* 21, 274–281.
- Nyman G, Funkquist B, Kvart C et al. (1990) Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetised horse. *Equine Vet J* 22, 317–324.
- Olsson AK, Lindahl SGE (1985) Ventilation, dynamic compliance and ventilatory response to CO₂, effects of age and body weight in infants and children. *Anaesthesia* 40, 229–236.
- Patschova M, Kabes R, Krisova S (2010) The effect of inhalation salbutamol administration on systemic and pulmonary hemodynamic, pulmonary mechanics and oxygen balance during general anaesthesia in the horse. *Vet Med (Praha)* 9, 445–456.
- Price AH, Clissold SP (1989) Salbutamol in the 1980s. A reappraisal of its clinical efficacy. *Drugs* 38, 77–122.
- Robertson SA, Bailey JE (2002) Aerosolized salbutamol (albuterol) improves PaO₂ in hypoxaemic anaesthetized horses - a prospective clinical trial in 81 horses. *Vet Anaesth Analg* 29, 212–218.
- Snyder EM, Wong EC, Foxx-Lupo WT et al. (2011) Effects of an inhaled β₂-agonist on cardiovascular function and sympathetic activity in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 31, 748–756.
- Törneke K (1999) β-adrenoceptors in equine trachea and heart. *Vet Res Commun* 23, 41–51.
- Wahba RWM, Tessler MJ, Béique F et al. (1996) Changes in PCO₂ with acute changes in cardiac index. *Can J Anaesth* 43, 243–245.
- Wandrup JH (1995) Quantifying pulmonary oxygen transfer deficits in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 107, 37–44.
- Watney GCG, Jordan C, Hall LW (1987) Effect of halothane, enflurane and isoflurane on bronchomotor tone in anaesthetized ponies. *Br J Anaesth* 59, 1022–1026.
- Wettstein D, Moens Y, Jaeggli-Schmucker N et al. (2006) Effects of an alveolar recruitment maneuver on cardiovascular and respiratory parameters during total intravenous anesthesia in ponies. *Am J Vet Res* 67, 152–159.
- Whitehair KJ, Willits NH (1999) Predictors of arterial oxygen tension in anaesthetized horses: 1,610 cases (1992–1994). *J Am Vet Med Assoc* 215, 978–981.

Received 28 November 2022; accepted 13 June 2024.

Available online 18 June 2024

Section expérimentale

Etude 3 :

Comparison of inhaled salbutamol and salmeterol for the treatment of arterial hypoxaemia in anaesthetized horses : a randomized clinical trial

Préambule

Alors que de nombreux travaux ont été menés sur la prévention et la correction de l'hypoxémie chez le cheval anesthésié, majoritairement par le développement de stratégies ventilatoires innovantes, aucune option thérapeutique n'a jusqu'à ce jour montré une efficacité telle qu'elle se serait imposée et aurait supplanté tous les autres traitements précédemment mis à l'étude. Dès lors, il est primordial de poursuivre les recherches visant à développer des stratégies thérapeutiques innovantes.

Parmi les agonistes β -2 adrénergiques investigués pour corriger la mauvaise oxygénation, le salbutamol sous forme inhalée (2 µg/kg) est celui qui s'est révélé le plus efficace et dont l'utilisation cause le moins d'effets indésirables (Robertson & Bailey, 2002 ; Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Clark-Price et al., 2022). Cette molécule, classée parmi les agonistes β -2 adrénergiques à durée d'action courte, cause une augmentation de la PaO₂ pendant au moins quarante minutes chez le cheval anesthésié (Clark-Price et al., 2022).

Le salmétérol est un agoniste β -2 adrénergique à durée d'action longue. Le caractère plus lipophile de cette molécule lui permettrait de s'insérer dans la membrane cellulaire et de s'y accumuler, faisant de cette dernière un réservoir à salmétérol. De cette façon, les phénomènes de diffusion latérale des molécules présentes au sein de la membrane plasmatische permettraient au salmétérol d'interagir avec les récepteurs β -2 adrénergiques libres qu'il rencontre. Cette théorie, portant le nom de modèle microcinétique de diffusion (diffusion microkinetic model), expliquerait la durée d'action supérieure du salmétérol (Coleman, 2009 ; Szczuka et al., 2009). Chez le cheval asthmatique et conscient, l'inhalation de salmétérol engendre une bronchodilatation qui perdure jusqu'à six heures après administration (Henrikson & Rush, 2001). Toutefois, les effets du salmétérol n'ont jamais été évalués sous anesthésie dans l'espèce équine. Si le salmétérol inhalé se révélait efficace face aux troubles de l'oxygénation rencontrés chez le sujet anesthésié, sa cinétique pourrait offrir l'avantage de maintenir un niveau d'oxygénation supérieur pendant une plus longue partie de la procédure, voire pendant le réveil. Etant donné l'influence négative connue de l'hypoxémie sur la phase de réveil (Rüegg et al., 2016 ; Auckburally & Nyman, 2017 ; Dupont, Serteyn, Sandersen, 2018 ; Meier et al., 2024), ceci pourrait s'avérer un atout précieux du salmétérol. Le salbutamol et le salmétérol présentent tous deux l'avantage d'être disponibles sous forme d'inhalateur, d'avoir un coût très abordable et de pouvoir être facilement et rapidement administrés

en cas de nécessité durant l'anesthésie. En sus, les effets bénéfiques potentiels qui en découlent peuvent être observés peu de temps après que le traitement a été administré.

Le but de cette troisième étude clinique est d'établir la place éventuelle du salmétérol au sein de l'arsenal thérapeutique contre l'hypoxémie chez le cheval anesthésié. Dans cette optique, la capacité à augmenter la PaO₂ du salmétérol inhalé (0.5 µg/kg) sera comparée à celle du salbutamol (2 µg/kg) chez les chevaux dont l'oxygénation est altérée au cours de l'anesthésie. En outre, des paramètres hémodynamiques et ventilatoires simples seront comparés entre les deux groupes.

Section expérimentale

Etude 3 :

Comparison of inhaled salbutamol and salmeterol for the treatment of arterial hypoxaemia in anaesthetized horses : a randomized clinical trial

Veterinary Anaesthesia

and Analgesia 51:426-432

Julien Dupont, Benedetta Mignini, Alexandra Salciccia, Serteyn Didier & Charlotte

Sandersen

RESEARCH PAPER

Comparison of inhaled salbutamol and salmeterol for the treatment of arterial hypoxaemia in anaesthetized horses: a randomized clinical trial

Julien Dupont, Benedetta Mignini, Alexandra Salciccia, Didier Serteyn & Charlotte Sanderson

Department of Clinical Sciences, Anesthesiology and Equine Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liege, Liège, Belgium

Correspondence: Julien Dupont, Department of Clinical Sciences, Anesthesiology and Equine Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liege, Quartier Vallée 2, Avenue de Cureghem 5, Bâtiment B41, Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgium. E-mail: julien.dupont@uliege.be

Abstract

Objective To compare the efficacy of inhaled salbutamol with salmeterol for the treatment of arterial hypoxaemia in anaesthetized horses.

Study design Prospective, randomized, clinical study.

Animals A total of 108 client-owned horses (American Society of Anesthesiologists status I–V) anaesthetized for elective and emergency procedures.

Methods Horses were premedicated with acepromazine [intramuscularly 0.1 mg kg⁻¹ or intravenously (IV) 0.05 mg kg⁻¹] and xylazine (0.6 mg kg⁻¹ IV). Midazolam (0.06 mg kg⁻¹ IV) and ketamine (2.2 mg kg⁻¹ IV) were combined to induce anaesthesia, and isoflurane in oxygen/air mixture (inspired oxygen fraction 0.7) was used for maintenance of anaesthesia. Mechanical ventilation was initiated without delay using the following ventilator settings: tidal volume 10 mL kg⁻¹, respiratory rate 8 breaths minute⁻¹, inspiratory-to-expiratory time ratio 1:2, no positive end-expiratory pressure. If arterial blood gas analysis revealed PaO₂ < 100 mmHg (13.3 kPa), the administration of either inhaled salbutamol (2 µg kg⁻¹) or salmeterol (0.5 µg kg⁻¹) was randomly assigned. Blood gas analysis was repeated 15 and 30 minutes after treatment. The intervention was considered successful when PaO₂ after treatment ≥ 1.2 × PaO₂ before treatment (i.e. ≥20% increase). PaO₂ at 15 and 30 minutes was compared between groups using Mann–Whitney *U* test; *p* < 0.05 was considered significant.

Results Of the 108 horses, 60 were administered salbutamol, 65% and 60% responded successfully at 15 and 30 minutes, increasing their initial PaO₂ by 38% and 44%, respectively. The other 48 horses were administered salmeterol, 35% responded successfully at 15 and 30 minutes,

increasing their initial PaO₂ by 3% and 4%, respectively. PaO₂ was significantly higher after salbutamol than after salmeterol at 15 and 30 minutes.

Conclusions and clinical relevance Using the described protocol, inhaled salbutamol was more effective than salmeterol in improving PaO₂ in anaesthetized horses with value < 100 mmHg (13.3 kPa).

Keywords arterial partial pressure of oxygen, horse, salbutamol, salmeterol.

Introduction

Hypoxaemia has long been recognized as a consequence of general anaesthesia in horses. Indeed, anaesthesia is responsible for the rapid development of lung atelectasis and pulmonary shunt (Nyman & Hedenstierna 1989; Nyman et al. 1990). Several strategies have been evaluated to improve oxygenation, but no consensus exists regarding the best treatment option (Auckburally & Nyman 2017).

Increasing the inspired oxygen fraction (FiO₂) has a limited efficacy because pulmonary shunt is the leading cause of impaired oxygenation (Benator et al. 1973). The open lung concept and the associated alveolar recruitment manoeuvre (ARM) have been adapted to equine mechanical ventilation with promising results (Levionnois et al. 2006; Wettstein et al. 2006; Ambrosio et al. 2013; Hopster et al. 2016a; Ambrisko et al. 2017; Andrade et al. 2019, 2022).

The use of several β₂-adrenergic agonists to improve oxygenation has been investigated in horses during general anaesthesia. Among them, inhaled salbutamol (albuterol) (2 µg kg⁻¹), a short-acting β₂-adrenergic agonist, is the most commonly used with a positive overall effect on oxygenation (Robertson & Bailey 2002; Patschova et al. 2010; Casoni et al.

2014; Clark-Price et al. 2022; Dupont et al. 2022). The exact mechanism of action is unknown, but it has been hypothesized that salbutamol could alter haemodynamic (Patschova et al. 2010; Clark-Price et al. 2022) or respiratory mechanics (Robertson & Bailey 2002; Dupont et al. 2022). Aerosolized salmeterol, a long-acting β_2 -adrenergic agonist, has demonstrated bronchodilatory properties in conscious asthmatic horses but has never been studied under general anaesthesia (Henrikson & Rush 2001). According to the microkinetic diffusion theory, the longer effect of salmeterol compared with salbutamol can be attributed to its higher lipophilicity and its consequent ability to accumulate in the cell membrane and remain accessible in the vicinity of the β_2 -adrenergic receptor (Szczuka et al. 2009).

As hypoxaemia remains one of the major challenges in equine anaesthesia, this study compared the efficacy of inhaled salbutamol and salmeterol in horses with an arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) $< 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) at any time during anaesthesia.

We hypothesized that salmeterol would be equally effective but longer-acting than salbutamol when used to treat arterial hypoxaemia in anaesthetized horses.

Materials and methods

Institutional approval for animal experimentation (Committee for the Ethical Use of Animals, University of Liege, number 2266) was obtained prior to this study. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines were applied.

Cases were recruited from client-owned horses anaesthetized at the Equine Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Liege from September 2020 to April 2022. Before inclusion, informed consent was obtained from the owners, allowing the collection of data and its publication in an anonymized format. Cases that met the following criteria were included: 1) age ≥ 6 months; 2) body weight (BW) $\geq 100 \text{ kg}$; 3) mechanical ventilation was initiated within 10 minutes following induction of anaesthesia; and 4) $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) at any time during anaesthesia. Treatment with dexamethasone and/or clenbuterol in the preoperative period, administration of a neuromuscular blocking agent, Trendelenburg or reverse Trendelenburg position, laparoscopic procedure requiring abdominal insufflation, diaphragmatic hernia repair, asthma or surgery ending prior to the second blood gas measurement following treatment (i.e. before 30 minutes following treatment) led to exclusion from the study.

Acepromazine [0.1 mg kg^{-1} intramuscularly or 0.05 mg kg^{-1} intravenously (IV), Placivet; Kela, Belgium] and xylazine (0.6 mg kg^{-1} IV, Nerfasin vet.; Dechra, The Netherlands) were administered for premedication, except for horses anaesthetized for exploratory laparotomy (colic) and caesarean

section surgeries. These horses were only administered xylazine. Ketamine (2.2 mg kg^{-1} IV, Ketamidor; Ecuphar, Austria) and midazolam (0.06 mg kg^{-1} IV, Midazolam Mylan; Mylan, Belgium) were combined for the induction of anaesthesia. Maintenance of anaesthesia consisted of isoflurane (Isoflurin; Vetpharma Animal Health, Spain) vaporized in a mixture of oxygen (O_2) and medical air ($\text{FiO}_2 0.7$), and the end-tidal percentage was adjusted to maintain an appropriate anaesthetic plane. The targeted FiO_2 was obtained as follows: O_2 flow rate of 7 L minute $^{-1}$ was used until FiO_2 reached 0.7, it was then reduced to 4 L minute $^{-1}$ and medical air was added. Ketamine bolus (0.2–0.4 mg kg^{-1} IV) were administered in case of inadequate depth, but no other drugs were used to maintain anaesthesia. Volume-controlled ventilation was applied from the beginning of anaesthesia (Tafonius; Vetronics, UK) as follows: tidal volume (V_T) 10 mL kg^{-1} , respiratory rate (f_R) 8 breaths minute $^{-1}$, inspiratory-to-expiratory time ratio 1:2, no positive end-expiratory pressure. End-tidal carbon dioxide partial pressure (PeCO_2) was maintained between 35 and 50 mmHg (4.7 and 6.7 kPa) by adjusting f_R , inspiratory time was accordingly adjusted to maintain an inspiratory-to-expiratory time ratio of 1:2. Ringer's lactate solution (Vetivex; Dechra) was administered IV (10–20 mL kg^{-1} hour $^{-1}$) and hypotension, defined as mean arterial pressure (MAP) $< 60 \text{ mmHg}$, was treated with dobutamine (Dobutrex; Mylan). The infusion rate started at 0.5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ minute $^{-1}$ and increased by 0.5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ minute $^{-1}$ every 5 minutes until MAP reached 60 mmHg or until the infusion rate reached 3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ minute $^{-1}$. Noradrenaline (Noradrenaline; Aguettant, France) was added if MAP remained $< 60 \text{ mmHg}$ and dobutamine reached 3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ minute $^{-1}$. The latter infusion started at 0.1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ minute $^{-1}$ and increased by 0.1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ minute $^{-1}$ every 3 minutes until MAP reached 60 mmHg, or until the infusion rate reached 1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ minute $^{-1}$.

A cannula was placed in the transverse facial artery, the facial artery or the dorsal metatarsal artery to allow for repeated arterial blood sampling and continuous direct arterial pressure measurement. Arterial blood gas analysis was performed immediately after cannula placement and every 30 minutes thereafter. Electrocardiogram, pulse oximetry, invasive arterial blood pressure, airway pressure, flow-volume loops, inspired and expired percentages of oxygen and isoflurane, inspired carbon dioxide partial pressure and PeCO_2 were continuously recorded (Solomon; Vetronics). Arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), PaO_2 , oxygen saturation of haemoglobin, total haemoglobin, packed cell volume, pH, base excess and plasma electrolytes were measured with a blood gas analyser (GEM 3500; Werfen, Belgium) directly after sampling, without correcting for actual body temperature.

If any arterial blood gas measurement revealed $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa), the administration of either inhaled

salbutamol or salmeterol was randomly assigned. A total of 126 pieces of paper were prepared; 63 bearing the inscription 'salbutamol' and 63 with the inscription 'salmeterol' were placed in an opaque envelope. Each time $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa), a piece of paper was drawn by lot and not replaced.

Salbutamol (Ventolin; GlaxoSmithKline, Belgium) and salmeterol (Serevent; GlaxoSmithKline) were both supplied in a metered-dose inhaler. Both drugs were administered through a dedicated port in the Y-piece of the breathing system, at the onset of inspiration. For salbutamol, each depression of the nozzle delivered 100 µg of active substance to the animal. A dose of 2 µg kg⁻¹ was administered to the horses, rounded up to the next 50 kg. For salmeterol, each depression of the nozzle delivered 25 µg of active substance. A dose of 0.5 µg kg⁻¹ (Henrikson & Rush 2001; Bullone et al. 2017) was administered, rounded up to the next 50 kg.

Arterial blood gas measurement was repeated at 15 and 30 minutes after treatment and PaO_2 was used to assess the efficacy of the treatment. If PaO_2 remained $< 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) 30 minutes after treatment, measures were taken to correct persistent arterial hypoxaemia. Positive end-expiratory pressure was applied, starting at 5 cmH₂O and increasing by 5 cmH₂O every 5 minutes until 25 cmH₂O. It was maintained at 25 cmH₂O for 5 minutes before being tapered off by 5 cmH₂O every 5 minutes until 15 cmH₂O and subsequently maintained at this level.

Statistical analysis

All analyses were performed using MedCalc for Windows, version 20.027 (MedCalc Software, Belgium). Variables were summarized as frequency for categorical variables; mean ± standard deviation for continuous, normally distributed variables; or median [interquartile range (IQR)] for continuous, non-normally distributed data.

Age, BW, sex, American Society of Anesthesiologists (ASA) status, type of surgery (laparotomy *versus* all the other procedures), recumbency, interval between induction and first arterial blood gas measurement revealing $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) and systolic (SAP), mean (MAP) and diastolic (DAP) arterial pressure, dobutamine requirement, respiratory variables [f_R , peak inspiratory pressure (PIP)], FiO_2 and PaO_2 when first arterial blood gas measurement revealed $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) were compared between the two groups.

Next, arterial blood pressure (SAP, MAP, DAP), dobutamine requirement, respiratory variables (f_R , PIP), FiO_2 and PaO_2 obtained 15 minutes after treatment were compared between both groups. The same comparisons were repeated for variables obtained 30 minutes after treatment.

Arterial blood pressures (SAP, MAP, DAP), dobutamine requirement, respiratory variables (f_R , PIP), FiO_2 and PaO_2 when first arterial blood gas measurement revealed $\text{PaO}_2 <$

100 mmHg (13.3 kPa) were then compared with values obtained at 15 and 30 minutes within each group. In addition, arterial blood pressure (SAP, MAP, DAP), dobutamine requirement, respiratory variables (f_R , PIP), FiO_2 and PaO_2 obtained at 15 minutes were compared with values obtained at 30 minutes within each group.

Finally, the ratio of PaO_2 at 15 minutes to PaO_2 before treatment, and the ratio of PaO_2 at 30 minutes to PaO_2 before treatment were calculated. Horses were divided between responders, where the ratio ≥ 1.2 (i.e. $\geq 20\%$ increase), and nonresponders, where the ratio < 1.2 .

The normality of data distribution was assessed using Shapiro-Wilk test. Chi-square test was used to compare categorical data. Non-normally distributed independent data were compared using Mann-Whitney U test. For normally distributed independent data, homogeneity of variance was tested using Fisher's F-test and data were subsequently compared using Student's t test or Welch test as appropriate. Non-normally distributed dependent data were compared using Wilcoxon signed-rank test. Normally distributed dependent data were compared using paired Student's t test. The p-values < 0.05 were considered statistically significant.

Sample size was initially calculated based on the PaO_2 commonly observed in horses administered oxygen insufflation (15 L minute⁻¹, oxygen hose inserted as deep as possible into the orotracheal tube) during recovery. Based on clinical experience, we considered $60 \pm 40 \text{ mmHg}$ (8 ± 5.3 kPa) and $80 \pm 40 \text{ mmHg}$ (10.7 ± 5.3 kPa) for salbutamol and salmeterol, respectively. An *a priori* sample size analysis revealed that 126 horses would be needed to detect a 20% difference in postoperative PaO_2 between treatments, with a power of 80% and $\alpha = 0.05$. However, intermediary statistical analysis was performed because of the apparent difference in efficacy noted during surgery between treatments. Results of this intermediary analysis are presented here.

Results

Study population

A total of 130 horses with $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) at any time during anaesthesia were identified during the study period. From this total, 22 horses were subsequently excluded: two were asthmatic and treated with dexamethasone and clenbuterol in the preoperative period, seven were administered a neuromuscular blocking agent, one underwent a laparoscopic procedure in Trendelenburg position, and surgery ended prior to the second blood gas measurement following treatment for 12 of them. A total of 108 were finally included in the study. There were 33 mares, 27 stallions and 48 geldings. Their median (IQR) age and BW were 150 (78–210) months and 540 (458–600) kg, respectively. Of the 108

Table 1 Dobutamine requirement, invasive systolic, mean and diastolic arterial pressures (SAP, MAP, DAP), inspired oxygen fraction (FiO_2), respiratory rate (f_R), peak inspiratory pressure (PIP) and arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) measured in 108 horses during general anaesthesia. Horses were treated with either inhaled salbutamol ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$, $n = 60$) or salmeterol ($0.5 \mu\text{g kg}^{-1}$, $n = 48$). Data were collected before and at 15 and 30 minutes after drug administration. Values are reported as median (interquartile range) or mean \pm standard deviation.

| | Salbutamol | | | Salmeterol | | |
|--|-------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | Before treatment | 15 minutes after treatment | 30 minutes after treatment | Before treatment | 15 minutes after treatment | 30 minutes after treatment |
| Dobutamine requirement ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$) | 0 (0–0.5) | 0 (0–0.5) | 0 (0–0.5) | 0 (0–1) | 0 (0–0.5) | 0 (0–0.5) [§] |
| SAP (mmHg) | 100 \pm 20 | 110 \pm 17* | 105 (97–116) [§] | 104 (86–119) | 108 (97–114) | 110 \pm 17 |
| MAP (mmHg) | 77 \pm 18 | 86 \pm 14* | 85 \pm 17 [§] | 79 (68–92) | 86 \pm 16 | 85 \pm 14 |
| DAP (mmHg) | 63 \pm 17 | 72 \pm 15* | 71 \pm 15 [§] | 64 (53–79) | 72 \pm 16 | 71 \pm 14 |
| FiO_2 | 0.72 (0.7–0.75) | 0.71 (0.68–0.74) | 0.71 (0.69–0.75) | 0.72 (0.69–0.76) | 0.71 (0.69–0.74) | 0.72 (0.69–0.75) |
| f_R (breaths minute^{-1}) | 8 (8–8) | 8 (8–10) | 8 (8–10) | 8 (8–8) | 8 (8–10)* | 8 (8–10) [§] |
| PIP (cmH ₂ O) | 22 (17–26) [¶] | 23 (18–27) | 21 (19–27) [§] | 24 \pm 6 [¶] | 23 (21–27) | 23 (22–26) |
| PaO_2 (mmHg) | 82 (72–89) | 113 (81–137)*† | 118 (81–153) ^{‡§} | 78 \pm 12 | 82 (67–105)*† | 83 (70–99) ^{‡§} |
| PaO_2 (kPa) | 10.9 (9.6–11.9) | 15.1 (10.8–18.3)*† | 15.7 (10.8–20.4) ^{‡§} | 10.4 \pm 1.6 | 10.9 (8.9–14)*† | 11.1 (9.3–13.2) ^{‡§} |

*Significant difference ($p < 0.05$) between initial values and values 15 minutes after treatment. †Significant difference ($p < 0.05$) between salbutamol and salmeterol group at 15 minutes after treatment. ‡Significant difference ($p < 0.05$) between salbutamol and salmeterol group at 30 minutes after treatment. §Significant difference ($p < 0.05$) between initial values and values 30 minutes after treatment. ¶Significant difference ($p < 0.05$) between salbutamol and salmeterol groups before treatment.

horses, 57 were submitted for elective procedures (11 ASA I, 40 ASA II and six ASA III) while 51 were anaesthetized as emergencies (two ASA II E, 23 ASA III E, 23 ASA IV E and three ASA V E). Of the 108 horses included in the study, 53 were anaesthetized for laparotomy while 55 underwent another type of surgery. A total of 88 horses were positioned in dorsal recumbency, 11 horses in right lateral recumbency and nine horses in left lateral recumbency.

Initial variables

The interval between induction and first arterial blood gas measurement that revealed $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) was 41 (26–68) minutes. Arterial blood pressure, dobutamine requirement and respiratory variables prior to this initial arterial blood gas measurement were as follows: SAP 102 (87–113) mmHg, MAP 77 (67–90) mmHg, DAP 65 \pm 19 mmHg, dobutamine requirement 0 (0–0.5) $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$, f_R 8 (8–8) breaths minute^{-1} , PIP 23 (19–27) cmH₂O, FiO_2 0.72 (0.69–0.75) and PaO_2 81 (69–88) mmHg [10.8 (9.2–11.7) kPa].

Treatment allocation

Salbutamol was administered to 60 horses, whereas 48 horses were treated with salmeterol when first arterial blood gas measurement revealed $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa).

Age, BW, sex, ASA status, type of surgery (laparotomy versus all the other procedures), recumbency and duration of anaesthesia, SAP, MAP, DAP, dobutamine requirement, f_R , FiO_2 and PaO_2 when first arterial blood gas measurement revealed $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) did not differ between

the two groups. PIP immediately before this arterial blood measurement was significantly higher in the salmeterol than in the salbutamol group ($p = 0.04$; Table 1).

Treatment success

SAP, MAP, DAP, dobutamine requirement, FiO_2 , f_R and PIP were not significantly different between groups at 15 and 30 minutes after β_2 -adrenergic agonist administration. PaO_2 was significantly higher in the salbutamol than in the salmeterol group at 15 ($p < 0.001$) and 30 ($p = 0.002$) minutes (Table 1).

The comparison of initial SAP, DAP, MAP, dobutamine requirement, f_R , PIP, FiO_2 and PaO_2 with values obtained at 15 minutes revealed a significant increase in f_R in the salmeterol group ($p = 0.007$), and SAP ($p = 0.001$), MAP ($p < 0.001$) and DAP ($p = 0.001$) in the salbutamol group. In addition, PaO_2 significantly increased in the salbutamol (+38%; $p < 0.001$) and the salmeterol (+3%; $p = 0.006$) groups (Table 1).

The comparison of initial SAP, MAP, DAP, dobutamine requirement, f_R , PIP, FiO_2 and PaO_2 with values obtained at 30 minutes revealed a significant decrease in dobutamine requirement ($p = 0.03$) and increase in f_R ($p = 0.002$) in the salmeterol group, and increase in SAP ($p = 0.02$), MAP ($p = 0.008$), DAP ($p = 0.02$) and decrease in PIP ($p = 0.02$) in the salbutamol group. Moreover, PaO_2 significantly increased in the salbutamol (+44%; $p < 0.001$) and the salmeterol (+4%; $p = 0.005$) groups (Table 1).

Within each group, SAP, MAP, DAP, dobutamine requirement, PIP, f_R , FiO_2 and PaO_2 did not differ between 15 and 30 minutes.

Among horses treated with salbutamol, 65% and 60% were classified as responders at 15 ($p < 0.001$) and 30 ($p < 0.001$) minutes, respectively, while 35% of horses administered salmeterol were classified as responders at 15 ($p = 0.006$) and 30 ($p = 0.005$) minutes.

Discussion

This study showed that salbutamol was more effective than salmeterol in improving PaO_2 in anaesthetized horses with value $< 100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa).

Both salbutamol and salmeterol are inexpensive (i.e. salbutamol €0.43, salmeterol €3.41 euros for a 500 kg horse), easily and noninvasively administered by inhalation through a dedicated port in the Y-piece of the breathing system and readily available when the need arises during anaesthesia. In addition, their potential favourable effects are rapidly apparent after administration. ARM is widely used to treat hypoxaemia in anaesthetized horses. However, ventilator-induced lung injury (Hopster et al. 2016b) and decreased intestinal perfusion secondary to impaired cardiac output (Hopster et al. 2016a) have been associated with its use. This ventilatory strategy is not without risk and inhaled β_2 -adrenergic agonists should be viewed as a valuable alternative.

Apart from tachycardia, which is rarely seen and most likely attributed to systemic absorption and β_1 -adrenergic receptor activation (Casoni et al. 2014), salbutamol has not been associated with any other side effect when administered to horses under general anaesthesia. Salmeterol and salbutamol are, respectively, 3388 and 21 times more selective for β_2 -than for β_1 -adrenergic receptors (Baker 2010). The haemodynamic side effects might therefore be less common with salmeterol compared with salbutamol. Nevertheless, sustained tachycardia has been observed following nebulized salmeterol in anaesthetized rhesus monkeys (Fozard & Buescher 2000) and the occurrence of cardiovascular alterations cannot be excluded in other species. The beneficial effect of salbutamol on oxygenation might be related to its haemodynamic effects. Clark-Price et al. (2022) showed an increase in heart rate (HR), and Patschova et al. (2010) reported an increase in HR and cardiac output following salbutamol administration. They attributed the favourable impact on oxygenation to these cardiovascular changes and the subsequent improved pulmonary perfusion. Therefore, the greater selectivity of salmeterol for β_2 -adrenergic receptors may explain its limited efficacy for improving oxygenation in anaesthetized horses since it has fewer haemodynamic effects. In this study, arterial blood pressure was increased during the 30 minute period after salbutamol administration. Nevertheless, SAP, MAP, DAP and dobutamine requirement were similar in both groups.

A decrease in PaO_2 after treatment was observed in both groups. In the salbutamol group, this occurred in 12% and

11% of cases at 15 and 30 minutes after administration, respectively. In the salmeterol group, it happened in 38% and 30% of cases at 15 and 30 minutes after administration, respectively. These changes were attributed to the severity of lung atelectasis. Estimated shunt fraction, an oxygen tension-based index, has proven to estimate venous admixture better than content-based indices (Araos et al. 2012; Briganti et al. 2015). Nevertheless, PaO_2 was the only oxygenation index used in this study and we cannot conclude that horses in which PaO_2 decreased after drug administration were those with the largest areas of lung atelectasis. The most effective way of improving oxygenation in horses presenting very low ventilation-perfusion ratios likely relies on lung recruitment. In those cases, inhaled β_2 -adrenergic agonists probably act on haemodynamic rather than respiratory mechanics. Salbutamol might have a lower failure rate owing to its greater β_1 -adrenergic agonist activity compared with salmeterol.

The $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ dose of salbutamol improves oxygenation in horses under general anaesthesia (Robertson & Bailey 2002; Patschova et al. 2010; Casoni et al. 2014; Clark-Price et al. 2022; Dupont et al. 2022); however, the dose of salmeterol ($0.5 \mu\text{g kg}^{-1}$) has been extrapolated from studies conducted on conscious asthmatic horses (Henrikson & Rush 2001; Bullone et al. 2017). The potency ratio of salmeterol to salbutamol is somewhere between 4 and 100 (Bennett & Tattersfield 1997). We decided to use only the fourfold potency difference to determine equipotent doses of the two drugs in order to optimize the chances of observing any beneficial effect of salmeterol. However, a higher dose of salmeterol was required to relieve bronchoconstriction in anaesthetized rhesus monkeys (Fozard & Buescher 2000), and we cannot exclude the possibility that the dose of salmeterol was inadequate to improve oxygenation.

The time interval between β_2 -adrenergic agonist administration and arterial blood gas measurement was set at 15 and 30 minutes. The onset and time-to-peak effect of salmeterol are 15 and 30–60 minutes, respectively (Henrikson & Rush 2001). However, waiting for the maximal response for more than 30 minutes might have exposed horses to worse oxygen deprivation. The time interval of 15 and 30 minutes was deemed suitable to assess the efficacy of salbutamol because its onset and duration of action are 5 and 30–180 minutes, respectively (Derksen et al. 1999).

The f_R was adjusted to maintain PeCO_2 between 35 and 50 mmHg (4.7 and 6.7 kPa). Therefore, f_R increased in parallel with PeCO_2 over time in the salmeterol group. Increase in PeCO_2 can be caused by decreased CO_2 elimination or increased CO_2 production. Decreased CO_2 elimination can be caused by decreased alveolar ventilation, increased dead space ventilation or increased venous admixture (Portela et al. 2023). Because V_T was constant, and because f_R was

adjusted to meet the targeted PeCO_2 , it is unlikely that decreased alveolar ventilation was responsible for reduced CO_2 elimination. Neither dead space nor venous admixture was evaluated in this study. Elevated tissue perfusion secondary to dobutamine infusion can enhance CO_2 removal. However, dobutamine requirements were similar in both groups, and decreased at 30 minutes compared with pretreatment values in the salmeterol group.

Although PIP decreased at 30 minutes in the salbutamol group, values were within the recommended range of PIP required to deliver a suitable V_T to healthy horses under general anaesthesia (Kerr & McDonell 2009). Although the change in f_R and PIP reached statistical significance, the authors feel that these results are not clinically relevant.

To the best of the authors' knowledge, there are only few studies that quantify the treatment of hypoxaemia in terms of success rate. Therefore, our definition of treatment success (i.e. $>20\%$ increase in PaO_2) is based on experience and clinical impression rather than scientific evidence.

The authors acknowledge several limitations in this study. First, because we hypothesized that salbutamol and salmeterol would be equally effective, it was not possible to estimate an appropriate sample size based on intraoperative PaO_2 . We initially planned to measure PaO_2 during recovery and to rely on values commonly observed in horses receiving oxygen insufflation to calculate the sample size. However, we did not manage to measure PaO_2 during recovery on a regular basis and this variable has not been included in the study. Second, inclusion of cases was interrupted before reaching the calculated sample size. Third, performing the last arterial blood gas measurement 30 minutes after β_2 -adrenergic agonist administration might have prevented salmeterol from reaching its full effect because its time-to-peak effect is between 30 and 60 minutes (Henrikson & Rush 2001). The authors cannot exclude the possibility that extending the data collection period may have changed the results of this study. However, it was judged ethically questionable to expose client-owned horses to arterial hypoxaemia for more than 30 minutes.

Conclusions

Based on the percentage of responders at 15 and 30 minutes after treatment, this study showed that inhaled salbutamol was almost twice as effective as inhaled salmeterol in improving PaO_2 when administered to horses with value $<100 \text{ mmHg}$ (13.3 kPa) during general anaesthesia.

Acknowledgements

JD obtained a fellowship from F.R.S.-FNRS Fund for Scientific Research (Veterinary MD PhD Student Fellowship-VETE-CCD-grant number 34991014).

Authors' contributions

JD: study design, data analysis and writing of the manuscript. BM: data analysis and writing of the manuscript. AS: review of the manuscript. DS and CS: study design and review of the manuscript.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- Ambrisko TD, Schrammel J, Hopster K et al. (2017) Assessment of distribution of ventilation and regional lung compliance by electrical impedance tomography in anaesthetized horses undergoing alveolar recruitment manoeuvres. *Vet Anaesth Analg* 44: 264–272.
- Ambrosio AM, Ida KK, Souto MT et al. (2013) Effects of positive end-expiratory pressure titration on gas exchange, respiratory mechanics and hemodynamics in anesthetized horses. *Vet Anaesth Analg* 40: 564–572.
- Andrade FS, Facó LL, Ida KK et al. (2019) Effects of 12 and 17 cmH₂O positive end-expiratory pressure applied after alveolar recruitment maneuver on pulmonary gas exchange and compliance in isoflurane-anesthetized horses. *Vet Anesth Analg* 46: 64–73.
- Andrade FSRM, Ambrósio AM, Rodrigues RR et al. (2022) The optimal PEEP after alveolar recruitment maneuver assessed by electrical impedance tomography in healthy horses. *Front Vet Sci* 9: 1024088.
- Araos JD, Larenza MP, Boston RC et al. (2012) Use of the oxygen content-based index, Fshunt, as an indicator of pulmonary venous admixture at various inspired oxygen fractions in anaesthetized sheep. *Am J Vet Res* 73: 2013–2020.
- Auckburally A, Nyman G (2017) Review of hypoxemia in anaesthetised horses: predisposing factors, consequences and management. *Vet Anaesth Analg* 44: 397–408.
- Baker JG (2010) The selectivity of β -adrenoceptor agonists at human $\beta 1$ -, $\beta 2$ - and $\beta 3$ -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 160: 1048–1061.
- Benator SR, Hewlett AM, Nunn JF (1973) The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy. *Br J Anaesth* 45: 711–718.
- Bennett JA, Tattersfield AE (1997) Time course and relative dose potency of systemic effects from salmeterol and salbutamol in healthy subjects. *Thorax* 52: 458–464.
- Briganti A, Portela DA, Grasso S et al. (2015) Accuracy of different oxygenation indices in estimating intrapulmonary shunting at increasing infusion rates of dobutamine in horses under general anaesthesia. *Vet J* 204: 351–356.
- Bullone M, Vargas A, Elce Y et al. (2017) Fluticasone/salmeterol reduces remodelling and neutrophilic inflammation in severe equine asthma. *Sci Rep* 7: 8843.
- Casoni D, Spadavecchia C, Adami C (2014) Cardiovascular changes after administration of aerosolized salbutamol in horses: five cases. *Acta Vet Scand* 56: 49.

- Clark-Price SC, Lascola KM, Auckburally A et al. (2022) The effect of inhaled albuterol on PaO_2 in anaesthetized horses receiving a FiO_2 of 0.5 or > 0.95. *J Equine Vet Sci* 113, 103944.
- Derksen FJ, Olszewski MA, Robinson NE et al. (1999) Aerosolized albuterol sulfate used as a bronchodilator in horses with recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res* 60, 689–693.
- Dupont J, Gougnard A, Salciccia A et al. (2022) Comparison of single-breath continuous positive airway pressure manoeuvre with inhaled salbutamol to improve oxygenation in horses anaesthetized for laparotomy. *Vet Anaesth Analg* 49, 85–94.
- Fozard JR, Buescher H (2000) Comparison of the anti-bronchoconstrictor activities of inhaled formoterol, its (R,R) and (S,S)-enantiomers and salmeterol in the Rhesus monkey. *Pulm Pharmacol Ther* 14, 289–295.
- Henrikson SL, Rush BR (2001) Efficacy of salmeterol xinafoate in horses with recurrent airway obstruction. *J Am Vet Med Assoc* 218, 1961–1965.
- Hopster K, Wogatzki A, Geburek F et al. (2016a) Effects of positive end-expiratory pressure titration on intestinal oxygenation and perfusion in isoflurane anaesthetised horses. *Equine Vet J* 49, 250–225.
- Hopster K, Jacobson B, Hopster-Iversen C et al. (2016b) Histopathological changes in mRNA expression in lungs of horses after inhalation anaesthesia with different ventilation strategies. *Res Vet Sci* 107, 8–15.
- Kerr CL, McDonell WN (2009) Oxygen supplementation and ventilator support. In: *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy* (2nd edn). Muir WW, Hubbell JAE (eds). Saunders, USA. pp. 332–352.
- Levionnois OL, Iff I, Moens Y (2006) Successful treatment of hypoxemia by an alveolar recruitment maneuver in a horse during general anaesthesia for colic surgery. *Pferdeheilkunde* 2, 333–336.
- Nyman G, Hedenstierna G (1989) Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetised horse. *Equine Vet J* 21, 274–281.
- Nyman G, Funkquist B, Kvart C et al. (1990) Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetised horse. *Equine Vet J* 22, 317–324.
- Patschova M, Kabes R, Krisova S (2010) The effect of inhalation salbutamol administration on systemic and pulmonary hemodynamic, pulmonary mechanics and oxygen balance during general anaesthesia in the horse. *Vet Med (Praha)* 9, 445–456.
- Portela DA, Di Franco C, Chiavaccini L et al. (2023) Effect of end-inspiratory pause on airway and physiological dead space in anaesthetized horses. *Vet Anaesth Analg* 50, 362–371.
- Robertson SA, Bailey JE (2002) Aerosolized salbutamol (albuterol) improves PaO_2 in hypoxaemic anaesthetized horses - a prospective clinical trial in 81 horses. *Vet Anaesth Analg* 29, 212–218.
- Szczuka A, Wennerberg M, Packeu A, Vauquelin G (2009) Molecular mechanisms for the persistent bronchodilatory effect of the β_2 -adrenoceptor agonist salmeterol. *Br J Pharmacol* 158, 183–194.
- Wettstein D, Moens Y, Jaegglin-Schmucker N et al. (2006) Effects of an alveolar recruitment maneuver on cardiovascular and respiratory parameters during total intravenous anesthesia in ponies. *Am J Vet Res* 67, 152–159.

Received 14 June 2023; accepted 25 May 2024.

Available online 29 May 2024

Discussion - Perspectives

L'atélectasie, et l'hypoxémie qui en résulte, sont des complications avérées depuis longtemps chez le cheval anesthésié. Cependant, bien que de nombreuses stratégies aient été développées, la prévention et le traitement de l'hypoxémie demeurent un véritable défi en anesthésie équine. En effet, aucun consensus n'existe quant à l'approche la plus efficace face aux troubles de l'oxygénation survenant au cours de l'anesthésie générale chez le cheval.

Ces travaux de recherche avaient pour but d'évaluer l'efficacité et d'approfondir la compréhension du fonctionnement du salbutamol inhalé et de l'ARM unique, deux modalités thérapeutiques pour lesquelles des zones d'ombre subsistent en dépit de leur utilisation quotidienne. De plus, ils visaient à investiguer la place potentielle du salmétérol au sein de l'arsenal des traitements destinés à corriger l'hypoxémie chez le cheval anesthésié.

De ces travaux de recherche découlent les principaux résultats suivants :

- En termes de mécanique respiratoire, l'étude n°1 révèle que l'ARM unique (50 cmH₂O durant quarante-cinq secondes) suivie d'une PEEP (10 cmH₂O) et le salbutamol inhalé (2 µg/kg) possèdent une efficacité similaire à augmenter la C_{dyn}. Cependant, les résultats de l'étude n°2 ne corroborent pas ces observations. En effet, que l'inhalation de salbutamol soit associée ou non à une amélioration significative de la PaO₂, la C_{dyn} demeure inchangée.
- En termes d'inadéquations V̇/Q̇, l'étude n°1 nous apprend que le shunt intra-pulmonaire ne semble pas affecté par l'ARM unique. Néanmoins, les résultats des études n°1 et n°2 confirment que le salbutamol inhalé diminue efficacement le shunt intra-pulmonaire. De plus, l'étude n°2 montre également que l'inhalation de salbutamol ne s'accompagne d'une réduction des inadéquations V̇/Q̇ que chez les sujets qui y répondent positivement en augmentant significativement leur PaO₂.
- Dans l'étude n°1, l'observation de paramètres hémodynamiques simples (HR, sAP et débit d'infusion de la dobutamine) révèle qu'aucun de ces paramètres ne subit de modification à la suite de l'application d'une ARM unique ou de l'administration de salbutamol. Cependant, l'étude n°2 suggère qu'une augmentation de la pression artérielle moyenne se produit uniquement chez les individus qui répondent positivement à l'administration de salbutamol. De plus, alors que le salmétérol n'est associé à aucun changement des paramètres hémodynamiques simples analysés, l'inhalation de salbutamol s'accompagne en revanche d'une augmentation des pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique dans l'étude n°3.

- Il apparaît donc que l'amélioration de l'oxygénation faisant suite à l'administration de salbutamol inhalé serait davantage la conséquence d'un rééquilibrage global des inadéquations \dot{V}/\dot{Q} au sein du poumon que celle d'une altération de la mécanique respiratoire. Les travaux de recherche menés ne permettent pas de conclure à un éventuel effet hémodynamique responsable de l'impact favorable du salbutamol sur l'oxygénation chez les chevaux présentant une réduction de la PaO_2 au cours de l'anesthésie.
- L'ARM unique suivie d'une PEEP et l'inhalation de salbutamol ont montré une efficacité similaire à augmenter la PaO_2 chez les chevaux anesthésiés pour laparotomie. Utilisés en première intention, l'ARM et le salbutamol ont une efficacité respective de 76 et 79%. Toutefois, en cas d'échec du premier traitement, l'intérêt de combiner les deux modalités thérapeutiques dépend de la séquence d'administration. En effet, alors que l'inhalation de salbutamol après une ARM infructueuse ne présente qu'un intérêt très marginal, l'application d'une ARM après échec du salbutamol inhalé permet de traiter efficacement la plupart des chevaux présentant des troubles de l'oxygénation. De cette façon, seulement 7% de l'ensemble des individus traités avec le salbutamol restent hypoxémiques.
- Les études n°2 et n°3 rapportent l'efficacité du salbutamol à augmenter la PaO_2 chez le cheval anesthésié et présentant des troubles de l'oxygénation dans 68 et 65% des cas, respectivement.
- Au vu de l'analyse des données démographiques et des paramètres cliniques précédant l'administration du traitement, il semblerait que les individus ayant une masse corporelle supérieure présentent une moins bonne réponse à l'inhalation de salbutamol.
- Le salbutamol inhalé (2 µg/kg) est doté d'une efficacité supérieure à celle du salmétérol (0.5 µg/kg) pour augmenter la PaO_2 chez les chevaux présentant des troubles de l'oxygénation au cours de l'anesthésie. En effet, au sein de ce groupe d'individus, le salbutamol et le salmétérol augmentent l'oxygénation dans 65 et 35% des cas, respectivement.
- Dans l'étude n°3, l'analyse critique des paramètres respiratoires simples (f_R , PIP et FIO_2) n'a mis en évidence aucune variation jugée significative sur le plan clinique à la suite de l'inhalation de salbutamol ou de salmétérol.

Contrairement à la majorité des travaux menés sur le salbutamol inhalé (Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Casoni, Spadavecchia, Adami, 2014 ; Clark-Price et al., 2022) et l'ARM unique (Staffieri et al., 2011 ; Santos et al., 2013 ; Araos et al., 2019), les différentes études cliniques qui constituent

ces travaux de recherche ont été conduites sur un large échantillon de véritables patients hypoxémiques et permettent donc de pallier un manque important dans la littérature scientifique en anesthésie équine. En effet, la plupart des recherches dédiées aux troubles de l'oxygénation ont jusqu'à présent été réalisées sur un petit nombre de chevaux d'expérience normoxémiques.

Malheureusement, aucune des trois études ne comporte de groupe contrôle. Or, il est impossible d'exclure que l'application de la ventilation mécanique conventionnelle et/ou l'élévation progressive de la FIO₂ auraient suffi à augmenter la PaO₂, en particulier lorsque les troubles de l'oxygénation étaient décelés peu de temps après l'induction. De plus, chez les chevaux subissant une laparotomie et présentant donc potentiellement un certain degré de distension abdominale, il se pourrait que l'ouverture de l'abdomen ainsi que le dégazage et le repositionnement des organes auraient à eux seuls permis d'améliorer l'oxygénation. Alors que l'extériorisation du côlon ascendant est associée à une hausse de la PaO₂, la fermeture de l'abdomen en fin de chirurgie s'accompagne d'ailleurs d'une chute de celle-ci (McCoy et al., 2011).

L'étude n°1 rapporte pour la première fois la capacité du salbutamol inhalé à augmenter, non seulement, la PaO₂, mais aussi, la C_{dyn}. Or, en dépit d'une efficacité largement acceptée à agir favorablement sur l'oxygénation, le mécanisme d'action du salbutamol reste méconnu. Cette molécule pourrait agir sur la mécanique respiratoire et/ou l'hémodynamique, l'importance relative de chacun des mécanismes demeurant indéterminée. Cette observation faite dans l'étude n°1 a conduit à la réalisation de l'étude n°2 qui vise notamment à investiguer l'hypothèse d'une action bronchodilatatrice éventuelle du salbutamol, responsable de son impact favorable sur la PaO₂. L'étude n°2 n'a cependant pas permis de confirmer cette hypothèse. En effet, la C_{dyn} est inaffectée par l'inhalation de salbutamol, indépendamment de l'impact de cette molécule sur l'oxygénation. Ces résultats confirment l'absence d'effet du salbutamol sur la spirométrie chez le cheval anesthésié malgré la capacité de cette molécule à lutter contre les troubles de l'oxygénation (Patschova, Kabes, Krisova, 2010).

Toutefois, les études n°1 et n°2 utilisent une définition différente de la C_{dyn}. Tandis que l'étude n°1 s'appuie sur la C_{dyn} absolue comme l'avaient fait Patschova et ses collaborateurs (2010), l'étude n°2 se base sur la C_{dyn} relative, c'est-à-dire rapportée à la masse corporelle de l'individu. Alors que la C_{dyn} est directement proportionnelle à la masse corporelle chez le patient pédiatrique anesthésié respirant spontanément (Olsson & Lindahl, 1985) et chez le chien anesthésié ventilé mécaniquement (Bradbrook et al., 2013), elle ne semble pas influencée par la masse corporelle chez l'adulte conscient (Galetke et al., 2007). Néanmoins, chez l'adulte obèse (Littleton, 2012 ; Peters & Dixon,

2018) et chez le chien obèse anesthésié et ventilé mécaniquement (Asorey et al., 2020 ; García-Sanz et al., 2020), la compliance du système respiratoire est affectée négativement par le score corporel excessif. Dès lors, il semble plus adéquat de tenir compte de la masse corporelle dans le calcul de la C_{dyn} .

Bien que Patschova et ses collaborateurs (2010) aient eu recours à la C_{dyn} absolue, seulement six chevaux d'expérience avec une masse corporelle proche (de 471 à 587 kg) étaient inclus dans le protocole de recherche. Le petit nombre de chevaux et la masse corporelle semblable de ceux-ci pourraient donc ne pas invalider les résultats concernant la spirographie rapportés dans cette publication. En revanche, le nombre plus important de chevaux (i.e. 62) et la répartition plus disparate de leurs masses corporelles (de 230 à 731 kg) font de la C_{dyn} absolue un paramètre peu approprié à l'évaluation de la mécanique respiratoire dans l'étude n°1. Il convient donc de considérer avec prudence l'augmentation de la C_{dyn} associée à l'amélioration de l'oxygénation faisant suite à l'ARM unique ainsi qu'à l'inhalation de salbutamol chez les chevaux anesthésiés pour laparotomie rapportée dans cette étude. L'usage de la C_{dyn} relative, calculée par rapport à la masse corporelle, semble plus adapté à la taille du groupe (i.e. 73 chevaux) et la large gamme de masses corporelles (de 170 à 914 kg) dans l'étude n°2. L'absence de variation de la C_{dyn} à la suite de l'administration de salbutamol, et ce indépendamment de son effet sur l'oxygénation, fait donc de l'altération de la mécanique ventilatoire un mécanisme d'action peu probable de cette molécule chez le cheval anesthésié.

En dépit de l'effet bronchodilatateur du salbutamol et de sa capacité à augmenter la C_{dyn} chez le cheval asthmatique et conscient (Derksen et al., 1999 ; Arroyo et al., 2016), la bronchodilatation déjà produite par l'isoflurane (Watney, Jordan, Hall, 1987) pourrait empêcher le salbutamol de produire davantage de relaxation bronchique chez le sujet anesthésié. De la même manière, la kétamine administrée pour l'induction et en cours de procédure pourrait également provoquer de la bronchodilatation (Simonini et al., 2022) et, dès lors, interférer avec l'effet des agonistes β -2 adrénergiques. Le mécanisme d'action responsable de l'effet bronchodilatateur de la kétamine est incertain mais il pourrait être médié par l'intermédiaire des récepteurs β -2 adrénergiques (Wilson, Hatch, Rehder, 1993 ; Bevan, Rose, Duggan, 1997).

La C_{st} est basée sur la pression plateau, obtenue durant une pause inspiratoire. L'absence de tout flux de gaz lors de l'obtention de cette pression permet d'exclure la composante résistive du système respiratoire de la mesure de la C_{st} . Au contraire, le calcul de la C_{dyn} repose sur l'utilisation de la PIP, mesurée en présence d'un flux de gaz, et donc influencée par la composante résistive du système respiratoire. Par conséquent, la C_{dyn} sous-estime invariablement la C_{st} et est davantage

sujette aux variations. La C_{st} reflète donc plus précisément la compliance combinée du poumon et de la cage thoracique, indépendamment du flux de gaz en leur sein (Hentschel, Semar, Guttmann, 2011 ; Chambers, Huang, Matthews, 2015c). Néanmoins, en supposant un effet bronchodilatateur, et donc une diminution potentielle de la résistance à l'écoulement de l'air, la C_{dyn} aurait pu être affectée par le salbutamol. De plus, la PIP obtenue en conditions dynamiques rendrait mieux compte des contraintes mécaniques pouvant occasionner des VILI. En effet, la pause inspiratoire laisse au V_T le temps de se distribuer à une plus grande partie du poumon, permettant ainsi à la PIP de diminuer et de se stabiliser au niveau de la pression plateau (Lichtwarck-Aschoff et al., 2000 ; Tawfik et al., 2022). Plutôt que de substituer la C_{st} à la C_{dyn} , ces deux paramètres auraient été avantageusement combinés afin d'étudier l'effet du salbutamol inhalé et de l'ARM unique sur la mécanique respiratoire.

Bien que l'utilisation de la spirométrie puisse aider à limiter les risques liés à l'application de la ventilation mécanique, il est difficile, voire impossible, d'évaluer le comportement des différentes zones du poumon sur la seule base des courbes pression-volume qu'elle fournit (Lichtwarck-Aschoff et al., 2000). Afin de suivre la distribution de la ventilation en temps réel lors de l'application d'une ARM séquentielle chez le cheval anesthésié, Moens et ses collaborateurs (2014) ont proposé de recourir à trois méthodes non invasives de monitoring en sus de la spirométrie : l'EIT, la capnographie volumétrique et la pléthysmographie respiratoire par ultrasons. Cette dernière mesure les variations de diamètre thoracique et permet donc de détecter les changements de volume en fin d'expiration. Cependant, elle est incapable de distinguer entre distension plus importante d'alvéoles déjà ventilées et recrutement de plages d'atélectasie, et ne participe donc pas à la compréhension de la distribution régionale de la ventilation (Moens et al., 2014). Bien que la capnographie volumétrique et la spirométrie permettent de déterminer la pression de fermeture et donc d'optimiser la stratégie ventilatoire et les échanges gazeux, elles ne fournissent pas d'information directe quant à la distribution de la ventilation et de la perfusion dans les différentes zones du poumon (Moens et al., 2014). L'impédance est au courant alternatif ce que la résistance est au courant continu. L'EIT est une technique d'imagerie non ionisante qui repose sur l'application de courants alternatifs via une paire d'électrodes et la mesure du courant résiduel dans les autres électrodes. Sur base de la distribution de ces voltages, les changements régionaux d'impédance sont calculés, ils correspondent à des changements localisés des volumes d'air et de sang au travers de la section du thorax circonscrite par la ceinture portant les électrodes et mise en place afin d'effectuer la mesure (**Figure 15**) (Brabant et al., 2022).

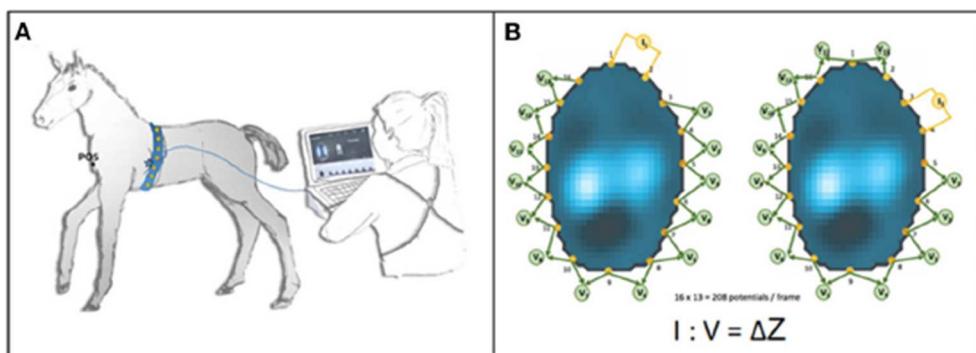


Figure 15 (A) Placement de la ceinture portant les électrodes autour du thorax. **(B)** Illustration du principe de mesure : la tomographie par impédance électrique repose sur l'application de courants alternatifs imperceptibles (à une fréquence généralement comprise entre 50 et 250 kHz, et d'une intensité inférieure à 10 mA) à travers une paire d'électrodes conductrices (en jaune). La mesure du voltage dans les autres paires d'électrodes (en vert) permet le calcul de l'impédance. Chaque paire d'électrodes joue tour à tour le rôle d'électrodes conductrices et la mesure du voltage est répétée. Sur base de toutes les valeurs d'impédance calculées, une image est créée. Ce processus est reproduit en moyenne cinquante fois par seconde afin de générer suffisamment de données pour fournir une image dynamique. I, intensité ; V, voltage ; Z, impédance (Brabant et al., 2022).

L'EIT a montré son utilité dans l'espèce équine à de nombreuses reprises. Elle a permis d'étudier la distribution de la ventilation chez le cheval conscient (Ambrisko et al., 2016), en fin de gestation (Schramel et al., 2012), avec un pneumopéritoine (Beazley et al., 2022) et suivant la phase de réveil de l'anesthésie (Mosing et al., 2016b). Par ailleurs, elle a été largement appliquée au suivi de la distribution de la ventilation chez le sujet anesthésié et soumis à la ventilation mécanique conventionnelle (Auer et al., 2019) ou traité avec une ARM (Moens et al., 2014 ; Ambrisko et al., 2017 ; Mosing et al., 2017 ; Andrade et al., 2022), une CPAP (Mosing et al., 2018a ; Sacks et al., 2023), un ventilation FLEX (Araos et al., 2023) ou différents rapports entre les temps inspiratoire et expiratoire (Pittman et al., 2022). Cette technique a aussi été utilisée afin d'analyser l'impact de l'intubation trachéale sur la distribution de la ventilation chez le cheval anesthésié et respirant spontanément (Moreno-Martinez et al., 2022).

Ces différentes études ont prouvé la capacité de l'EIT à analyser en profondeur la distribution de la ventilation pulmonaire et, notamment, à visualiser ses changements indépendamment dans les poumons gauche et droit, ainsi que dans différentes régions de chaque champ pulmonaire. En outre, en rendant possible le calcul de la compliance des poumons gauche et droit séparément, cette

méthode autorise une compréhension plus fine des évènements survenant au cours de l'ARM séquentielle. Elle a d'ailleurs montré que la ventilation respective de chaque poumon n'était pas rendue optimale au même palier de PEEP durant la phase de titration croissante de l'ARM séquentielle chez le cheval anesthésié et placé en décubitus latéral (Moens et al., 2014). De plus, bien que la compliance globale corresponde à la somme de toutes les compliances régionales, l'EIT a prouvé que la valeur maximale des compliances globale et régionale n'était pas atteinte au même palier de la phase de titration (Moens et al., 2014). En effet, l'amélioration de la compliance globale engendrée par une ARM résulte principalement de la réouverture des alvéoles collabées dans le poumon déclive. Cependant, le poumon non déclive est plus susceptible que le poumon déclive de voir sa compliance changer quand la majeure partie de ce dernier est touchée par l'atélectasie (Soni & Williams, 2008 ; Cammarota et al., 2024).

En sus de l'étude de la distribution de la ventilation, l'EIT s'est avérée efficace pour cartographier les rapports \dot{V}/\dot{Q} et suivre leur évolution en réponse à l'application de la ventilation FLEX chez le cheval anesthésié (Brabant et al., 2022 ; Araos et al., 2023). Cette technique est donc également capable de distinguer les phénomènes ventilatoires des phénomènes circulatoires. En outre, l'EIT s'est montrée utile à la détection des changements de débit respiratoire associés à la bronchoconstriction provoquée par la nébulisation d'histamine (Secombe et al., 2020 ; Secombe et al., 2021) et ceux associés à la bronchodilatation induite par l'inhalation de salbutamol chez le cheval conscient (Secombe et al., 2021). Chez l'être humain souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive et soumis à l'administration d'un bronchodilatateur, l'association de l'EIT à la spirométrie a permis d'apprécier les différences régionales qui existent au sein du poumon et présenterait donc un avantage en termes de diagnostic et de pronostic (Vogt et al., 2016). L'EIT étant la seule des méthodes investiguées par Moens et ses collaborateurs (2014) à offrir la possibilité de mettre en évidence des évènements à l'échelle régionale, ces derniers ont suggéré qu'elle pourrait constituer un allié précieux dans la compréhension des processus physiopathologiques touchant le poumon du cheval anesthésié ainsi que dans le développement de nouvelles stratégies ventilatoires (Moens et al., 2014). Au vu de sa capacité à suivre les variations de la distribution de la ventilation et des rapports \dot{V}/\dot{Q} faisant suite à l'application de la ventilation mécanique ainsi que celles de débit respiratoire résultant de la modulation du diamètre bronchique, l'EIT, combinée à la spirométrie, aurait sans doute permis d'évaluer plus en profondeur l'effet de l'ARM unique et de l'inhalation de salbutamol sur la mécanique respiratoire dans ces travaux de recherche. Malheureusement, cette méthode de monitoring n'était pas disponible et l'appréciation de la mécanique respiratoire s'est donc limitée à la spirométrie.

Bien que la tomodensitométrie soit considérée comme la méthode de référence pour évaluer le recrutement alvéolaire chez l'être humain (Cammarota et al., 2024), et bien qu'elle ait été appliquée avec succès au chien (Sanchez et al., 2024), au cochon (Vivona et al., 2023), au poulain (Lascola et al., 2016 ; Raidal et al., 2023 ; Sacks et al., 2023) et au poney (Auckburally et al., 2022a,b ; Auckburally et al., 2023) en médecine vétérinaire, le gabarit imposant du cheval adulte empêche son usage dans l'étude de la mécanique ventilatoire chez ce dernier.

En plus de la co-oxymétrie, la mesure de la PaO_2 est également possible grâce à un capteur à fibre optique introduit au travers d'un cathéter artériel périphérique. Cette technologie a prouvé son efficacité à suivre les variations de l'oxygénation en continu chez le cheval anesthésié et soumis à une ARM (Hummer et al., 2022). Toutefois, ce paramètre n'est pas le plus approprié pour estimer le \dot{Q}_s/\dot{Q}_t . Néanmoins, la nécessité de placer un cathéter artériel pulmonaire rend le calcul précis du \dot{Q}_s/\dot{Q}_t invasif. Le recours à des alternatives moins invasives, obtenues sur base du sang artériel périphérique, et fiables, est donc indispensable en vue d'apprécier le shunt intra-pulmonaire. On distingue deux types d'indices selon qu'ils reposent sur la PaO_2 (e.g. $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, utilisé dans l'étude n°1) ou sur le CaO_2 (i.e. la F-shunt, utilisée dans les études n°1 et n°2). Parmi tous les indicateurs du shunt intra-pulmonaire déjà proposés, la F-shunt est celui qui rend compte le plus fidèlement du \dot{Q}_s/\dot{Q}_t (Araos et al., 2012 ; Briganti et al., 2015 ; van Loon, de Grauw, Van Oostrom, 2018 ; Dugdale et al., 2020 ; Moreno-Martinez, Senior, Mosing, 2022). Le calcul de la F-shunt repose une différence fixe de 3.5 mL/dL entre le CaO_2 et le CvO_2 (**Figure 5** p. 24). En augmentant le CO, la dobutamine pourrait réduire cette différence, et la F-shunt pourrait dès lors sous-estimer le \dot{Q}_s/\dot{Q}_t . Toutefois, aux débits d'infusion de dobutamine communément administrés en pratique clinique, y compris dans les différentes études qui constituent ces travaux de recherche, la F-shunt reste un indicateur fiable du \dot{Q}_s/\dot{Q}_t (Briganti et al., 2015 ; Garcia Filho et al., 2023). La PaO_2 a cependant été utilisée afin de définir le taux de succès dans les diverses études qui composent ces travaux de recherche. Bien que de nombreux facteurs autres que l'atélectasie (i.e. la ventilation alvéolaire, la diffusion alvéolo-capillaire et la FIO_2) puissent affecter la valeur de ce paramètre et qu'il ne soit dès lors pas le plus précis pour estimer le shunt intra-pulmonaire, il est largement employé dans la pratique clinique quotidienne (Chambers, Huang, Matthews, 2015h,l). De plus, la définition même de l'hypoxémie repose sur la PaO_2 (i.e. PaO_2 inférieure à 60 mmHg) (Chambers, Huang, Matthews, 2015l). Alors que la FIO_2 est standardisée dans l'étude n°3 (i.e. 70%), et que sa valeur est comparable au sein des différents groupes dans l'étude n°1, elle n'est malheureusement pas analysée dans l'étude n°2. Toutefois, dans l'étude n°1, la PaO_2 avant l'administration du traitement est corrélée positivement

avec le temps écoulé depuis l'induction. Or, la FIO_2 augmente progressivement en début d'anesthésie. Bien que ce paramètre se soit montré similaire entre les différents groupes de l'étude n°1, il s'étend de 28 à 96% dans cette étude, et de 38 à 97% dans l'étude n°2. Il est donc impossible d'exclure l'influence de la composition du mélange de gaz inspiré sur la PaO_2 , et donc sur le taux de succès que rapportent les études n°1 et n°2. Bien que le caractère laborieux du calcul de la F-shunt limite son utilisation routinière dans la pratique clinique, le recours au rapport entre la PaO_2 et la FIO_2 ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) pour déterminer le succès du traitement aurait permis de ne pas éluder l'impact de la composition du mélange de gaz inspiré. Le rapport entre la PaO_2 et la FIO_2 (étude n°1), et la F-shunt (études n°1 et n°2), ont cependant été calculés à des fins mécanistiques. Ils montrent que, bien que l'ARM unique n'affecte pas le shunt intra-pulmonaire, l'inhalation de salbutamol le diminue efficacement chez les sujets qui y répondent positivement en améliorant leur oxygénation. Dans l'étude n°1, la F-shunt s'étend de 22 à 69% et est en moyenne de 40%, dépassant ainsi amplement la valeur de 33% décrite en décubitus dorsal chez le cheval anesthésié (Nyman & Hedenstierna, 1989). Dès lors, la sévérité de l'atélectasie touchant le poumon de certains des chevaux inclus dans cette étude pourrait expliquer l'échec de recrutement alvéolaire avec l'ARM unique utilisée. En effet, étant donné la diversité des constantes de temps au sein d'un tel poumon, l'application de cette ARM unique pourrait résulter en une distension additionnelle des unités alvéolo-capillaires fonctionnelles plutôt qu'en une réouverture de celles qui sont collabées (Soni & Williams, 2008). Cette hypothèse est compatible avec l'augmentation de la C_{dyn} observée malgré l'absence de changement des indicateurs de shunt intra-pulmonaire dans l'étude n°1.

L'étude n°2 a notamment pour but d'étudier l'effet du salbutamol inhalé sur les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} au sens large, et donc également sur l'espace mort, chez les chevaux souffrant de troubles de l'oxygénation en cours d'anesthésie. La différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone ($P[\text{a}-\text{E}']\text{CO}_2$), ainsi que le rapport entre la différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone et la PaCO_2 ($P[\text{a}-\text{E}']\text{CO}_2/\text{PaCO}_2$) ont été calculés afin d'estimer l'espace mort physiologique et sa composante alvéolaire, respectivement. Ces deux indicateurs, obtenus à la suite de simplifications successives de l'équation de Bohr et puis de Enghoff, sont fortement affectés par la perfusion pulmonaire, et donc par le \dot{Q}_s/\dot{Q}_t . Par conséquent, leur aptitude à apprécier l'espace mort est d'autant plus faible que l'atélectasie, et donc le shunt intra-pulmonaire, sont étendus. Il convient donc de les considérer comme un moyen d'évaluer les inadéquations \dot{V}/\dot{Q} globales au sein du poumon plutôt que comme une façon de calculer l'espace mort. Une interprétation conjointe de la différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone et de la PaO_2 est donc nécessaire (Chambers,

Huang, Matthews, 2015k ; Mosing et al., 2018b ; Moreno-Martinez, Senior, Mosing, 2022). Dans l'étude n°2, la coexistence d'une large différence alvéolo-capillaire en dioxyde de carbone (i.e. 15 [1-47] mmHg), d'une faible PaO_2 (i.e. 71 ± 16 mmHg), et d'une importante F-shunt (i.e. 39 [26-86] %), est en faveur d'un \dot{Q}_s/\dot{Q}_t anormalement élevé plutôt que d'un espace mort excessif, avant traitement, chez les chevaux répondant positivement à l'administration de salbutamol. De plus, le fait que les valeurs les plus élevées de différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone, et de rapport entre la différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone et la PaCO_2 , soient observées chez l'individu présentant la plus large F-shunt corrobore cette hypothèse. Dans l'étude n°2, la réduction de la différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone, et du rapport entre la différence alvéolo-artérielle en dioxyde de carbone et la PaCO_2 , rapportée uniquement chez les chevaux présentant une réponse positive au salbutamol fait donc plus probablement suite à la diminution du shunt intra-pulmonaire que de l'espace mort. L'approximation de l'espace mort basée sur l'équation de Enghoff peut être facilement obtenue de différentes manières chez le cheval anesthésié (Drábková, Schramel, Kabes, 2018 ; Mosing et al., 2018b ; Frampton et al., 2023). Cependant, le remplacement de la PACO_2 dans l'équation de Bohr (**Figure 6** p. 25) par la PaCO_2 dans l'équation de Enghoff (**Figure 8** p. 26) donne lieu à des imprécisions. En effet, l'équation de Enghoff surestime l'espace mort physiologique, et ce d'autant plus que le shunt intra-pulmonaire est important. Dès lors, le recours à l'équation de Bohr s'avère être le seul moyen fiable de calculer l'espace mort physiologique. En fournissant à la fois la PACO_2 et la PECO_2 , la capnographie volumétrique permet de déterminer l'espace mort alvéolaire et physiologique à chaque cycle respiratoire (Tusman, Suarez Sipmann, Bohm, 2012 ; Mosing et al., 2018b). Cette méthode de monitoring aurait pu se révéler utile à l'étude des inadéquations \dot{V}/\dot{Q} dans ces travaux de recherche mais n'était malheureusement pas disponible. Par ailleurs, la capnographie volumétrique aurait pu apporter davantage d'information quant aux phénomènes se produisant durant l'ARM unique mise en œuvre dans l'étude n°1. En effet, lorsqu'elle est efficace, l'ARM résulte en un recrutement des alvéoles collabées tout en évitant la distension exagérée des alvéoles déjà ventilées, permettant ainsi d'optimiser la compliance respiratoire et l'oxygénation, tout en minimisant l'espace mort (Moens et al., 2014 ; Verscheure et al., 2016). La capnographie volumétrique a d'ailleurs montré son utilité à suivre l'espace mort alvéolaire lors du développement de nouvelles stratégies ventilatoires chez le cheval anesthésié soumis à une CPAP (Mosing et al., 2018a ; Raidal et al., 2023) ou à la ventilation mécanique combinée à une ARM séquentielle (Moens et al., 2014) ou à l'ajout d'une pause inspiratoire (Portela et al., 2023). Dans l'étude n°1, la C_{dyn} augmente alors que la F-shunt et le rapport entre la PaO_2 et la FIO_2 ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) restent inchangés à la suite de l'application de l'ARM unique, suggérant une distension plus

importante des alvéoles déjà ventilées plutôt qu'un recrutement des plages d'atélectasie. Bien que l'espace mort ne soit pas analysé dans cette étude, les observations réalisées laissent supposer qu'une augmentation de ce paramètre pourrait avoir lieu. Le recours à la capnographie volumétrique aurait donc sans doute permis une meilleure compréhension des évènements associés à l'ARM unique dans l'étude n°1.

Il est difficile de comparer les taux de succès des traitements entre les différentes études qui composent ces travaux de recherche car la définition de l'intervention fructueuse varie d'une étude à l'autre. En effet, bien que le critère d'inclusion principal soit le même dans toutes les études (i.e. PaO₂ inférieure à 100 mmHg), l'étude n°1 classe dans le groupe des réponses positives les chevaux dont la PaO₂ égale ou dépasse 100 mmHg après traitement alors que les études n°2 et n°3 considèrent qu'une augmentation de la PaO₂ d'au moins 20% constitue une réponse favorable à l'intervention.

Parmi les études dédiées à la prise en charge de l'hypoxémie chez le cheval anesthésié, aucune n'a défini un taux de succès. Elles se sont seulement contentées de rapporter les variations de certains paramètres à la suite du traitement. Il est toutefois important de rappeler, qu'à l'exception de certains (Keegan et al., 1991 ; Wilson & McFeely, 1991 ; Robertson & Bailey, 2002 ; Levionnois, Iff, Moens, 2006 ; Portier et al., 2009 ; Mosing & Junot, 2011), la plupart de ces travaux ne visaient pas spécifiquement des chevaux présentant des troubles de l'oxygénation. Bien que la définition du taux de succès soit arbitraire, celle utilisée dans les études n°2 et n°3 semble plus appropriée. En effet, en s'appuyant sur la définition proposée dans l'étude n°1, un individu dont la PaO₂ passe de 99 à 100 mmHg est classé parmi ceux qui répondent positivement, alors que celui chez lequel elle augmente de 40 à 99 mmHg est classé parmi ceux qui ne présentent pas une réponse satisfaisante, malgré une augmentation de la PaO₂ de 248%. Cependant, en se basant sur une augmentation d'au moins 20% de la PaO₂ pour considérer une réponse au traitement comme favorable, certains chevaux sont qualifiés de répondeurs bien qu'ils soient toujours hypoxémiques. Toutefois, comme le suggère l'étude n°1, la correction des troubles de l'oxygénation pourrait requérir la combinaison de plusieurs interventions dans les cas les plus sévères. La période d'inclusion de l'étude n°2 (de mars 2014 à octobre 2020) chevauche partiellement celle de l'étude n°1 (de mars 2014 à janvier 2019). Certains cas déjà inclus dans l'étude n°1 ont donc également été analysés rétrospectivement dans l'étude n°2. Etant donné l'utilisation de différentes définitions du succès dans ces deux études, certains chevaux classés parmi ceux présentant une réponse satisfaisante dans l'étude n°1 ont été classés parmi ceux présentant une réponse insuffisante dans l'étude n°2, et inversement. Néanmoins, la façon d'apprécier le taux de succès dans les études

n°2 et n°3 découlent d'une analyse critique de l'étude n°1. Lorsque les chevaux satisfaisaient aux critères d'inclusion, il a donc été jugé inopportun de les exclure de l'étude n°2 seulement parce qu'ils avaient déjà été inclus dans l'étude n°1, au risque de perdre une quantité non négligeable de données.

Le salbutamol inhalé provoque une dominance sympathique au sein du système nerveux autonome et résulte en une hausse du CO chez l'être humain sain (Cekici et al., 2009 ; Snyder et al., 2011 ; Edgell et al., 2016). En effet, bien que l'administration par inhalation vise à limiter les effets systémiques indésirables, une portion des médicaments administrés de cette façon est malgré tout absorbée et se retrouve dès lors dans la circulation sanguine. Les effets hémodynamiques associés à l'administration d'agonistes β -2 adrénergiques sont attribués à l'activation de récepteurs β adrénergiques situés en dehors du système respiratoire. Alors que les récepteurs β -2 adrénergiques sont majoritaires dans les systèmes respiratoire et vasculaire, les récepteurs β -1 adrénergiques sont davantage représentés dans le cœur (Törneke, Igvast Larsson, Appelgren, 1997 ; Törneke, 1999 ; Abraham, Shibeshi, Ungemach, 2011 ; Schellenberg et al., 2020). Toutefois, le myocarde équin renferme une quantité non négligeable de récepteurs β -2 adrénergiques. En effet, ces derniers représenteraient 29% de l'ensemble des récepteurs β adrénergiques présents dans le cœur chez le cheval (Törneke, 1999). Les effets chronotrope et inotrope associés au salbutamol inhalé pourraient donc être la conséquence d'une stimulation directe des récepteurs β -2 adrénergiques, ou d'un baroréflexe occasionné par la vasodilatation induite par l'activation des récepteurs β -2 adrénergiques vasculaires. Néanmoins, bien que le salbutamol soit classé parmi les agonistes sélectifs des récepteurs β -2 adrénergiques, il n'est pas totalement dépourvu d'affinité pour le sous-type β -1. En effet, le salbutamol est 27 fois plus sélectif pour les récepteurs β -2 que pour les récepteurs β -1 adrénergiques chez l'homme (Billington, Penn, Hall, 2017). Casoni et ses collaborateurs (2014) ont d'ailleurs proposé que la tachycardie observée à la suite du traitement au salbutamol chez certains chevaux anesthésiés serait due à l'effet chronotrope lié à l'activation des récepteurs β -1 adrénergiques cardiaques (Casoni, Spadavecchia, Adami, 2014). Certains auteurs ont donc suggéré que c'est l'augmentation de la HR et du CO, ainsi que l'amélioration consécutive de la perfusion pulmonaire, qui seraient responsables de l'impact bénéfique du salbutamol sur l'oxygénation chez le cheval anesthésié (Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Clark-Price et al., 2022).

Le salmétérol est plus sélectif pour les récepteurs β -2 adrénergiques que le salbutamol, son affinité pour ces derniers étant 3000 fois plus élevée que pour le sous-type β -1 (Billington, Penn, Hall,

2017). La différence d'efficacité entre le salbutamol et le salmétérol mise en évidence dans l'étude n°3 pourrait être liée à leur différence d'affinité pour les récepteurs β -1 adrénnergiques. En effet, alors que le salbutamol est associé à une augmentation des pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique, aucun de ces paramètres n'est modifié par le salmétérol dans cette étude. En outre, aucun effet cardiovasculaire n'a été observé chez le cheval asthmatique conscient traité à l'aide de salmétérol inhalé (Henrikson & Rush, 2001). Cependant, l'administration de salmétérol cause de la tachycardie chez l'être humain sain et conscient (Bennett & Tattersfield, 1997) ainsi que chez le singe macaque rhésus anesthésié (Fozard & Buescher, 2000). La survenue d'altérations hémodynamiques dans une autre espèce ne peut donc être complètement exclue.

L'analyse des conséquences cardiovasculaires de l'ARM unique, du salbutamol et du salmétérol se limite à l'observation de paramètres hémodynamiques simples (HR, sAP et débit d'infusion de la dobutamine) au sein de ces travaux de recherche. Bien qu'une diminution transitoire des sAP soit observée au cours de l'élévation de la pression inspiratoire chez les chevaux soumis au recrutement alvéolaire, ni cette ARM, ni le salbutamol ne modifient significativement les paramètres hémodynamiques simples dans l'étude n°1. Toutefois, l'étude n°3 rapporte que l'inhalation de salbutamol pourrait être associée à une augmentation des sAP, et l'étude n°2 suggère que cette augmentation ne pourrait avoir lieu que chez les individus répondant positivement à ce traitement. L'augmentation du CO chez l'homme sain traité avec du salbutamol inhalé s'accompagne d'une élévation inconstante de la HR sans être jamais associée à une élévation des sAP. Dès lors, il apparaît comme indispensable d'inclure la mesure du CO au monitoring employé afin d'investiguer l'effet hémodynamique de l'inhalation de salbutamol (Cekici et al., 2009 ; Snyder et al., 2011). Chez le cheval anesthésié, alors que l'administration de salbutamol est accompagnée ou non d'une augmentation de la HR, les sAP demeurent constamment inchangées (Robertson & Bailey, 2002 ; Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Clark-Price et al., 2022). Patschova et ses collaborateurs sont les seuls à avoir intégré un suivi du CO à leur étude, concluant à la hausse du CO et de la HR sans aucune altération des sAP mais avec une diminution des pAP (Patschova, Kabes, Krisova, 2010). Face à ces observations, la mesure du CO se serait certainement révélée être une aide précieuse dans le cadre de l'étude des mécanismes d'action du salbutamol, et de la compréhension de la différence d'efficacité entre le salbutamol et le salmétérol. De plus, le suivi du CO aurait permis d'appliquer l'ARM unique avec plus de sécurité. En effet, il est probable qu'une augmentation abrupte de la pression inspiratoire maximale chez des chevaux anesthésiés pour laparotomie, et donc parfois très compromis sur le plan cardiovasculaire, engendre des perturbations hémodynamiques, au moins transitoires.

D'importantes variations individuelles de la densité des récepteurs β adrénergiques, mais aussi de la distribution entre les sous-types β -1 et β -2, existent au sein de la population équine (Törneke, Ingvar Larsson, Appelgren, 1997 ; Törneke, 1999). Or, la densité des récepteurs peut influencer la réponse thérapeutique. En effet, une étude réalisée *in vitro* a mis en évidence une corrélation positive entre la densité des récepteurs β adrénergiques dans le muscle lisse trachéal de chien et la myorelaxation causée par l'isoprénaline (Minneman et al., 1983). De la même façon, la réponse au propanolol est corrélée positivement à la densité des récepteurs β adrénergiques sur les lymphocytes chez l'être humain (Zhou et al., 1989). Dès lors, l'échec du traitement au salbutamol et au salmétérol observé chez certains chevaux inclus dans ces travaux de recherche pourrait être causé par des variations interindividuelles de la densité et/ou de la distribution des sous-types de β récepteurs au sein de la population équine.

En outre, les gènes qui codent pour les récepteurs β -1 et β -2 adrénergiques présentent un certain degré de polymorphisme chez l'homme (Taylor & Bristow, 2004). Les variations portées par ces récepteurs altèrent leur affinité pour les agonistes β adrénergiques (Green et al., 1993). De plus, elles résultent en une perturbation de la transduction du signal lors de leur activation. Ce polymorphisme génétique pourrait donc être responsable de l'hétérogénéité de la réponse aux agonistes β adrénergiques observée au sein de la population humaine (Green et al., 1995). Les variations rencontrées au sein du gène codant pour les récepteurs β -2 adrénergiques affecteraient d'ailleurs la probabilité qu'un enfant, sain ou asthmatique, réponde positivement à l'administration de salbutamol (Martinez et al., 1997). Bien que le polymorphisme génétique des récepteurs β adrénergiques n'ait pas été investigué dans l'espèce équine, son existence pourrait conduire à l'échec du traitement par le salbutamol ou le salmétérol rapporté dans ces travaux de recherche.

Bien que la dose de salbutamol inhalé de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ait prouvé son efficacité à améliorer l'oxygénation chez le cheval anesthésié (Robertson & Bailey, 2002 ; Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Casoni, Spadavecchia, Adami, 2014 ; Clark-Price et al., 2022), la dose de salmétérol de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ est extrapolée à partir de celle utilisée chez le cheval asthmatique conscient (Henrikson & Rush, 2001 ; Bullone et al., 2017).

Les études menées *in vitro* sur des muscles trachéaux isolés à partir de cochons d'inde ont montré que le salmétérol est 2 à 100 fois plus puissant que le salbutamol pour provoquer de la myorelaxation au sein des échantillons analysés (Ball et al., 1991 ; Roux, Grandordy, Douglas, 1996). Les travaux conduits *in vivo* chez l'homme ont conclu que le salmétérol est 5 à 8 fois, et 7 à 18 fois, plus puissant que le salbutamol pour engendrer des effets respiratoires et systémiques (i.e.

augmentation de la HR, diminution de la pression artérielle diastolique et diminution de la kaliémie), respectivement (Smyth et al., 1993 ; Bennett et al., 1994 ; Bennett & Tattersfield, 1997). Chez les sujets asthmatiques, il est généralement recommandé d'administrer une dose 4 fois plus faible de salmétérol (i.e. 50 µg) que de salbutamol (i.e. 200 µg) afin d'obtenir une bronchodilatation satisfaisante. Les doses utilisées dans l'étude n°3 respectent donc cette dernière indication. Toutefois, une dose de salmétérol de 5.5 µg/kg s'est révélée nécessaire pour soulager la bronchoconstriction induite par la nébulisation de méthacholine chez le singe macaque rhésus maintenu sous TIVA (Fozard & Buescher, 2000). Dans l'étude n°3, il est impossible d'exclure que l'échec apparent du salmétérol inhalé à augmenter la PaO₂ chez le cheval anesthésié ne soit pas dû à un dosage inapproprié de cette molécule. En effet, les doses de 2 µg/kg de salbutamol et de 0.5 µg/kg de salmétérol pourraient ne pas être équivalentes.

Dans ces travaux de recherche, le salbutamol est utilisé sous forme de sulfate, et le salmétérol, sous forme de xinafoate. L'effet bronchodilatateur du sulfate de salbutamol commence cinq minutes après qu'il a été administré et dure trente minutes à trois heures chez le cheval asthmatique conscient (Derksen et al., 1999). Nous savons également que, chez le cheval anesthésié, le sulfate de salbutamol augmente la PaO₂ pendant au moins quarante minutes (Clark-Price et al., 2022). L'effet bronchodilatateur du xinafoate de salmétérol prend cours endéans les quinze minutes qui suivent son administration, il culmine entre trente et soixante minutes, et perdure jusqu'à six heures chez le cheval asthmatique conscient (Henrikson & Rush, 2001). L'impact du salbutamol inhalé sur l'oxygénation est analysé entre cinq et dix minutes après son administration dans l'étude n°1, et à quinze et trente minutes dans l'étude n°3. Bien que l'étude n°1 ne permette pas de conclure à l'intérêt du salbutamol au-delà de la période qui suit de très près le traitement, les différents moments de prélèvement sont cohérents avec la cinétique de la molécule (Derksen et al., 1999 ; Clark-Price et al., 2022). En revanche, les moments de prélèvement choisis dans l'étude n°3 (i.e. quinze et trente minutes après traitement) pourraient exercer une influence sur le taux de succès du salmétérol, et donc sur les résultats de cette étude. En effet, l'action maximale de cette molécule étant observée trente à soixante minutes après son administration, il est possible que certains individus aient été prématurément et injustement classés parmi ceux présentant une réponse négative. Cependant, il a été jugé inacceptable d'attendre soixante minutes, au risque d'exposer des chevaux confiés par leurs propriétaires à des niveaux plus sévères d'hypoxémie.

Bien que les agonistes β-2 adrénergiques soient administrés en début d'inspiration afin d'optimiser leur délivrance au poumon, comme décrit dans les précédentes études ayant investigué

l'effet du salbutamol chez le cheval anesthésié et ventilé mécaniquement (Robertson & Bailey, 2002 ; Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Clark-Price et al., 2022), la quantité de chaque molécule effectivement absorbée demeure inconnue. La mesure de la concentration plasmatique en salbutamol et en salmétérol aurait permis de répondre à cette interrogation. Dès lors, bien que la méthode d'administration soit standardisée, il est impossible de déterminer si les chevaux qui ne répondent pas au traitement absorbent une dose similaire à ceux qui y répondent positivement. De plus, alors que la ventilation est majoritairement dirigée vers la partie déclive du poumon chez le cheval anesthésié et respirant spontanément, elle se concentre davantage sur les régions non déclives lors du recours à la ventilation mécanique, et ce indépendamment du décubitus (Moens et al., 2014 ; Mosing et al., 2017 ; Auer et al., 2019 ; Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022). Or, tous les chevaux étant ventilés mécaniquement au moment de l'administration des agonistes β -2 adrénergiques dans ces travaux de recherche, les observations faites ci-dessus laissent suggérer une distribution préférentielle du salbutamol et du salmétérol au poumon non déclive, le moins concerné par l'atélectasie. Bien que l'EIT ait montré l'influence du mode de ventilation sur l'efficacité des traitements bronchodilatateurs nébulisés chez les humains souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive, son impact n'a pas été investigué dans l'espèce équine (Rahmel et al., 2019 ; Lima et al., 2023).

L'étude n°2 montre que les individus ayant une masse corporelle plus élevée répondent moins favorablement à l'inhalation de salbutamol. En 1987, Stegmann et Littlejohn ont observé une corrélation positive entre la masse corporelle et l'étendue du shunt intra-pulmonaire chez les chevaux anesthésiés, placés sur le dos et respirant spontanément (Stegmann & Littlejohn, 1987). Ce résultat a été confirmé en 1999 par Young et ses collaborateurs sur un groupe de chevaux anesthésiés à l'aide d'halothane et respirant spontanément (Young et al., 1999). Whitehair et Willits (1999) ont d'ailleurs suggéré que le risque de présenter des troubles de l'oxygénation serait majoré par une masse corporelle plus importante chez les chevaux maintenus sous anesthésie gazeuse (Whitehair & Willits, 1999). Chez les chevaux couchés sur le dos, anesthésiés à l'aide d'halothane et respirant spontanément, Mansel et Clutton (2008) ont montré, qu'à dimensions thoraciques similaires, les sujets les plus lourds ont une PaO_2 moindre (Mansel & Clutton, 2008). Schauvliege et ses collaborateurs (2018) ont rapporté que, parmi les chevaux couchés en décubitus dorsal et ventilés mécaniquement, ceux qui ont les masses corporelles les plus élevées présentent également les PaO_2 les plus basses, et les gradients alvéolo-artériels en oxygène ($\text{P}[A-a]\text{O}_2$) et les F-shunt les plus larges (Schauvliege et al., 2018). Parmi les chevaux anesthésiés pour laparotomie et ventilés mécaniquement, les individus avec une masse corporelle plus élevée auraient également une

propension à développer de l'hypoxémie (Hovda, Love, Chiavaccini, 2022 ; Marchese, Crystal, Louro, 2022). Au-delà de la masse corporelle, Moens et ses collaborateurs (1995) ont montré que les chevaux maintenus sous TIVA et présentant un développement abdominal excessif ont une PaO₂ plus faible et un gradient alvéolo-artériel en oxygène (P[A-a]O₂) plus large que ceux avec un développement abdominal normal, et ce indépendamment du décubitus (Moens et al., 1995). En outre, Loomes (2024) a montré que la PaO₂ est corrélée négativement avec le score corporel chez les chevaux placés sur le dos, anesthésiés à l'aide d'isoflurane et ventilés mécaniquement (Loomes, 2024). Au vu de tous ces résultats, il apparaît clairement que la masse corporelle élevée, le développement abdominal exagéré et le score corporel excessif sont des facteurs de risque associés au développement de l'hypoxémie chez le cheval anesthésié. Nonobstant cette dernière observation, dans l'étude n°2, les PaO₂ et les F-shunt avant traitement sont similaires dans le groupe de chevaux répondant positivement à l'administration de salbutamol inhalé et dans celui répondant négativement. De plus, dans cette étude, le succès du traitement est défini individuellement, par rapport à la PaO₂ avant traitement (i.e. augmentation d'au moins 20%), et non par rapport à un seuil à atteindre, afin d'éviter que la valeur initiale n'affecte le taux de succès. Ces travaux de recherche rapportent donc pour la première fois l'impact négatif d'une masse corporelle supérieure sur la réponse au salbutamol inhalé chez le cheval anesthésié présentant des troubles de l'oxygénation.

Après l'ARM, le niveau de PEEP idéal est celui qui permet de prévenir la réapparition du collapsus sans causer de distension excessive des alvéoles ni compromettre l'hémodynamique. Ce niveau de pression est propre à chaque patient et devrait dès lors être établi sur base individuelle en s'appuyant sur la spirométrie, la capnographie volumétrique ou l'EIT. Toutefois, l'accès à ces moyens de monitoring étant limité, la détermination d'un niveau de PEEP satisfaisant les exigences du plus grand nombre de chevaux s'est révélée indispensable (Tusman & Böhm, 2010 ; Moens et al., 2014).

Les résultats divergent quant à l'efficacité d'une PEEP de 10 cmH₂O. Alors que certaines études rapportent qu'elle permettrait de conserver les bienfaits de l'ARM (Staffieri et al., 2011 ; Araos et al., 2019), d'autres suggèrent qu'elle serait insuffisante et nécessiterait que l'ARM soit répétée à plusieurs reprises afin de maintenir l'oxygénation (Bringewatt et al., 2010 ; Hopster et al., 2011 ; Hopster et al., 2017a). Selon Varner et ses collaborateurs (2019), 15 cmH₂O serait le niveau de PEEP adéquat pour empêcher la chute de la PaO₂ de plus de 10% (Varner, Hopster, Driessens, 2019). Ces résultats semblent corroborés par Andrade et ses collaborateurs (2022) qui ont montré que la PEEP optimale se situerait entre 12 et 17 cmH₂O (Andrade et al., 2022).

Bien que le niveau de PEEP appliqué (i.e. 10 cmH₂O) puisse être insuffisant au maintien à plus long terme des bénéfices de l'ARM unique réalisée dans l'étude n°1, la mesure de la PaO₂ cinq à dix minutes seulement après la complétion de l'ARM devrait avoir limité l'impact de la PEEP sur le succès de l'ARM, et donc sur les résultats de cette étude.

Les traitements destinés à lutter contre l'hypoxémie se sont avérés nocifs pour certaines catégories de patients chez l'homme et chez le chien. En effet, chez les individus atteints d'un ARDS, les lésions pulmonaires sont aggravées et le taux de mortalité est supérieur lors de l'utilisation d'un V_T élevé (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000 ; Wang et al., 2012). De plus, l'application d'ARM répétées chez le sujet dont le poumon est endommagé améliorerait l'oxygénation au détriment de l'état du poumon (Soni & Williams, 2008). D'autre part, l'administration de salbutamol inhalé perturbe les propriétés électrophysiologiques du cœur et pourrait faciliter l'apparition d'arythmies (Kallergis et al., 2005). Face à ces évidences, une question déjà soulevée par Moens et Böhm (2011) se pose : est-il absolument nécessaire de traiter les troubles de l'oxygénation chez le cheval anesthésié, et ce quel qu'en soit le prix (Moens & Böhm, 2011) ?

Soixante mmHg est la PaO₂ à partir de laquelle il est communément admis qu'il convient de mettre en place des traitements visant à corriger les troubles de l'oxygénation. En effet, à partir de cette valeur, le DO₂ est compromis à l'échelle de l'organisme. Ceci est d'autant plus vrai que, par comparaison à l'homme, l'hémoglobine équine est mieux adaptée au transport qu'au relargage tissulaire de l'oxygène (Clerbaux et al., 1993 ; Kerr & McDonell, 2009). L'hypoxémie a des effets néfastes sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire, immunitaire, nerveux et musculaire (Auckburally & Nyman, 2017). En outre, des études récentes ont mis en évidence un lien entre la mauvaise qualité de réveil et la présence d'hypoxémie intra- ou post-opératoire (Rüegg et al., 2016 ; Auckburally & Nyman, 2017 ; Dupont, Serteyn, Sandersen, 2018 ; Meier et al., 2024). En dépit des améliorations apportées à l'anesthésie équine au cours de ces deux dernières décennies, les taux de morbidité et de mortalité chez le cheval restent de loin supérieurs à ceux rapportés dans les autres espèces (Johnston et al., 2002 ; Gozalo-Marcilla et al., 2021). Bien que cela n'ait jamais été investigué spécifiquement, il se pourrait donc que l'hypoxémie peropératoire participe au risque accru de complications associé à l'anesthésie dans l'espèce équine. Dès lors, il semble évident qu'il faille prévenir autant que possible l'hypoxémie, et la traiter au plus vite lorsqu'elle apparaît en cours de procédure. Il convient néanmoins de pondérer cette dernière affirmation.

Les traitements destinés à corriger les troubles de l’oxygénation ne sont effectivement pas dénués d’effets indésirables. Bien que la ventilation mécanique préserve de l’élargissement du shunt intra-pulmonaire et donc de la chute de l’oxygénation durant la période peropératoire, y compris durant la phase de réveil (Weaver & Walley, 1975 ; Steffey et al., 1977 ; Day et al., 1995 ; Ratajczak & Kielbowicz, 1995 ; Edner, Nyman, Essén-Gustavsson, 2005 ; Wolff & Moens, 2010 ; Ishikuza et al., 2014 ; Bardell, Mosing, Cripps, 2020), elle a un impact mécanique négatif sur les performances du système cardiovasculaire. Elle provoque des variations cycliques du volume pulmonaire et de la pression pleurale qui causent des fluctuations du retour veineux et du CO (Araos et al., 2020). En effet, de nombreuses études ont rapporté que l’application de la ventilation mécanique conventionnelle chez le cheval sous anesthésie gazeuse engendre une chute du CO, du volume d’éjection, des sAP et des pAP (Hodgson et al., 1986 ; Gasthuys, de Moor, Parmentier, 1991 ; Steffey, Willits, Woliner, 1992 ; Mizuno et al., 1994 ; Ratajczak & Kielbowicz, 1995 ; Brosnan et al., 2002 ; Edner, Nyman, Essén-Gustavsson, 2005 ; Steffey et al., 2005a,b). En outre, en corrigéant l’hypercapnie, la ventilation mécanique affecte également l’hémodynamique de façon indirecte. Effectivement, l’hypercapnie a un effet stimulant sur le système autonome sympathique, et donc indirectement sur le système cardiovasculaire (Wagner, Bednarski, Muir, 1990 ; Khanna et al., 1995 ; Taylor, 1998). De plus, Edner et ses collaborateurs (2005) ont montré que la ventilation mécanique conventionnelle est responsable d’une altération de la perfusion des tissus musculaire et cutané chez le cheval maintenu avec de l’isoflurane et positionné en décubitus dorsal (Edner, Nyman, Essén-Gustavsson, 2005).

Bien que la ventilation mécanique améliore le shunt intra-pulmonaire et le CaO₂, il est possible qu’il faille nuancer ses bénéfices en termes de DO₂ à l’échelle de l’organisme au vu de ses répercussions sur le CO. Les résultats des études sont contradictoires à ce sujet. Alors que Steffey et ses collaborateurs (1992) ont mis en évidence une chute du DO₂ lorsque des chevaux sous halothane et placés en décubitus latéral étaient ventilés mécaniquement (Steffey, Willits, Woliner, 1992), Edner et ses collaborateurs (2005) n’ont observé aucune variation de DO₂ associée à la ventilation mécanique chez des chevaux maintenus à l’aide d’isoflurane et couchés sur le dos (Edner, Nyman, Essén-Gustavsson, 2005). Il semblerait qu’il faille également considérer les conséquences de la ventilation mécanique sur la PaCO₂. En effet, la comparaison du DO₂ mesuré en conditions eucapniques (40.4 ± 2.9 mmHg) avec celui observé à différents niveaux d’hypercapnie a montré une augmentation de ce paramètre en présence d’hypercapnie légère (59.1 ± 3.5 mmHg) et une diminution en conditions d’hypercapnie modérée (82.6 ± 4.9 mmHg) à sévère (110.3 ± 12.2 mmHg) (Khanna et al., 1995). Dans l’étude menée par Edner et ses collaborateurs (2005), les chevaux respirant spontanément et ceux ventilés mécaniquement entraient tous dans le groupe de ceux

considérés comme eucapniques, annulant dès lors probablement l'impact potentiel de la PaCO₂ sur le DO₂ (Khanna et al., 1995 ; Edner, Nyman, Essén-Gustavsson, 2005).

L'application de la ventilation mécanique peut donner lieu à quatre types de VILI chez l'être humain : le barotrauma, le volutrauma, l'atélectrauma et le biotrauma (Beitler, Malhotra, Thompson, 2016). Bien que l'occurrence de telles VILI ait été très peu investiguée chez le cheval, Ito et ses collaborateurs (2003) ont suggéré qu'une inflammation transitoire des petites voies respiratoires pourrait avoir lieu au sein du poumon déclive à la suite d'une anesthésie à l'isoflurane et de l'application de la ventilation mécanique chez des chevaux placés en décubitus latéral (Ito, Hobo, Kasashima, 2003). De plus, Hopster et ses collaborateurs (2016) ont observé des changements compatibles avec des VILI débutantes chez les chevaux maintenus sous PIVA, placés sur le dos et ventilés mécaniquement (Hopster et al., 2016). Dans l'étude n°1, une corrélation négative existe entre la PIP et la PaO₂ avant traitement. Ceci confirme l'observation faite par Hovda et ses collaborateurs (2022) qui rapportaient qu'une PIP supérieure à 30 cmH₂O était significativement associée au risque de présenter de l'hypoxémie (Hovda, Love, Chiavaccini, 2022). Or, le risque de VILI est majoré par l'usage de PIP élevées (Parker, Hernandez, Peevy, 1993). Les niveaux de PIP élevés nécessaires à la correction des troubles de l'oxygénation rencontrés au cours d'une laparotomie ou chez le sujet obèse présentant une compliance respiratoire réduite pourraient d'ailleurs être associés à l'apparition d'œdème pulmonaire post-opératoire (Melis et al., 2014 ; Testa, Ward, Schoeffmann, 2023). Au-delà du risque connu d'hypoxémie (Trim & Wan, 1990 ; Hovda, Love, Chiavaccini, 2022 ; Marchese, Crystal, Louro, 2022), cette observation suggère que les chevaux subissant une laparotomie pourraient donc également être plus enclins à développer des VILI à la suite de l'application de la ventilation mécanique conventionnelle.

Bien que la ventilation mécanique conventionnelle permette de soutenir les échanges gazeux chez le cheval anesthésié, elle ne suffit pas toujours à éviter les troubles de l'oxygénation. En effet, le recours à d'autres stratégies ventilatoires est généralement requis afin de viser plus spécifiquement les régions pulmonaires touchées par l'atélectasie (Moens et al., 2014 ; Mosing et al., 2017 ; Auer et al., 2019 ; Moreno-Martinez, Mosing, Senior, 2022). L'application d'une PEEP a pour but de maintenir la FRC et donc de limiter le développement de l'atélectasie. Toutefois, cette stratégie ne serait efficace qu'aux niveaux de PEEP les plus élevés (i.e. jusqu'à 30 cmH₂O). Or, bien qu'ils permettent d'augmenter la PaO₂ et le CaO₂ en réduisant le shunt intra-pulmonaire, ces niveaux de PEEP causent une diminution du CO et des sAP, et donc du DO₂ (Wilson & Soma, 1990 ; Wilson & McFeely, 1991).

Une fois l'atélectasie développée, le recours à des pressions inspiratoires plus importantes est nécessaire afin d'atteindre la pression critique d'ouverture des alvéoles. Les techniques consistant à appliquer des pressions inspiratoires élevées pour rouvrir les alvéoles collabées sont regroupées sous le terme d'ARM. Qu'il s'agisse d'une ARM unique (Staffieri et al., 2011 ; Santos et al., 2013 ; Araos et al., 2019) ou séquentielle (Levionnois, Iff, Moens, 2006 ; Wettstein et al., 2006 ; Bringewatt et al., 2010 ; Hopster et al., 2011 ; Ambrósio et al., 2013 ; Moens et al., 2014 ; Hopster et al., 2016 ; Ambrisko et al., 2017 ; Hopster et al., 2017a,b ; Hopster et al., 2018 ; Andrade et al., 2019 ; Varner, Hopster, Driessen, 2019 ; Andrade et al., 2022), l'ARM a largement prouvé son efficacité à réduire le shunt intra-pulmonaire et donc à améliorer l'oxygénation chez le cheval anesthésié. De plus, les bienfaits de l'ARM semblent s'étendre à la période post-opératoire. En effet, cette stratégie s'est révélée efficace pour maintenir une PaO₂ plus élevée ainsi que pour raccourcir la durée de la phase de réveil chez les chevaux anesthésiés pour laparotomie (Hopster et al., 2011 ; Hopster et al., 2017a). Néanmoins, l'ARM engendre des perturbations hémodynamiques. En effet, l'ARM séquentielle avec un nombre restreint de paliers de pression inspiratoire provoque une chute des sAP (Bringewatt et al., 2010). Bien que l'utilisation d'un nombre supérieur de paliers de pression permette d'atteindre la pression inspiratoire maximale de façon moins abrupte, une réduction des sAP, du CO et du DO₂ a été rapportée (Levionnois, Iff, Moens, 2006 ; Wettstein et al., 2006 ; Ambrósio et al., 2013 ; Hopster et al., 2017b ; Andrade et al., 2022). En outre, une diminution de la perfusion intestinale est observée aux PEEP les plus hautes (i.e. $\geq 25 \text{ cmH}_2\text{O}$) (Hopster et al., 2017b). De surcroît, la présence de marqueurs inflammatoires compatibles avec des VILI débutantes a été mise en évidence au sein des biopsies pulmonaires obtenues à partir de chevaux sains soumis à une ARM séquentielle (Hopster et al., 2016).

L'inhalation de salbutamol à raison de 2 µg/kg est généralement considérée comme un moyen sûr et efficace d'augmenter la PaO₂ chez le cheval anesthésié (Robertson & Bailey, 2002 ; Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Clark-Price et al., 2022). Néanmoins, Casoni et ses collaborateurs ont décrit de la tachycardie sinusale, de la tachycardie ventriculaire et des modifications des sAP survenant cinq à dix minutes après l'administration de cette dose de salbutamol sous forme inhalée chez le cheval anesthésié à l'aide d'isoflurane (Casoni, Spadavecchia, Adami, 2014).

En conclusion, bien que ces travaux ne permettent pas d'élucider de façon définitive les mécanismes d'action du salbutamol inhalé, ils apportent des informations précieuses ayant un impact direct sur la prise en charge du cheval anesthésié présentant des troubles de l'oxygénation :

- Ils confirment l'efficacité du salbutamol inhalé à traiter l'hypoxémie.

- Ils réaffirment la place de l'ARM unique au sein de l'arsenal thérapeutique contre l'hypoxémie.
- Ils proposent une méthode originale pour approcher les cas les plus réfractaires par l'association du salbutamol inhalé et de l'ARM unique.
- Ils encouragent le vétérinaire à se diriger vers des alternatives au salbutamol chez les sujets ayant une masse corporelle supérieure.

Perspectives

Bien que les agonistes β -2 adrénergiques soient administrés selon les recommandations fournies dans les précédentes études ayant analysé l'effet du salbutamol chez le cheval anesthésié (Robertson & Bailey, 2002 ; Patschova, Kabes, Krisova, 2010 ; Clark-Price et al., 2022), la quantité effectivement absorbée est inconnue. Il est donc impossible d'exclure que l'échec thérapeutique observé chez certains individus ne soit simplement occasionné que par l'absorption d'une quantité insuffisante de salbutamol ou de salmétérol.

Afin de s'assurer que tous les individus traités absorbent une dose similaire, il serait intéressant de mesurer la concentration plasmatique des agonistes β -2 adrénergiques inhalés. La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse a permis de mesurer la concentration plasmatique en salbutamol (Wieder et al., 2015 ; Nomura et al., 2025) et en salmétérol (Fenwick et al., 2017) après administration par inhalation chez le cheval. Cette technique pourrait donc être utilisée afin d'investiguer l'existence d'un lien éventuel entre la quantité absorbée et la réponse clinique observée.

Afin de court-circuiter cette étape d'absorption, il serait également intéressant d'administrer le salbutamol directement par voie intraveineuse et de comparer les effets observés en termes de mécanique respiratoire, d'hémodynamique et d'inadéquations V/Q , ainsi que leur amplitude, à ceux faisant suite au traitement dispensé par inhalation.

Afin de faire la lumière sur les mécanismes d'action du salbutamol, notamment sur les répercussions hémodynamiques éventuelles liées à l'administration par inhalation de cette molécule, la mesure du CO paraît indispensable. De nombreuses méthodes de mesure du CO ont été décrites chez le cheval anesthésié. Bien que la mesure du CO par thermodilution soit considérée comme la technique la plus fiable, elle requiert qu'un cathéter artériel pulmonaire soit mis en place,

ce qui la rend invasive. De plus, les risques d'arythmies, de dommages endocardiques, d'infection, de thromboembolisme pulmonaire et de rupture de l'artère pulmonaire confinent son utilisation au domaine de la recherche (Shih, 2013). La mesure du CO par dilution d'un indicateur au lithium (Li) ne nécessite qu'un cathéter veineux central (i.e. dans la veine jugulaire) et un cathéter artériel périphérique. Elle est donc plus rapide à mettre en œuvre et comporte moins de risques que la thermodilution, ce qui facilite son implémentation en pratique clinique. Linton et ses collaborateurs (2000) ont montré que la méthode par dilution d'un indicateur au Li a des performances comparables à celles de la thermodilution pour mesurer le CO chez le cheval anesthésié (Linton et al., 2000). Cette technique est aussi celle qui a permis à Patschova et ses collaborateurs (2010) de mettre en évidence une hausse du CO chez le cheval anesthésié traité à l'aide de salbutamol inhalé (Patschova, Kabes, Krisova, 2010).

L'ajout de la mesure du CO par dilution d'un indicateur au Li dans ces travaux de recherche aurait sans doute été d'une aide précieuse. Il n'aurait nécessité qu'une légère modification du protocole anesthésique employé. En effet, la xylazine pouvant interagir avec l'électrode utilisée et donc altérer la précision de la mesure (Ambrisko & Moens, 2014), elle aurait été avantageusement remplacée par un autre agoniste α -2 adrénergique. L'implémentation de la mesure du CO dans les recherches futures destinées à éclaircir les mécanismes d'action du salbutamol inhalé semble dès lors incontournable.

Les variations régionales des volumes d'air et de sang donnent lieu à des changements d'impédance, et donc de voltage, au sein du poumon. En enregistrant ces différences de voltage et en les traduisant en différences d'impédance, l'EIT permet de cartographier les rapports \dot{V}/\dot{Q} au sein du champ pulmonaire (Brabant et al., 2022). Cette technique ne faisant pas appel aux radiations ionisantes, elle peut donc être répétée de nombreuses fois sur le même individu et dès lors fournir une image dynamique des rapports \dot{V}/\dot{Q} , au fil du temps et des traitements ou stratégies ventilatoires appliqués.

L'EIT a prouvé sa capacité à suivre les rapports \dot{V}/\dot{Q} dans diverses espèces et dans diverses conditions (Cui et al., 2024). Chez l'homme, le suivi des rapports \dot{V}/\dot{Q} à l'aide de cette méthode s'est révélé utile dans le diagnostic et la prise en charge de l'ARDS (Leali et al., 2024) et de l'embolie pulmonaire (Ding et al., 2024). De plus, l'EIT s'est avérée suffisamment robuste pour permettre l'analyse des rapports \dot{V}/\dot{Q} chez des cochons soumis à des manipulations pharmacologiques de leur hémodynamique (Larrabee et al., 2023). Araos et ses collaborateurs se sont également basés sur cette technique pour mettre en évidence l'évolution des rapports \dot{V}/\dot{Q} à la suite de l'application de la ventilation FLEX chez le cheval anesthésié (Araos et al., 2023). D'autre part, l'EIT a prouvé sa

capacité à détecter des variations de débit provoquées par des modifications du diamètre bronchique causées par l'inhalation de salbutamol (Secombe et al., 2021). L'EIT offre donc la possibilité de suivre les variations de distribution de la ventilation, des rapports \dot{V}/\dot{Q} et de débit respiratoire en réponse à l'application de stratégies ventilatoires variées ou à l'administration de bronchodilatateurs. Dès lors, l'intégration de cette technique au monitoring utilisé dans de futures études sur l'inhalation de salbutamol ou l'application d'une ARM unique présenterait assurément un intérêt informatif sur le plan mécanistique.

Très peu d'études ont été menées sur les conséquences pulmonaires et systémiques de la ventilation mécanique chez le cheval anesthésié. Or, les troubles de l'oxygénation étant particulièrement fréquents, le recours à la ventilation mécanique est une pratique routinière dans cette espèce. De plus, ces études ne concernaient que des individus sains (Ito, Hobo, Kasashima, 2003 ; Cenani et al., 2014 ; Hopster et al., 2016 ; Rossi et al., 2019). Cependant, les chevaux subissant une laparotomie sont plus susceptibles de développer des troubles peropératoires de l'oxygénation, et donc de bénéficier d'une assistance ventilatoire. En effet, l'hypoxémie est rapportée dans 15.3 à 23% des cas au sein de cette sous-population. En sus, le risque de mauvaise oxygénation est majoré par la distension abdominale qui accompagne le plus souvent les pathologies du gros intestin, en particulier la torsion du côlon replié (Trim & Wan, 1990 ; Hovda, Love, Chiavaccini, 2022 ; Marchese, Crystal, Louro, 2022). Une proportion importante (i.e. 55%) des individus opérés de coliques développerait un syndrome de réponse inflammatoire systémique (Roy et al., 2017). Toutefois, le poumon ne serait que rarement touché chez les chevaux qui présentent un syndrome de défaillance multiviscérale durant la période post-opératoire (McConachie, Giguère, Barton, 2016). Le poumon des chevaux souffrant d'une torsion du côlon replié ne manifesteraient d'ailleurs aucun changement microscopique témoignant d'un phénomène inflammatoire au niveau cellulaire (Anderson et al., 2021). Néanmoins, l'hypoxémie entraîne des conséquences qui pourraient influencer négativement le taux de complications lié à l'anesthésie équine (Melis et al., 2014 ; Rüegg et al., 2016 ; Auckburally & Nyman, 2017 ; Dupont, Serteyn, Sandersen, 2018 ; Testa, Ward, Schoeffmann, 2023 ; Meier et al., 2024). En outre, l'examen histopathologique de biopsies pulmonaires obtenues à partir de chevaux sains ventilés mécaniquement, et dont certains étaient soumis à une ARM, a mis en évidence des signes d'inflammation compatibles avec des VILI débutantes (Hopster et al., 2016). Dès lors, le taux de mortalité élevé en anesthésie équine, en particulier celui associé aux coliques chirurgicales (i.e. 3.4%) (Gozalo-Marcilla et al., 2021), mérite que des recherches soient conduites sur les répercussions

pulmonaires et systémiques des différentes stratégies ventilatoires utilisées chez le cheval anesthésié (Moens & Böhm, 2011).

Bibliographie

Abraham, G, Shibeshi, W and Ungemach, FR (2011) 'Identification and characterization of β -adrenergic receptors in isolated primary equine tracheal epithelial cells', *Pulm Pharmacol Ther*, 24, pp. 174-181.

Abrahamsen, EJ, Bohanon, TC, Bednarski, RM, Hubbell, JA and Muir, WW (1990) 'Bilateral arytenoid cartilage paralysis after inhalation anesthesia in a horse', *J Am Vet Med Assoc*, 15, pp. 1363-1365.

Ambrisko, TD, Schramel, JP, Adler, A, Kutasi, O, Makra, Z and Moens, YPS (2012) 'Assessment of distribution of ventilation by electrical impedance tomography in standing horses', *Physiol Meas*, 37, pp. 175-186.

Ambrisko, TD and Moens, Y (2014) 'Voltage changes in the lithium dilution cardiac output sensor after exposure to blood from horses given xylazine', *Br J Anaesth*, 112, pp. 367-369.

Ambrisko, TD, Schramel, JP, Hopster, K, Kästner, SBR and Moens, Y (2017) 'Assessment of distribution of ventilation and regional lung compliance by electrical impedance tomography in anaesthetized horses undergoing alveolar recruitment manoeuvres', *Vet Anaesth Analg*, 44, pp. 264-272.

Ambrósio, AM, Ida, KK, Souto, MTMR, Oshiro, AH and Fantoni, DT (2013) 'Effects of positive end-expiratory pressure titration on gas exchange, respiratory mechanics and hemodynamics in anesthetized horses', *Vet Anaesth Analg*, 40, pp. 564-572.

Amis, TC, Pascoe, JR and Hornof, W (1984) 'Topographic distribution of pulmonary ventilation and perfusion in the horse', *Am J Vet Res*, 45, pp. 1597-1601.

Anderson, SL, Swears, SE, Chapman, S, Adkins, J and Loynachan, AT (2021) 'Evaluation of lung inflammation in horses with large colon volvulus', *The 13th International Equine Colic Research Symposium, 2021, Birmingham*.

Andrade, FSRM, Facó, LL, Ida, KK, Silva, LCLC, Fantoni DT and Ambrósio, AM (2019) 'Effects of 12 and 17 cmH₂O positive end-expiratory pressure applied after alveolar recruitment maneuver

on pulmonary gas exchange and compliance in isoflurane-anesthetized horses', *Vet Anaesth Analg*, 46, pp. 64-73.

Andrade, FSRM, Ambrósio, AM, Rodrigues, RR, Faccó, LL, Gonçalves, LA, Garcia Filho, SG, dos Santos, RT, Rossetto, TC, Pereira, MAA and Fantoni, DT (2022) 'The optimal PEEP after alveolar recruitment maneuver assessed by electrical impedance tomography in healthy horses', *Front Vet Sci*, 9. doi:10.3389/fvets.2022.1024088

Araos, JD, Larenza, P, Boston, RC, De Monte, V, De Marzo, C, Grasso, S, Haskins, SC, Crovace, A and Staffieri, F (2012) 'Use of the oxygen content-based index, Fshunt, as an indicator of pulmonary venous admixture at various oxygen fractions in anesthetized sheep', *Am J Vet Res*, 73, pp. 2013-2020.

Araos, JD, Lacitignola, L, Stripoli, T, Grasso, S, Crovace, A and Staffieri, F (2019) 'Effects of positive end-expiratory pressure alone or an open-lung approach on recruited lung volumes and respiratory mechanics of mechanically ventilated horses', *Vet Anaesth Analg*, 46, pp. 780-799.

Araos, J, Kenny, JES, Rousseau-Blass, F and Pang, DSJ (2020) 'Dynamic prediction of fluid responsiveness during positive pressure ventilation : a review of the physiology underlying heart-lung interactions and a critical interpretation', *Vet Anaesth Analg*, 47, pp. 3-14.

Araos, J, Briessen, B, Brandly, J, Gorenberg, E, Heerdt, P, Bruhn, A, Martin-Flores, M, Adler, A and Hopster, K (2023) 'Optimization of lung ventilation and perfusion in anesthetized horses using a ventilation mode with flow-limited expiration', *Am J Vet Res*, 85. doi:10.2460/ajvr.23.09.0200

Arcaro, I, Fischer, BL, Lascola, KM and Clark-Price, SC (2017) 'Effects of intravenous terbutaline on heart rate, arterial pressure and blood gases in anesthetized horses breathing air', *Vet Anaesth Analg*, 44, pp. 70-76.

Arroyo, MG, Couëtil, LL, Nogradi, N, Kamarudin, MM and Ivester, KM (2016) 'Efficacy of inhaled levalbuterol compared to albuterol in horses with recurrent airway obstruction', *J Vet Intern Med*, 30, pp. 1333-1337.

Asorey, I, Pellegrini, L, Canfrán, S, Ortiz-Díez, G and Aguado, D (2020) 'Factors affecting respiratory system compliance in anaesthetised mechanically ventilated healthy dogs : a retrospective study', *J Small Anim Pract*, 61, pp. 617-623.

Auckburally, A and Nyman, G (2017) 'Review of hypoxaemia in anaesthetized horses : predisposing factors, consequences and management', *Vet Anaesth Analg*, 44, pp. 397-408.

Auckburally, A, Grubb, TL, Wiklund, M and Nyman, G (2019) 'Effects of ventilation mode and blood flow on arterial oxygenation during pulse-delivery inhaled nitric oxide in anesthetized horses', *Am J Vet Res*, 80, pp. 275-283.

Auckburally, A, Nyman, G, Wiklund, MK, Straube, AK, Perchiazzi, G, Beda, A, Ley, CJ and Lord, PF (2022) 'Development of a method to measure regional perfusion of the lung in anesthetized ponies using computed tomography angiography and the maximum slope model', *Am J Vet Res*, 83, pp. 162-170. (a)

Auckburally, A, Wiklund, MK, Lord, PF, Hedenstierna, G and Nyman, G (2022) 'Effects of pulsed inhaled nitric oxide delivery on the distribution of pulmonary perfusion in spontaneously breathing and mechanically ventilated anesthetized ponies', *Am J Vet Res*, 83, pp. 172-179. (b)

Auckburally, A, Wiklund, M, Lord, P and Nyman, G (2023) 'Cardiac output affects the response to pulsed inhaled nitric oxide in mechanically ventilated anesthetized ponies determined by CT angiography of the lung', *Am J Vet Res*, 84. doi:10.2460/ajvr.23.01.0005

Auer, U, Schramel, JP, Moens, YP, Mosing, M and Braun, C (2019) 'Monitoring changes in distribution of pulmonary ventilation by functional electrical impedance tomography in anaesthetized ponies', *Vet Anaesth Analg*, 46, pp. 200-208.

Bain, FT, Brock, KA and Koterba, AM (1988) 'High-frequency jet ventilation in a neonatal foal', *J Am Vet Med Assoc*, 192, pp. 920-922.

Ball, DI, Brittain, RT, Coleman, RA, Denyer, LH, Jack, D, Johnson, M, Lunts, LHC, Nials, AT, Sheldrick, KE and Skidmore, IF (1991) 'Salmeterol, a novel, long-acting β_2 -adrenoceptor agonist : characterization of pharmacological activity *in vitro* and *in vivo*', *Br J Pharmacol*, 104, pp. 665-671.

Bardell, D, Mosing, M and Cripps, PJ (2020) 'Restoration of arterial oxygen tension in horses recovering from general anaesthesia', *Equine Vet J*, 52, pp. 187-103.

Barton, CK, Hector, RC, Hendrickson, DA, Kawcak, CE, Nelson, BB and Goodrich, LR (2024) 'Fasting horses perioperatively decreases manure production and increases time to manure output postoperatively : a controlled randomized trial', *J Am Vet Med Assoc*, 262, pp. 1201-1208.

Beadle, RE, Robinson, NE and Sorenson, PR (1975) 'Cardiopulmonary effects of positive end-expiratory pressure in anesthetized horses', *Am J Vet Res*, 36, pp. 1435-1438.

Beazley, S, Focken, A, Fernandez-Parra, R, Thomas, KL, Adler, A and Duke-Novakovski, T (2022) 'Evaluation of lung ventilation distribution using electrical impedance tomography in standing sedated horses with capnoperitoneum', *Vet Anaesth Analg*, 49, pp. 382-389.

Beitler, JR, Malhotra, A and Thompson, BT (2016) 'Ventilator-induced lung injury', *Clin Chest Med*, 37, pp. 633-646.

Benatar, SR, Hewlett, AM and Nunn, JF (1973) 'The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy', *Brit J Anaesth*, 45, pp. 711-718.

Bennett, JA, Smyth, ET, Pavord, ID, Wilding, PJ and Tattersfield, AE (1994) 'Systemic effects of salbutamol and salmeterol in patients with asthma', *Thorax*, 49, pp. 771-774.

Bennett, JA and Tattersfield, AE (1997) 'Time course and relative dose potency of systemic effects from salmeterol and salbutamol in healthy subjects', *Thorax*, 52, pp. 458-464.

Benson, GJ, Kneller, SK, Manohar, M and Thurmon, JC (1982) 'Radiographic characterization of diaphragmatic excursion of halothane anesthetized ponies : Effect of mode of ventilation and muscle paralysis', *J Equine Vet Sci*, 2, pp. 90-94.

Bevan, RK, Rose, MA and Duggan, KA (1997) 'Evidence for direct interaction of ketamine with alpha 1- and beta 2-adrenoceptors', *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 24, pp. 923-926.

Billington, CK, Penn, RB and Hall, IP (2017) 'β-2 agonists', *Handb Exp Pharmacol*, 237, pp. 23-40.

Binetti, A, Mosing, M, Sacks, M, Duchateau, L, Gasthuys, F and Schauvliege, S (2018) 'Impact of Trendelenburg (head down) and reverse Trendelenburg (head up) position on respiratory and cardiovascular function in anaesthetized horses', *Vet Anaesth Analg*, 45, pp. 760-771.

Brabant, OA, Byrne, DP, Sacks, M, Moreno Martinez, F, Rasis, AL, Araos, JB, Waldmann, AD, Schramel, JP, Ambrosio, A, Hosgood, G, Braun, C, Auer, U, Bleul, U, Herteman, N, Secombe, CJ, Schoster, A, Soares, J, Beazley, S, Meira, C, Adler, A and Mosing, M (2022) 'Thoracic electrical impedance tomography – The 2022 veterinary consensus statement', *Front Vet Sci*, 9. doi:10.3389/fvets.2022.946911

Bradbrook, CA, Clark, L, Dugdale, AHA, Burford, J and Mosing, M (2013) 'Measurement of respiratory system compliance and respiratory system resistance in healthy dogs undergoing general anaesthesia for elective orthopaedic procedures', *Vet Anaesth Analg*, 40, pp. 382-389.

Brandly, JE, Midon, M, Douglas, HF and Hopster, K (2023) 'Flow-controlled expiration reduces positive end-expiratory pressure requirement in dorsally recumbent, anesthetized horses', *Front Vet Sci*, 10. doi:10.3389/fvets.2023.1135452

Briganti, A, Portela, DA, Grasso, S, Sgorbini, M, Tayari, H, Fusar Bassini, JR, Vitale, V, Romano, MS, Crovace, A, Breghi, G and Staffieri, F (2015) 'Accuracy of different oxygenation indices in estimating intrapulmonary shunting at increasing infusion rates of dobutamine in horses under general anaesthesia', *Vet J*, 204, pp. 351-356.

Bringewatt, T, Hopster, K, Kästner, SBR, Rohn, K and Ohnesorge, B (2010) 'Influence of modified open lung concept ventilation on the cardiovascular and pulmonary function of horses during total intravenous anaesthesia', *Vet Rec*, 167, pp. 1002-1006.

Brosnan, RJ, Steffey, EP, LeCouteur, RA, Imai, A and Kortz, GD (2002) 'The effects of ventilation of intracranial and cerebral perfusion pressures in isoflurane-anaesthetized horses', *Association of Veterinary Anaesthetists Autumn Meeting, 2001, Dunblane*.

Brouwer, GJ (1982) 'The measurement of functional residual capacity in the horse', *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 10, pp. 31-40.

Bryan, TL, van Diepen, S, Bhutani, M, Shanks, M, Welsh, RC and Stickland, MK (2012) 'The effects of dobutamine and dopamine on intrapulmonary shunt and gas exchange in healthy humans', *J Appl Physiol*, 113, pp. 541-548.

Bukoski, A, Hodgson, D, Downs, J, LeBert, C, Thombs, L and Bailey, J (2022) 'An implementation of apneustic anesthesia ventilation in the horse : comparison with conventional mechanical ventilation', *Vet Anaesth Analg*, 49, pp. 372-381.

Bullone, M, Vargas, A, Elce, Y, Martin, JG and Lavoie, JP (2017) 'Fluticasone/salmeterol reduces remodelling and neutrophilic inflammation in severe equine asthma', *Sci Rep*, 7. doi:10.1038/s41598-017-09414-8

Callero Rodriguez, A, de Grauw, JC and van Loon, JPAM (2021) 'Effect of different inspired fractions of oxygen of F-shunt and arterial partial pressure of oxygen in isoflurane-anaesthetized and mechanically ventilated Shetland ponies', *Vet Anaesth Analg*, 48, pp. 930-934.

Cammarota, G, Vaschetto, R, Vetrugno, L and Maggiore, SM (2024) 'Monitoring lung recruitment', *Curr Opin Crit Care*, 30, pp. 268-274.

Casoni, D, Spadavecchia, C and Adami, C (2014) 'Cardiovascular changes after administration of aerosolized salbutamol in horses : five cases', *Acta Vet Scand*, 56. doi:10.1186/s13028-014-0049-z

Cekici, L, Valipour, A, Kohansal, R and Burghuber, OC (2009) 'Short-term effects of inhaled salbutamol on autonomic cardiovascular control in healthy subjects : a placebo-controlled study', *Br J Clin Pharmacol*, 67, pp. 394-402.

Cenani, A, Cerri, S, Gougnard, A, Detilleux, J, Frank, T, Serteyn, D and Sandersen, C (2014) 'Effect of high pressure-volume and low pressure-volume mechanical ventilation on plasma concentrations of inflammatory markers in horses during general anaesthesia', *J Anesth Clin Res*, 5. doi:10.4172/2155-6148.1000478

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Work of breathing', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 88-91. (a)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Static lung volumes', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 50-55. (b)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Lung compliance', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 82-87. (c)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Pulmonary circulation', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 96-101. (d)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Ventilation-perfusion relationships', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 69-71. (e)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Control of ventilation', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 92-95. (f)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Alveolar diffusion', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 40-44. (g)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Alveolar gas equation', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 77-79. (h)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Anaesthesia and the lung', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 107-110. (i)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Oxygen toxicity', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 102-103. (j)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Ventilation and dead space', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 45-49. (k)

Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (2015) 'Hypoxia and shunts', in Chambers, J, Huang, C and Matthews, G (eds.) *Basis physiology for anaesthetists*. Cambridge : Cambridge University Press, pp. 64-68. (l)

Clark-Price, SC, Lascola, KM, Auckburally, A, Boone, LH, Caldwell, FJ, Weatherall, KM and Hanson, RR (2022) 'The effect of inhaled albuterol on PaO₂ in anesthetized horses receiving a FiO₂ of 0.5 or >0.95', *J Equine Vet Sci*, 113. doi:10.1016/j.jevs.2022.103944

Clerbaux, T, Gustin, P, Detry, B, Cao, ML and Frans, A (1993) 'Comparative study of the oxyhaemoglobin dissociation curve of four mammals : Man, dog, horse and cattle', *Comp Biochem Physiol*, 106, pp. 687-694.

Coleman, RA (2009) 'On the mechanism of the persistent action of salmeterol : what is the current position ?', *Br J Pharmacol*, 158, pp. 180-182.

Costa-Farré, C, Prades, M, Ribera, T, Valero, O and Taurà, P (2014) ‘Does intraoperative low arterial partial pressure of oxygen increase the risk of surgical site infection following emergency exploratory laparotomy in horses ?’, *Vet J*, 200, pp. 175-180.

Cruickshank, S and Hirschauer, N (2004) ‘The alveolar gas equation’, *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain*, 4, pp. 24-27.

Crumley, MN, McMurphy, RM, Hodgson, DS and Kreider, SE (2013) ‘Effects of inspired oxygen concentration on ventilation, ventilatory rhythm, and gas exchange in isoflurane-anesthetized horses’, *Am J Vet Res*, 74, pp. 183-190.

Cui, Z, Liu, X, Qu, H and Wang, H (2024) ‘Technical principles and clinical applications of electrical impedance tomography in pulmonary monitoring’, *Sensors*, 24. doi:10.3390/s24144539

Cuvelliez, SG, Eicker, SW, McLauchlan, C and Brunson, DB (1990) ‘Cardiovascular and respiratory effects of inspired oxygen fraction in halothane-anesthetized horses’, *Am J Vet Res*, 51, pp. 1226-1231.

Dale, WA and Rahn, H (1952) ‘Rate of gas absorption during atelectasis’, *Am J Physiol*, 170, pp. 606-615.

Damiani, E, Donati, A and Girardis, M (2018) ‘Oxygen in the critically ill : friend or foe ?’, *Curr Opin Anesthesiol*, 31, pp. 129-135.

Dancker, C, Hopster, K, Rohn, K and Kästner, SB (2018) ‘Effects of dobutamine, dopamine, phenylephrine and noradrenaline on systemic haemodynamics and intestinal perfusion in isoflurane anaesthetised horses’, *Equine Vet J*, 50, pp. 104-110.

Dantzker, DR, Wagner, PD and West, JB (1975) ‘Instability of lung units with low VA/Q ratios during O₂ breathing’, *J Appl Physiol*, 38, pp. 886-895.

Day, TK, Gaynor, JS, Muir, WW, Bednarski, RM and Mason, DE (1995) 'Blood gas values during intermittent positive pressure ventilation and spontaneous ventilation in 160 anesthetized horses positioned in lateral or dorsal recumbency', *Vet Surg*, 24, pp. 266-276.

DerkSEN, FJ, Olszewski, MA, Robinson, NE, Berney, C, Hakala, JE, Matson, CJ and Ruth, DT (1999) 'Aerosolized salbutamol sulfate used as a bronchodilator in horses with recurrent airway obstruction', *Am J Vet Res*, 60, pp. 689-693.

de Vries, A, Brearley, JC and Taylor, PM (2009) 'Effects of dobutamine on cardiac index and arterial blood pressure in isoflurane-anaesthetized horses under clinical conditions', *J Vet Pharmacol Ther*, 32, pp. 353-358.

Ding, C, Zhu, Y, Zhang, S, Zhao, Z, Gao, Y and Zhe, L (2024) 'Bedside electrical impedance tomography to assist the management of pulmonary embolism : a case report', *Heliyon*, 10. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e25159

Dobromylskyj, P, Taylor, PM, Brearley, JC, Johnson, CB and Luna, SPL (1996) 'Effect of pre-operative starvation on intra-operative arterial oxygen tension in horses', *J Vet Anaesth*, 23, pp. 75-77.

Dobson, A, Gleed, RD, Meyer, RE and Stewart, BJ (1985) 'Changes in blood flow distribution in equine lungs induced by anaesthesia', *Q J Exp Physiol*, 70, pp. 283-297.

Dodam, JR, Moon, RE, Olson, NC, Exposito, AJ, Fawcett, TA, Huang, YC, Theil, DR, Camporesi, E and Swanson, CR (1993) 'Effects of clenbuterol hydrochloride on pulmonary gas exchange and hemodynamics in anesthetised horses', *Am J Vet Res*, 54, pp. 776-782.

Dodman, NH, Lehr, JL, Spaulding, GL and Gavriely, N (1989) 'Gas conductance during high-frequency oscillatory ventilation in large animals', *Am J Vet Res*, 50, pp. 1210-1214.

Douglas, HF, Brandly, J and Hopster, K (2024) 'Flow-controlled expiration ventilation using a piston ventilator : effects of expiration time and speed on respiratory and pulmonary mechanics

with focus on hysteresis and compliance in healthy horses', *Am J Vet Res*, 85. doi:10.2460/ajvr.24.02.0036

Drábková, S, Schramel, JP and Kabes, R (2018) 'Determination of physiological dead space in anaesthetized horses : a method-comparison study', *Vet Anaesth Analg*, 45, pp. 73-77.

Dugdale, AHA, Beaumont, G, Bradbrook, C and Gurney, M (2020) 'Blood gas analysis', in Dugdale, AHA, Beaumont, G, Bradbrook, C and Gurney, M (eds.) *Veterinary Anaesthesia Principles to practice*. Oxford : Wiley Blackwell, pp. 321-335.

Dunlop, CI, Hodgson, DS, Watson, JW, Gillespie, JR, Steffey, EP and Jackson, AC (1989) 'High frequency jet ventilation in horses : an experimental study', *Equine Vet J*, 21, pp. 342-346.

Dyson, DH and Pascoe, PJ (1990) 'Influence of preinduction methoxamine, lactated Ringer solution, or hypertonic saline solution infusion or postinduction dobutamine infusion on anesthetic-induced hypotension in horses', *Am J Vet Res*, 51, pp. 17-21.

Dupont, J, Serteyn, D and Sandersen, C (2018) 'Prolonged recovery from general anesthesia possibly related to persistent hypoxemia in a draft horse', *Front Vet Sci*, 5. doi:10.3389/fvets.2018.00235

Edgell, H, Moore, LE, Chung, C, Byers, BW and Stickland, MK (2016) 'Short-term cardiovascular and autonomic effects of inhaled salbutamol', *Respir Physiol Neurobiol*, 231, pp. 14-20.

Edner, A, Nyman, G and Essén-Gustavsson, B (2005) 'The effects of spontaneous and mechanical ventilation on central cardiovascular function and peripheral perfusion during isoflurane anaesthesia in horses', *Vet Anaesth Analg*, 32, pp. 136-146.

Elliott, AR, Steffey, EP, Jarvis, KA and Marshall, BE (1991) 'Unilateral hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog, pony and miniature swine', *Respir Physiol*, 85, pp. 355-369.

Fenwick, SJ, Hincks, PR, Scarth, JP, Wieder, ME, Hillyer, LL and Paine, SW (2017) 'Detection and pharmacokinetics of salmeterol in thoroughbred horses following inhaled administration', *J Vet Pharmacol Ther*, 40, pp. 486-492.

Fisher, K, Dodam, J, Bailey, J, Thombs, L, Hodgson, D and Bukoski, A (2023) 'Arterial blood gas tensions during recovery in horses anesthetized with apneustic anesthesia ventilation compared with conventional mechanical ventilation', *Vet Anaesth Analg*, 50, pp. 238-244.

Foulon, P and De Backer, D (2018) 'The hemodynamic effects of norepinephrine : far more than an increase in blood pressure !', *Ann Transl Med*, 6. doi:10.21037/atm.2018.09.27

Fozard, JR and Buescher, H (2000) 'Comparison of the anti-bronchoconstrictor activities of inhaled formoterol, its (R,R)- and (S,S)-enantiomers and salmeterol in the rhesus monkey', *Pulm Pharmacol Ther*, 14, pp. 289-295.

Frampton, A, Floriano, D, Simpson, K and Hopster, K (2023) 'Large animal ventilator-integrated volumetric capnography generates clinically acceptable values of physiologic dead space in anesthetized healthy adult horses', *Am J Vet Res*, 85. doi:10.2460/ajvr.23.05.0107

Galetke, W, Feier, C, Muth, T, Ruehle, KH, Borsch-Galetke, E and Randerath, W (2007) 'Reference values for dynamic and static pulmonary compliance in men', *Respir Med*, 101, pp. 1783-1789.

Garcia Filho, SD, de Andrade, FSRM, dos Santos, RST, Gonçalves, LA, Pereira, MAA, de Souza, AF, Ambrósio, AM and Fantoni, DT (2023) 'Comparison of hemodynamic effects of dobutamine and ephedrine infusions in isoflurane-anesthetized horses', *Vet Sci*, 10. doi:10.3390/vetsci10040278

García-Sanz, V, Canfrán, S, Gómez de Segura, IA and Aguado, D (2020) 'Effect of recumbency and body condition score on open-lung positive end-expiratory pressure and respiratory system compliance following a stepwise lung recruitment manoeuvre in healthy dogs during general anaesthesia', *Res Vet Sci*, 132, pp. 177-185.

Gasthuys, F, de Moor, A and Parmentier, D (1991) 'Haemodynamic effects of change in position and respiration mode during a standard halothane anaesthesia in ponies', *Zentralbl Veterinarmed A*, 38, pp. 203-211.

Gleed, RD and Dobson, A (1988) 'Improvement in arterial oxygen tension with change in posture in anaesthetised horses', *Res Vet Sci*, 44, pp. 255-259.

Gleed, RD and Dobson, A (1990) 'Effect of clenbuterol on arterial oxygen tension in the anaesthetised horse', *Res Vet Sci*, 48, pp. 331-337.

Gozalo-Marcilla, M, Bettschart-Wolfensberger, R, Johnston, M, Taylor, PM and Redondo, JI (2021) 'Data collection for the fourth multicentre confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF4) study : new technology and preliminary results', *Animals (Basel)*, 11. doi:10.3390/ani11092549

Green, SA, Cole, G, Jacinto, M, Innis, M and Liggett, SB (1993) 'A polymorphism of the human β 2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor', *J Biol Chem*, 268, pp. 23116-23121.

Green, SA, Turki, J, Hall, IP and Liggett, SB (1995) 'Implications of genetic variability of human β 2-adrenergic receptor structure', *Pulm Pharmacol*, 8, pp. 1-10.

Grubb, TL, Höglund, M, Edner, A, Frendin, JHM, Heinonen, E, Malavasi, LM, Frostell, CG, Ryden, A, Alving, K and Nyman, GC (2008) 'Physiologic responses and plasma endothelin-1 concentrations associated with abrupt cessation of nitric oxide inhalation in isoflurane-anesthetized horses', *Am J Vet Res*, 69, pp. 423-430.

Grubb, T, Edner, A, Frendin, JHM, Funkquist, P, Rydén, A and Nyman, G (2013) 'Oxygenation and plasma endothelin-1 concentrations in healthy horses recovering from isoflurane anaesthesia administered with or without pulse-delivered inhaled nitric oxide', *Vet Anaesth Analg*, 40, pp. e9-e18. (a)

Grubb, T, Frendin, JHM, Edner, A, Funkquist, P, Hedenstierna, G and Nyman, G (2013) 'The effects of pulse-delivery inhaled nitric oxide on arterial oxygenation, ventilation-perfusion distribution and plasma endothelin-1 concentration in laterally recumbent isoflurane-anaesthetized horses', *Vet Anaesth Analg*, 40, pp. e19-e30. (b)

Grubb, TL, Lord, PF, Berger, M, Larsson, C, Rydén, A, Frendin, J, Funkquist, P, Edner, A and Nyman, G (2014) 'Effects of pulse-delivery inhaled nitric oxide administration on pulmonary perfusion and arterial oxygenation in dorsally recumbent isoflurane-anesthetized horses', *Am J Vet Res*, 75, pp. 949-955.

Hall, LW, Gillespie, JR and Tyler, WS (1968) 'Alveolar-arterial oxygen tension differences in anaesthetized horses', *Brit J Anaesth*, 40, pp. 560-568.

Hedenstierna, G, Nyman, G, Kvart, C and Funkquist, B (1987) 'Ventilation-perfusion relationships in the standing horse : an inert gas elimination study', *Equine Vet J*, 19, pp. 514-519.

Heinonen, E, Hedenstierna, G, Meriläinen, P, Höglund, M and Nyman, G (2001) 'Pulsed delivery of nitric oxide counteracts hypoxaemia in the anaesthetized horse', *Vet Anaesth Analg*, 28, pp. 3-11.

Heinonen, E, Nyman, G, Mariläinen, P and Höglund, M (2002) 'Effect of different pulses of nitric oxide on venous admixture in the anaesthetized horse', *Br J Anaesth*, 88, pp. 394-398.

Hellyer, PW, Wagner, AE, Mama, KR and Gaynor, JS (1998) 'The effects of dobutamine and ephedrine on packed cell volume, total protein, heart rate, and blood pressure in anaesthetized horses', *J Vet Pharmacol Ther*, 21, pp. 497-499.

Henrikson, SL and Rush, BR (2001) 'Efficacy of salmeterol xinafoate in horses with recurrent airway obstruction', *J Am Vet Med Assoc*, 218, pp. 1961-1965.

Hentschel, R, Semar, N and Guttmann, J (2011) 'How reliable is automatic or manual calculation of lung compliance using ventilator readouts ? A model study', *Pediatr Res*, 70, p. 518.

Hlastala, MP, Bernard, SL, Erickson, HH, Fedde, MR, Gaughan, EM, McMurphy, R, Emry, MJ, Polissar, N and Glenny, RW (1996) 'Pulmonary blood flow distribution in the standing horse is not dominated by gravity', *J Appl Physiol*, 81, pp. 1051-1061.

Hodgson, DS, Steffey, EP, Grandy, JL and Woliner, MJ (1986) 'Effects of spontaneous, assisted, and controlled ventilatory modes in halothane-anesthetized geldings', *Am J Vet Res*, 47, pp. 992-996.

Hopster, K, Kästner, SBR, Rohn, K and Ohnesorge, B (2011) 'Intermittent positive pressure ventilation with constant positive end-expiratory pressure and alveolar recruitment manoeuvre during inhalation anaesthesia in horses undergoing surgery for colic, and its influence on the early recovery period', *Vet Anaesth Analg*, 38, pp. 169-177.

Hopster, K, Jacobson, B, Hopster-Iversen C, Rohn, K and Kästner, SBR (2016) 'Histopathological changes and mRNA expression in lungs of horses after inhalation anaesthesia with different ventilation strategies', *Res Vet Sci*, 107, pp. 8-15.

Hopster, K, Rohn, K, Ohnesorge, B and Kästner, SBR (2017) 'Controlled mechanical ventilation with constant positive end-expiratory pressure and alveolar recruitment manoeuvres during anaesthesia in laterally or dorsally recumbent horses', *Vet Anaesth Analg*, 44, pp. 121-126. (a)

Hopster, K, Wogatzki, A, Geburek, F, Conze, P and Kästner, SBR (2017) 'Effects of positive end-expiratory pressure titration on intestinal oxygenation and perfusion in isoflurane anaesthetised horses', *Equine Vet J*, 49, pp. 250-256. (b)

Hopster, K, Duffee, LR, Hopster-Iversen, CCS and Driessen, B (2018) 'Efficacy of an alveolar recruitment maneuver for improving gas exchange and pulmonary mechanics in anesthetized horses ventilated with oxygen or a helium-oxygen mixture', *Am J Vet Res*, 79, pp. 1021-1027.

Hopster, K, Hurcombe, SD, Simpson, K, VanderBroek, AR and Driessen, B (2022) 'Flow-controlled expiration improves respiratory mechanics, ventilation, and gas exchange in anesthetized horses', *Am J Vet Res*, 83, pp. 393-398.

Hornof, WJ, Dunlop, CI, Prestage, R and Amis, TC (1986) 'Effects of lateral recumbency on regional lung function in anesthetized horses', *Am J Vet Res*, 47, pp. 277-282.

Hovda, T, Love, L and Chiavaccini, L (2022) 'Risk factors associated with hypoxaemia in horses undergoing general anaesthesia : A retrospective study', *Equine Vet J*, 54, pp. 1055-1063.

Hubbell, JAE, Aarnes, TK, Bednarski, RM, Lerche, P and Muir, WW (2011) 'Effect of 50% and maximal inspired oxygen concentrations on respiratory variables in isoflurane-anesthetized horses', *BMC Vet Res*, 7. doi:10.1186/1746-6148-7-23

Hummer, EV, Soares, JHN, Crockett, DC, Aguiar, AJA, Tran, MC, Cronin, JN, Brosnan, RJ, Braun, C and Formenti, F (2022) 'Continuous measurement of arterial oxygenation in mechanically ventilated horses', *Equine Vet J*, 54, pp. 1144-1152.

Ida, KK, Fantoni, DT, Souto, MTMR, Otsuki, DA, Zoppa, ALV, Silva, LCLC and Ambrósio, AM (2013) 'Effect of pressure support ventilation during weaning on ventilation and oxygenation indices in healthy horses recovering from general anesthesia', *Vet Anaesth Analg*, 40, pp. 339-350.

Ishikusa, T, Tamura, J, Nagaro, T, Sudo, K, Itami, T, Umar, MA, Miyoshi, K, Sano, T and Yamashita, K (2014) 'Effects of intermittent positive pressure ventilation on cardiopulmonary function in horses anesthetized with total intravenous anesthesia using combination of medetomidine, lidocaine, butorphanol and propofol (MLBP-TIVA)', *J Vet Med Sci*, 76, pp. 1577-1582.

Ito, S, Hobo, S and Kasashima, Y (2003) 'Bronchoalveolar lavage fluid findings in the atelectatic regions of anesthetized horses', *J Vet Med Sci*, 65, pp. 1011-1013.

Jarvis, KA, Steffey, EP, Tyler, WS, Willits, N and Woliner, M (1985) 'Pulmonary blood flow distribution in anesthetized ponies', *J Appl Physiol*, 72, pp. 1173-1178.

Johnston, GM, Eastment, JK, Wood, JLN and Taylor, PM (2002) 'The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF) : mortality results of Phases 1 and 2', *Vet Anaesth Analg*, 29, pp. 159-170.

Joyce, CJ, Baker, AB and Kennedy, RR (1993) 'Gas uptake from an unventilated area of lung : computed model of absorption atelectasis', *J Appl Physiol*, 74, pp. 1107-1116.

Kallergis, EM, Manios, EG, Kanoupakis, EM, Schiza, SE, Mavrakis, HE, Klapsinos, NK and Vardas, PE (2005) 'Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans', *Chest*, 127, pp. 2057-2063.

Keegan, RD, Gleed, RD, Sanders, EA, Seaman, GC, Wertz, EM and Short, CE (1991) 'Treatment of low arterial oxygen tension in anesthetized horses with clenbuterol', *Vet Surg*, 20, pp. 148-152.

Kerr, CL and McDonell, WN (2009) 'Oxygen supplementation and ventilatory support' in Muir, WW and Hubbell, JAE (eds.) *Equine anesthesia : monitoring and emergency therapy*. Missouri : Saunders, pp. 332-352.

Khanna, AK, McDonell, WN, Dyson, DH and Taylor, PM (1995) 'Cardiopulmonary effects of hypercapnia during controlled intermittent positive pressure ventilation in the horse', *Can J Vet Res*, 59, pp. 213-221.

Koterba, AM, Kosch, PC, Beech, J and Whitlock, T (1988) 'Breathing strategy of the adult horse (*Equus caballus*) at rest', *J Appl Physiol*, 64, pp. 337-346.

Lachmann, B (1992) 'Open up the lung and keep the lung open', *Intensive Care Med*, 18, pp. 319-321.

Larrabee, S, Nugen, S, Bruhn, A, Porter, I, Stowe, S, Adler, A, Martin-Flores, M and Araos, J (2023) 'Three-dimensional electrical impedance tomography to study regional ventilation/perfusion ratios in anesthetized pigs', *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 325, pp. L638-L646.

Lascola, KM, Clark-Price, SC, Joslyn, SK, Mitchell, MA, O'Brien, RT, Hartman, SK and Kline, KH (2016) 'Use of manual alveolar recruitment maneuvers to eliminate atelectasis artifacts identified during thoracic computed tomography of healthy neonatal foals', *Am J Vet Res*, 77, pp. 1276-1287.

Leali, M, Marongiu, I, Spinelli, E, Chiavieri, V, Perez, J, Panigada, M, Grasselli, G and Mauro, T (2024) 'Absolute values of regional ventilation-perfusion mismatch in patients with ARDS monitored by electrical impedance tomography and the role of dead space and shunt compensation', *Crit Care*, 28. doi:10.1186/s13054-024-05033-8

Lee, YH, Clarke, KW and Alibhai, HIK (1998) 'The cardiopulmonary effects of clenbuterol when administered to dorsally recumbent halothane-anaesthetised ponies – failure to increase arterial oxygenation', *Res Vet Sci*, 65, pp. 227-232.

Lee, YH, Clarke, KW, Alibhai, HIK and Song, D (1998) 'Effects of dopamine, dobutamine, dopexamine, phenylephrine, and saline solution on intramuscular blood and other cardiovascular variables in halothane-anesthetized ponies', *Am J Vet Res*, 59, pp. 1463-1472.

Levionnois, OL, Iff, I and Moens, YPS (2006) 'Successful treatment of hypoxemia by an alveolar recruitment maneuver in a horse during general anaesthesia for colic surgery', *Pferdeheilkunde*, 22, pp. 333-336.

Levionnois, OL, Zuehlke, N, Kuhn, M and Spadavecchia, C (2016) 'Impact of low inspired oxygen fraction on oxygenation in clinical horses under general anesthesia', *Pferdeheilkunde*, 32, pp. 461-468.

Lichtwarck-Aschoff, M, Kessler, V, Sjöstrand, UH, Hedlund, A, Mols, G, Rubertsson, S, Markström, AM and Guttmann, J (2000) 'Static versus dynamic respiratory mechanics for setting the ventilator', *Br J Anaesth*, 85, pp. 577-586.

Lima, CA, Campos, SL, Bandeira, MP, Leite, WS, Brandão, DC, Fernandes, J, Fink, JB and Dornelas de Andrade, A (2023) 'Influence of mechanical ventilation modes on the efficacy of nebulized bronchodilators in the treatment of intubated adult patients with obstructive pulmonary disease', *Pharmaceutics*, 15. doi:10.3390/pharmaceutics15051466

Linton, RA, Young, LE, Malin, DJ, Blissitt, KJ, Brearley, JC, Jonas, MM, O'Brien, TK, Linton, NW, Band, DM, Hollingworth, K and Jones, RS (2000) 'Cardiac output measured by lithium dilution,

thermodilution, and transesophageal Doppler echocardiography in anesthetized horses', *Am J Vet Res*, 61, pp. 731-737.

Littleton, SW (2012) 'Impact of obesity on respiratory function', *Respirology*, 17, pp. 43-49.

Loomes, K (2024) 'Increased body condition score has detrimental effect on arterial oxygen tension and increases the risk of hypoxaemia in anaesthetised horses', *Equine Vet Educ*, 36, pp. 403-409.

Lopes, MAF, White, NA, Crisman, MV and Ward, DL (2004) 'Effects of feeding large amounts of grain on colonic contents and feces in horses', *Am J Vet Res*, 65, pp. 687-694.

Loughran, CM, Rasis, AL, Hosgood, G, Secombe, CJ and Lester, GD (2017) 'The effect of dobutamine and bolus crystalloid fluids on the cardiovascular function of isoflurane-anaesthetised horses', *Equine Vet J*, 49, pp. 369-374.

MacEachern, KE, Smith, GL and Nolan, AM (2004) 'Characteristics of the *in vitro* hypoxic pulmonary vasoconstrictor response in isolated equine and bovine pulmonary arterial rings', *Vet Anaesth Analg*, 31, pp. 239-249.

MacFarlane, P and Mosing, M (2012) 'Early experience with continuous positive airway pressure (CPAP) in 5 horses – A case series', *Can Vet J*, 53, pp. 426-429.

Maney, J, Little, E and Dzikiti, T (2019) 'Effect of a short pre-anesthetic fast on arterial blood gas values in isoflurane-anesthetized donkeys', *Can Vet J*, 60, pp. 1057-1059.

Mansel, JC and Clutton, ER (2008) 'The influence of body mass and thoracic dimensions on arterial oxygenation in anaesthetized horses and ponies', *Vet Anaesth Analg*, 35, pp. 392-399.

Marchese, GA, Crystal, J and Louro, LF (2022) 'Incidence of severe hypoxemia in anesthetized horses undergoing emergency exploratory laparotomy', *J Equine Vet Sci*, 2022. doi:10.1016/j.jevs.2022.104026

Marntell, S, Nyman, G and Hedenstierna, G (2005) 'High inspired oxygen concentrations increase intrapulmonary shunt in anaesthetized horses', *Vet Anaesth Analg*, 32, pp. 338-347.

Martinez, FD, Graves, PE, Baldini, M, Solomon, S and Erickson, R (1997) 'Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing', *J Clin Invest*, 100, pp. 3184-3188.

McConachie, E, Giguère, S and Barton, MH (2016) 'Scoring system for multiple organ dysfunction in adult horses with acute surgical gastrointestinal disease', *J Vet Intern Med*, 30, pp. 1276-1283.

McCoy, AM, Hackett, ES, Wagner, AE, Mama, KR and Hendrickson, DA (2011) 'Pulmonary gas exchange and plasma lactate in horses with gastrointestinal disease undergoing emergency exploratory laparotomy : a comparison with an elective surgery horse population', *Vet Surg*, 40, pp. 601-609.

McDonell, WN (1974) 'The effect of anaesthesia on gas exchange and arterial oxygenation in the horse'. PhD Thesis, University of Cambridge, England.

McDonell, WN, Hall, LW and Jeffcott, LB (1979) 'Radiographic evidence of impaired pulmonary function in laterally recumbent anaesthetised horses', *Equine Vet J*, 11, pp. 24-32.

McDonell, WN and Kerr, CL (2015) 'Physiology, pathology, and anesthetic management of patients with respiratory disease' in Grimm, KA, Lamont LA, Tranquilli, WJ, Greene, SA and Robertson, SA (eds.) *Veterinary anesthesia and analgesia, the fifth edition of Lumb and Jones*. Iowa : Wiley Blackwell, pp. 513-555.

McMurphy, RM, Young, LE, Marlin, DJ and Walsh, K (2002) 'Comparison of the cardiopulmonary effects of anesthesia maintained by continuous infusion of romifidine, guaifenesin, and ketamine with anesthesia maintained by inhalation of halothane in horses', *Am J Vet Res*, 63, pp. 1655-1661.

Meier, M, Bettschart-Wolfensberger, R, Schwarzwald, CC, Portier, K, Gysler, A and Ringer, SK (2020) 'Effects of dobutamine on cardiovascular function and oxygen delivery in standing horses', *J Vet Pharmacol Ther*, 43, pp. 470-476.

Meier, M, Kazmir-Lysak, K, Kälin, I, Torgerson, PR and Ringer, SK (2024) 'The influence of hypoxaemia, hypotension and hypercapnia (among other factors) on quality of recovery from general anaesthesia in horses', *Vet Anaesth Analg*, 51, pp. 135-143.

Melis, S, Schauvliege, S, Bosmans, T, Gasthuys, F and Polis, I (2014) 'Pulmonary edema as a postoperative complication in two obese patients (a horse and a dog)', *Vlaams Diergeneeskdom Tijdschr*, 83, pp. 60-65.

Miller, AG, Bartle, RM and Rehder, KJ (2021) 'High-frequency jet ventilation in neonatal and pediatric subjects : a narrative review', *Respir Care*, 66, pp. 845-856.

Minneman, KP, Puckett, AM, Jensen, AD and Rinard, GA (1983) 'Regional variation in beta adrenergic receptors in dog trachea : correlation of receptor density and *in vitro* relaxation', *J Pharmacol Exp Ther*, 226, pp. 140-146.

Mitchell, B and Littlejohn, A (1974) 'The effect of anaesthesia and posture on the exchange on respiratory gases and on the heart rate', *British Equine Veterinary Association, 1973, Guildford*.

Mizuno, Y, Aida, H and Fujinaga, T (1994) 'Effects of dobutamine infusion in dorsally recumbent isoflurane-anesthetized horses', *J Equine Sci*, 5, pp. 87-94.

Mizuno, Y, Aida, H, Hara, H and Fujinaga, T (1994) 'Cardiovascular effects of intermittent positive pressure ventilation in the anesthetized horse', *J Vet Med Sci*, 56, pp. 39-44.

Moens, Y (1989) 'Arterial-alveolar carbon dioxide tension difference and alveolar dead space in halothane anaesthetised horses', *Equine Vet J*, 21, pp. 282-284.

Moens, Y, Gootjes, P and Lagerweij, E (1992) 'A tracheal tube-in-tube technique for functional separation of the lungs in the horse', *Equine Vet J*, 24, pp. 103-106.

Moens, Y, Lagerweij, E, Gootjes, P and Poortman, J (1994) 'Differential artificial ventilation in anesthetized horses positioned in lateral recumbency', *Am J Vet Res*, 55, pp. 1319-1326.

Moens, Y, Lagerweij, E, Gootjes, P and Poortman, J (1995) 'Distribution of inspired gas to each lung in the anaesthetised horse and influence of body shape', *Equine Vet J*, 27, pp. 110-116.

Moens, Y, Lagerweij, E, Gootjes, P and Poortman, J (1998) 'Influence of tidal volume and positive end-inspiratory pressure on inspiratory gas distribution and gas exchange during mechanical ventilation in horses positioned in lateral recumbency', *Am J Vet Res*, 59, pp. 307-312.

Moens, Y and Böhm, S (2011) 'Ventilating horses : moving away from old paradigms', *Vet Anaesth Analg*, 38, pp. 165-168.

Moens, Y, Schramel, JP, Tusman, G, Ambrisko, TD, Solà, J, Brunner, JX, Kowalczyk, L and Böhm, SH (2014) 'Variety of non-invasive continuous monitoring methodologies including electrical impedance tomography provides novel insights into the physiology of lung collapse and recruitment – case report of an anaesthetized horse', *Vet Anaesth Analg*, 41, pp. 196-204.

Moens, Y (in press) 'Joseph Seifert, veterinarian at the Imperial Court in Austria, a forgotten pioneer in veterinary anaesthesia in Vienna', *Vet Anaesth Analg*. doi:10.1016/j.vaa.2025.01.013

Moreno-Martinez, F, Byrne, D, Raisis, A, Waldmann, AD, Hosgood, G and Mosing, M (2022) 'Comparison of effects of an endotracheal tube or facemask on breathing pattern and distribution of ventilation on anesthetized horses', *Front Vet Sci*, 9. doi:10.3389/fvets.2022.895268

Moreno-Martinez, F, Mosing, M and Senior, M (2022) 'Controlled mechanical ventilation in equine anaesthesia : Physiological background and basic considerations (Part 1)', *Equine Vet Educ*, 34, pp. 320-329.

Moreno-Martinez, F, Senior, JM and Mosing, M (2022) 'Controlled mechanical ventilation in equine anaesthesia : Classification of ventilators and practical considerations (Part 2)', *Equine Vet Educ*, 34, pp. 539-552.

Mosing, M and Junot, S (2011) 'Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in a horse with diaphragmatic hernia', *Pferdeheilkunde*, 27, pp. 1-4.

Mosing, M, Rysnik, M, Bardell, D, Cripps, PJ and MacFarlane, P (2013) 'Use of continuous positive airway pressure (CPAP) to optimise oxygenation in anaesthetised horses – a clinical study', *Equine Vet J*, 45, pp. 414-418.

Mosing, M, MacFarlane, P, Bardell, D, Lüthi, L, Cripps, PJ and Bettschart-Wolfensberger, R (2016) 'Continuous positive airway pressure (CPAP) decreases pulmonary shunt in anaesthetized horses', *Vet Anaesth Analg*, 43, pp. 611-622. (a)

Mosing, M, Waldmann, AD, MacFarlane, P, Iff, S, Auer, U, Bohm, SH, Bettschart-Wolfensberger, R and Bardell, D (2016) 'Horses auto-recruit their lungs by inspiratory breath holding following recovery from general anaesthesia', *PLoS ONE*, 11. doi:10.1371/journal.pone.0158080 (b)

Mosing, M, Marly-Voquer, C, MacFarlane, P, Bardell, D, Böhm, SH, Bettschart-Wolfensberger, R and Waldmann, AD (2017) 'Regional distribution of ventilation in horses in dorsal recumbency during spontaneous and mechanical ventilation assessed by electrical impedance tomography : a case series', *Vet Anaesth Analg*, 44, pp. 127-132.

Mosing, M, Auer, U, MacFarlane, P, Bardell, D, Schramel, JP, Böhm, SH, Bettschart-Wolfensberger, R and Waldmann, AD (2018) 'Regional ventilation distribution and dead space in anaesthetized horses treated with and without continuous positive airway pressure : novel insights by electrical impedance tomography and volumetric capnography', *Vet Anaesth Analg*, 45, pp. 31-40. (a)

Mosing, M, Böhm, SH, Rasis, A, Hoosgood, G, Auer, U, Tusman, G, Bettschart-Wolfensberger, R and Schramel, JP (2018) 'Physiologic factors influencing the arterial-to-end-tidal CO₂ difference and the alveolar dead space fraction in spontaneously breathing anesthetised horses', *Front Vet Sci*, 5. doi:10.3389/fvets.2018.00058 (b)

Mosing, M and Senior, JM (2018) 'Maintenance of equine anaesthesia over the last 50 years : Controlled inhalation of volatile anaesthetics and pulmonary ventilation', *Equine Vet J*, 50, pp. 282-291.

Muir, WW and Hubbell, JAE (2009) 'History of equine anesthesia', in Muir, WW and Hubbell, JAE (eds.) *Equine anesthesia : monitoring and emergency therapy*. Missouri : Saunders, pp. 1-10.

Nomura, M, Kuroda, T, Ohta, M, Kusano, K, Minamijima, Y and Nagata, S (2025) 'Pharmacokinetics of salbutamol in thoroughbred horses after a single intravenous or inhaled administration', *J Vet Pharmacol Ther*, 48, pp. 76-85. doi:10.1111/jvp.13491

Nyman, G, Frostell, C, Hedenstierna, G, Funkquist, B, Kvart, C and Blomqvist, H (1987) 'Selective mechanical ventilation of dependent lung regions in the anaesthetized horse in dorsal recumbency', *Br J Anaesth*, 59, pp. 1027-1034.

Nyman, G and Hedenstierna, G (1989) 'Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetised horse', *Equine Vet J*, 21, pp. 274-281.

Nyman, G, Funkquist, B, Kvart, C, Frostell, C, Tokics, L, Strandberg, A, Lundquist, H, Lundh, B, Brismar, B and Hedenstierna, G (1990) 'Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetized horse', *Equine Vet J*, 22, pp. 317-324.

Nyman, G, Grubb, TL, Heinonen, E, Frendin, J, Edner, A, Malavasi, LM, Frostell, C and Höglund, M (2012) 'Pulsed delivery of inhaled nitric oxide counteracts hypoxaemia during 2.5 hours of inhalation anaesthesia in dorsally recumbent horses', *Vet Anaesth Analg*, 39, pp. 480-487.

Ohta, M, Kurimoto, S, Ishikawa, Y, Tokushige, H, Mae, N, Nagata, S and Mamada, M (2013) 'Cardiovascular effects of dobutamine and phenylephrine infusion in sevoflurane-anesthetized thoroughbred horses', *J Vet Med Sci*, 75, pp. 1443-1448.

Olsson, AK and Lindahl, SGE (1985) 'Ventilation, dynamic compliance and ventilatory response to CO₂', *Anaesthesia*, 40, pp. 229-236.

Parker, JC, Hernandez, LA and Peevy, KJ (1993) 'Mechanisms of ventilator-induced lung injury', *Crit Care Med*, 21, pp. 131-143.

Patschova, M, Kabes, R and Krisova, S (2010) 'The effects of inhalation salbutamol administration on systemic and pulmonary hemodynamic, pulmonary mechanics and oxygen balance during general anaesthesia in the horse', *Vet Med (Praha)*, 55, pp. 445-456.

Peters, U and Dixon, AE (2018) 'The effect of obesity on lung function', *Expert Rev Respir Med*, 12, pp. 755-767.

Petersson, J and Glenny, RW (2014) 'Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung', *Eur Respir J*, 44, pp. 1023-1041.

Pittman, E, Martin-Flores, M, Mosing, M, Lorenzutti, M, Retamal, J, Staffieri, F, Adler, A, Campbell, M and Araos, J (2022) 'Preliminary evaluation of the effects of a 1:1 inspiratory-to-expiratory ratio in anesthetized and ventilated horses', *Vet Anaesth Analg*, 49, pp. 645-649.

Portela, DA, Di Franco, C, Chiavaccini, L, Araos, J, Romano, M, Otero, PE, Biedrzycki, AH and Schramel, JP (2023) 'Effect of end-inspiratory pause on airway and physiological dead space in anesthetized horses', *Vet Anaesth Analg*, 50, pp. 363-371.

Portier, K, Crouzier, D, Guichardant, M, Prost, M, Deboucy, JC, Kirschvink, N, Fellmann, N, Lekeux, P and Coudert, J (2009) 'Effects of high and low inspired fractions of oxygen on horse erythrocyte membrane properties, blood viscosity and muscle oxygenation during anaesthesia', *Vet Anaesth Analg*, 36, pp. 287-298.

Rahmel, T, Koniusch, A, Schwertner, M, Oprea, G, Adamzik, M and Nowak, H (2019) 'Evaluation of inhaled salbutamol effectiveness under supportive use of electrical impedance tomography in ventilated ICU patients : study protocol for a randomised controlled clinical trial', *BMJ Open*, 9. doi:10.1136/bmjopen-2018-026038

Raidal, SL, Catanchin, M, Sacks, M, Carstens, A, Quinn, C and Mosing, M (2023) 'Effects of 2 modes of positive pressure ventilation on respiratory mechanics and gas exchange in foals', *J Vet Intern Med*, 37, pp. 1233-1242.

Ratajczak, K and Kielbowicz, Z (1995) 'Haemodynamic consequences of immediate intra-anaesthesia application of intermittent positive pressure breathing in horses', *Arch Vet Pol*, 35, pp. 5-17.

Rennotte, MT, Reynaert, M, Clerbaux, T, Willems, E, Roesleer, J, Veriter, C, Rodenstein, D and Frans, A (1989) 'Effects of two inotropic drugs, dopamine and dobutamine, on pulmonary gas exchange in artificially ventilated patients', *Intensive Care Med*, 15, pp. 160-165.

Robertson, SA and Bailey, JE (2002) 'Aerosolized salbutamol (albuterol) improves PaO₂ in hypoxaemic anaesthetized horses – a prospective clinical trial in 81 horses', *Vet Anaesth Analg*, 29, pp. 212-218.

Robinson, NE (2009) 'The respiratory system', in Muir, WW and Hubbell, JAE (eds.) *Equine anesthesia : monitoring and emergency therapy*. Missouri : Saunders, pp. 11-36.

Rossi, H, Raekallio, M, Määttä, M, Tapiola, H, Hanifeh, M, Junnila, J, Rajamäki, MM and Mykkänen, A (2019) 'Effects of general anaesthesia in dorsal recumbency with and without vatinoxan on bronchoalveolar lavage cytology of healthy horses', *Vet J*, 251. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105352

Roux, FJ, Grandordy, B and Douglas, JS (1996) 'Functional and binding characteristics of long-acting beta 2-agonists in lung and heart', *Am J Respir Crit Care Med*, 153, pp. 1489-1495.

Roy, MF, Kwong, GPS, Lambert, J, Massie, S and Lockhart, S (2017) 'Prognostic value and development of a scoring system in horses with systemic inflammatory response syndrome', *J Vet Intern Med*, 31, pp. 582-592.

Rüegg, M, Bettschart-Wolfensberger, R, Hartnack, S, Junge, HK, Theiss, F and Ringer, SK (2016) 'Comparison on non-assisted versus head and tail rope-assisted recovery after emergency abdominal surgery in horses', *Pferdeheilkunde*, 32, pp. 469-478.

Russell, WJ and James, MF (2004) 'The effects on arterial haemoglobin oxygen saturation and on shunt of increasing cardiac output with dopamine or dobutamine during one-lung ventilation', *Anaesth Intensive Care*, 32, pp. 644-648.

Sacks, M, Raidal, S, Catanchin, CSM, Hosgood, G and Mosing, M (2023) 'Impact of sedation, body position change and continuous positive airway pressure on distribution of ventilation in healthy foals', *Front Vet Sci*, 9. doi:10.3389/fvets.2022.1075791

Sanchez, AF, Ambrósio, AM, Fonseca Pinto, ACBC, Pereira, MAA, Andrade, FSRM, Rodrigues, RR, de Carvalho Martins, AR, Baroni, CO, Ferrante, B and Fantoni, DT (2024) 'Effects of a stepwise alveolar recruitment maneuver on lung volume distribution in dogs assessed by computed tomography', *Front Vet Sci*, 10. doi:10.3389/fvets.2023.1232635

Sanders, EA, Gleed, RD, Hackett, RP and Dobson, A (1991) 'Action of sympathomimetic drugs on the bronchial circulation of the horse', *Exp Physiol*, 76, pp. 301-304.

Santangelo, B, Robin, A, Simpson, K, Potier, J, Guichardant, M and Portier, K (2017) 'The modification and performance of a large animal anesthesia machine (Tafonius®) in order to deliver xenon to a horse', *Front Vet Sci*, 4. doi:10.3389/fvets.2017.00162

Santos, M, Ibancovich, VA, López-Sanromán, FJ and Tendillo, FJ (2013) 'Effects of single hyperinflation using a sustained high pressure manoeuvre during inhalation anaesthesia in horses', *Vet J*, 197, pp. 892-895.

Savvas, I, Pavlidou, K, Braun, C, Schauvliege, S, Staffieri, F and Moens, Y (2021) 'Evaluation of the effect of the inspired oxygen fraction on blood oxygenation during inhalant anaesthesia in horses : a systematic review with meta-analysis', *Animals (Basel)*, 11. doi:10.3390/ani11082245

Scardia, A, Mirani Pimenta, EL, Ross Russel, RI, Jones, GJ and Staffieri, F (2022) 'Use of the SpO₂/FiO₂ diagram to assess gas exchange in horses under general anaesthesia', *J Equine Vet Sci*, 111. doi:10.1016/j.jevs.2022.103874

Schatzmann, U, Koehli, M, Dudan, F, Rohr, W and Jones, RS (1982) 'Effect of postural changes on certain circulatory and respiratory values in the horse', *Am J Vet Res*, 43, pp. 1003-1005.

Schatzmann, U (1995) 'Pulmonary perfusion and ventilation : a mismatch ?', *Equine Vet J*, 27, pp. 80-81.

Schauvliege, S and Gasthuys, F (2013) 'Drugs for cardiovascular support in anaesthetized horses', *Vet Clin Equine*, 29, pp. 19-49.

Schauvliege, S, Savvas, I and Gasthuys, F (2015) 'The effect of the inspired oxygen fraction on arterial blood oxygenation in spontaneously breathing, isoflurane anaesthetized horses : a retrospective study', *Vet Anaesth Analg*, 42, pp. 280-285.

Schauvliege, S, Binetti, A, Duchateau, L, van Dijk, JJ and Gasthuys, F (2018) 'Cardiorespiratory effects of a 7° reverse Trendelenburg position in anaesthetized horses : a randomized clinical trial', *Vet Anaesth Analg*, 45, pp. 648-657.

Schellenberg, LM, Bonicelli, J, Hochheim, I, Regenthal, R and Abraham, G (2020) 'Presence and function of β-adrenergic receptors in primary equine bronchial epithelia cells', *Pulm Pharmacol Ther*, 61. doi:10.1016/j.pupt.2020.101897

Schier, MF, Rasis, AL, Secombe, CJ, Hosgood, G, Musk, GC and Lester, GD (2016) 'Effects of dobutamine hydrochloride on cardiovascular function in horses anaesthetized with isoflurane with or without acepromazine maleate premedication', *Am J Vet Res*, 77, pp. 1318-1324.

Schramel, J, Nagel, C, Auer, U, Palm, F, Aurich, C and Moens, Y (2012) 'Distribution of ventilation in pregnant Shetland ponies measured by electrical impedance tomography', *Respir Physiol Neurobiol*, 180, pp. 258-262.

Secombe, C, Waldmann, AD, Hosgood, G and Mosing, M (2020) 'Evaluation of histamine-provoked changes in airflow using electrical impedance tomography in horses', *Equine Vet J*, 52, pp. 556-563.

Secombe, C, Adler, A, Hosgood, G, Raisis, A and Mosing, M (2021) 'Can bronchoconstriction and bronchodilation in horses be detected using electrical impedance tomography ?', *J Vet Intern Med*, 35, pp. 2035-2044.

Shih, A (2013) 'Cardiac output monitoring in horses', *Vet Clin Equine*, 29, pp. 155-167.

Simonini, A, Borgi, E, Cascella, M and Vittori, A (2022) 'Advantages of ketamine in pediatric anesthesia', *Open Med*, 17, pp. 1134-1147.

Smyth, ET, Pavord, ID, Wong, CS, Wisniewski, AFZ, Williams, J and Tattersfield, AE (1993) 'Interaction and dose equivalence of salmeterol and salbutamol in patients with asthma', *Br Med J*, 306, pp. 543-545.

Snyder, EM, Wong, EC, Foxx-Lupo, WT, Wheatley, CM, Cassuto, NA and Patanwala, AE (2011) 'Effects of inhaled β 2-agonist on cardiovascular function and sympathetic activity in healthy subjects', *Pharmacotherapy*, 31, pp. 748-756.

Soni, N and Williams, P (2008) 'Positive pressure ventilation : what is the real cost ?', *Br J Anaesth*, 101, pp. 446-457.

Sorenson, PR and Robinson, NE (1980) 'Postural effects on lung volumes and asynchronous ventilation in anesthetized horses', *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 48, pp. 97-103.

Staffieri, F, Bauquier, SH, Moate, PJ and Driessen, B (2009) 'Pulmonary gas exchange in anaesthetized horses mechanically ventilated with oxygen or a helium/oxygen mixture', *Equine Vet J*, 41, pp. 747-752.

Staffieri, F, Lacitignola, L, De Monte, V, Grasso, S and Crovace, A (2011) 'Influence of a recruiting manoeuvre on the effects of PEEP on lung function in healthy horses under general anaesthesia', *Association of Veterinary Anaesthetists Autumn Meeting, 2010, Santorini*.

Stebraj, B, Schauvliege, S, Pavlidou, K, Gasthuys, F, Savvas, I, Duchateau, L, Kowalczyk, L and Moens, Y (2014) 'Comparison of respiratory function during TIVA (romifidine, ketamine, midazolam)

and isoflurane anaesthesia in spontaneously breathing ponies Part I : blood gas analysis and cardiorespiratory variables', *Vet Anaesth Analg*, 41, pp. 583-591.

Steffey, EP, Wheat, JD, Meagher, DM, Norrie, RD, McKee, J, Brown, M and Arnold, J (1977) 'Body position and mode of ventilation influences arterial pH, oxygen, and carbon dioxide tensions in halothane-anesthetized horses', *Am J Vet Res*, 38, pp. 379-382.

Steffey, EP, Kelly, AB, Hodgson, DS, Grandy, JL, Woliner, MJ and Willits, N (1990) 'Effect of body posture on cardiopulmonary function in horses during five hours of constant-dose halothane anesthesia', *Am J Vet Res*, 51, pp. 11-16.

Steffey, EP, Willits, N and Woliner, M (1992) 'Hemodynamic and respiratory responses to variable arterial partial pressure of oxygen in halothane-anesthetized horses during spontaneous and controlled ventilation', *Am J Vet Res*, 53, pp. 1850-1858.

Steffey, EP, Khursheed, RM, Galey, FD, Puschner, B and Woliner, MJ (2005) 'Effects of sevoflurane dose and mode of ventilation on cardiopulmonary function and blood biochemical variables in horses', *Am J Vet Res*, 66, pp. 606-614. (a)

Steffey, EP, Woliner, MJ, Puschner, B and Galey, FD (2005) 'Effects of desflurane and mode of ventilation on cardiovascular and respiratory functions and clinicopathologic variables in horses', *Am J Vet Res*, 66, pp. 669-677. (b)

Steffey, EP (2021) 'Evolution of laboratory discovery supporting progress in anaesthetic management of horses : the 1950s and 1960s', *Vet Anaesth Analg*, 48, pp. 160-166.

Stegmann, GF (1986) 'Pulmonary function in the horse during anaesthesia : a review', *J S Afr Vet Assoc*, 57, pp. 49-53.

Stegmann, GF and Littlejohn, A (1987) 'The effect of lateral and dorsal recumbency on cardiopulmonary function in the anaesthetised horse', *J S Afr Vet Assoc*, 58, pp. 21-27.

Swanson, CR, Muir, WW, Bednarski, RM, Skarda, RT and Hubbell, JA (1985) 'Hemodynamic responses in halothane-anesthetized horses given infusions of dopamine or dobutamine', *Am J Vet Res*, 46, pp. 365-370.

Swanson, CR and Muir, WW (1986) 'Dobutamine-induced augmentation in cardiac output does not enhance respiratory exchange in anesthetized recumbent healthy horses', *Am J Vet Res*, 47, pp. 1573-1576.

Swanson, CR and Muir, WW (1988) 'Hemodynamic and respiratory responses in halothane-anesthetized horses exposed to positive end-expiratory pressure alone and with dobutamine', *Am J Vet Res*, 49, pp. 539-542.

Szczuka, A, Wennerberg, M, Packeu, A and Vauquelin, G (2009) 'Molecular mechanisms for the persistent bronchodilatory effect of the β_2 -adrenoceptor agonist salmeterol', *Br J Pharmacol*, 158, pp. 183-194.

Tawfik, P, Syed, MKH, Elmufdi, FS, Evans, MD, Dries, DJ and Marini, JJ (2022) 'Static and dynamic measurements of compliance and driving pressure : a pilot study', *Front Physiol*, 13. doi:10.3389/fphys.2022.773010

Taylor, PM (1998) 'Adrenocortical and metabolic responses to dobutamine infusion during halothane anaesthesia in ponies', *J Vet Pharmacol Ther*, 21, pp. 282-287.

Taylor, AH and Seymour, CJ (2016) 'Effect of low inspired oxygen fraction on respiratory indices in mechanically ventilated horses anaesthetised with isoflurane and medetomidine constant rate infusion', *Vet J*, 211, pp. 70-74.

Taylor, MRG and Bristow, MR (2004) 'The emerging pharmacogenomics of the beta-adrenergic receptors', *Congest Heart Fail*, 10, pp. 281-288.

Taylor, PM (1998) 'Effects of hypercapnia on endocrine and metabolic responses to anaesthesia in ponies', *Res Vet Sci*, 65, pp. 41-46.

Teixeira Neto, FJ, Luna, SPL, Massone, F, Thomassian, A, Vargas, JLR, Junior, JRS, D’Utra Vaz, BB and Crocci, AJ (2000) ‘The effect of changing the mode of ventilation on arterial-to-end-tidal CO₂ difference and physiological dead space in laterally and dorsally recumbent horses during halothane anaesthesia’, *Vet Surg*, 29, pp. 200-205.

Testa, B, Ward, R and Schoeffmann, G (2023) ‘Persistent hypoxaemia and pulmonary oedema in a horse anaesthetised for emergency laparotomy’, *Vet Rec Case Rep*, 11. doi:10.1002/vrc2.613

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) ‘Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome’, *N Engl J Med*, 342, pp. 1301-1308.

Törneke, K (1999) ‘β-adrenoceptors in equine trachea and heart’, *Vet Res Commun*, 23, pp. 41-51.

Törneke, K, Ingvar Larsson, C and Appelgren, LE (1997) ‘Relaxation of equine tracheal muscle *in vitro* by different adrenoceptor drugs’, *J Vet Pharmacol Ther*, 20, pp. 216-219.

Trenholme, HN, Barletta, M, Quandt, JE, Reed, RA, Kleine, SA and Hofmeister, EH (2021) ‘Arterial oxygenation in anesthetized horses placed in a 5-degree reverse Trendelenburg position’, *Res Vet Sci*, 135, pp. 304-309.

Trim, CM and Wan, PY (1990) ‘Hypoxaemia during anaesthesia in seven horses with colic’, *J Ass Vet Anaesth*, 17, pp. 45-49.

Tsang, JY, Graham, MM and Robertson, HT (1990) ‘The effects of norepinephrine on gas exchange and regional blood flows after massive bead embolization’, *J Crit Care*, 5, pp. 180-185.

Tucker, L, Almeida, D, Wendt-Hornickle, E, Baldo, CF, Allweiler, S and Guedes, AGP (2022) ‘Effect of 15° reverse Trendelenburg position on arterial oxygen tension in isoflurane anesthesia in horses’, *Animals (Basel)*, 12. doi:10.3390/ani12030353

Tusman, G and Böhm, SH (2010) 'Prevention and reversal of lung collapse during the intra-operative period', *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 24, pp. 183-197.

Tusman, G, Suarez Sipmann, F and Bohm, SH (2012) 'Rationale of dead space measurement by volumetric capnography', *Anesth Analg*, 114, pp. 867-874.

Uquillas, E, Dart, CM, Perkins, NR and Dart, AJ (2018) 'Effect of reducing inspired oxygen concentration on oxygenation parameters during general anaesthesia in horses in lateral and in dorsal recumbency', *Aust Vet J*, 96, pp. 46-53.

Valverde, A, Giguère, S, Sanchez, LC, Shih, A and Ryan, C (2006) 'Effects of dobutamine, norepinephrine, and vasopressin on cardiovascular function in anesthetized neonatal foals with induced hypotension', *Am J Vet Res*, 67, pp. 1730-1737.

van Loon, JPAM, de Grauw, JC and van Oostrom, H (2018) 'Comparison of different methods to calculate venous admixture in anaesthetized horses', *Vet Anaesth Analg*, 45, pp. 640-647.

Varner, KM, Hopster, K and Driessen, B (2019) 'Comparison of various types of inert gas components on efficacy of an alveolar recruitment maneuver in dorsally recumbent anesthetized horses', *Am J Vet Res*, 80, pp. 631-636.

Venegas, JG, Hales, CA and Strieder, DJ (1985) 'A general dimensionless equation of gas transport by high-frequency ventilation', *J Appl Physiol*, 60, pp. 1025-1030.

Verscheure, S, Massion, PB, Verschuren, F, Damas, P and Magder, S (2016) 'Volumetric capnography : lessons from the past and current clinical applications', *Crit Care*, 20. doi:10.1186/s13054-016-1377-3

Vivona, L, Huhle, R, Braune, A, Scharffenberg, M, Wittenstein, J, Kiss, T, Kircher, M, Herzog, P, Millone, M, Gama de Abreu, M and Bluth, T (2023) 'Variable ventilation versus stepwise lung recruitment manœuvres for lung recruitment : A comparative study in a experimental model of atelectasis', *Eur J Anaesthesiol*, 40, pp. 501-510.

Vogt, B, Zhao, Z, Zabel, P, Weiler, N and Frerichs, I (2016) ‘Regional lung response to bronchodilator reversibility testing determined by electrical impedance tomography in chronic obstructive pulmonary disease’, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 311, pp. 8-19.

Wagner, AE, Bednarski, RM and Muir, WW (1990) ‘Hemodynamic effects of carbon dioxide during intermittent positive-pressure ventilation in horses’, *Am J Vet Res*, 51, pp. 1922-1929.

Wang, RL, Xu, K, Yu, KL, Tang, X and Xie, H (2012) ‘Effects of dynamic ventilatory factors on ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome dogs’, *World J Emerg Med*, 3, pp. 287-293.

Watney, GCG, Jordan, C and Hall, LW (1987) ‘Effect of halothane, enflurane and isoflurane on bronchomotor tone in anaesthetized ponies’, *Br J Anaesth*, 59, pp. 1022-1026.

Weaver, BM and Walley, RV (1975) ‘Ventilation and cardiovascular studies during mechanical control of ventilation in horses’, *Equine Vet J*, 7, pp. 7-15.

Wettstein, D, Moens, Y, Jaegglin-Schmucker, N, Böhm, SH, Rothen HU, Mosing, M, Kästner, SBR and Schatzmann, U (2006) ‘Effects of an alveolar recruitment maneuver on cardiovascular and respiratory parameters during total intravenous anesthesia in ponies’, *Am J Vet Res*, 67, pp. 152-159.

Whitehair, KJ, Steffey, EP, Woliner, MJ and Willits, NH (1996) ‘Effects of inhalation anesthetic agents on response of horses to three hours of hypoxemia’, *Am J Vet Res*, 57, pp. 351-360.

Whitehair, KJ and Willits, NH (1999) ‘Predictors of arterial oxygen tension in anesthetized horses : 1,610 cases (1992-1994)’, *J Am Vet Med Assoc*, 215, pp. 278-281.

Wieder, ME, Paine, SW, Hincks, PR, Pearce, CM, Scarth, J and Hillyer, L (2015) ‘Detection and pharmacokinetics of salbutamol in thoroughbred racehorses following inhaled administration’, *J Vet Pharmacol Ther*, 38, pp. 41-47.

Wiklund, M, Granswed, I and Nyman, G (2017) ‘Pulsed inhaled nitric oxide improves arterial oxygenation in colic horses undergoing abdominal surgery’, *Vet Anaesth Analg*, 44, pp. 1139-1148.

Wiklund, M, Kellgren, M, Vulcan, S, Grubb, T and Nyman, G (2020) 'Effects of pulsed inhaled nitric oxide on arterial oxygenation during mechanical ventilation in anaesthetised horses undergoing elective arthroscopy or emergency colic surgery', *Equine Vet J*, 52, pp. 76-82.

Wilson, DV, Suslak, L and Soma, LR (1988) 'Effects of frequency and airway pressure on gas exchange during interrupted high-frequency, positive pressure ventilation in ponies', *Am J Vet Res*, 49, pp. 1263-1269.

Wilson, DV and Soma, LR (1990) 'Cardiopulmonary effects of positive end-expiratory pressure in anesthetized, mechanically ventilated ponies', *Am J Vet Res*, 51, pp. 734-739.

Wilson, DV and McFeely, AM (1991) 'Positive end-expiratory pressure during colic surgery in horses : 74 cases (1986-1988)', *J Am Vet Med Assoc*, 199, pp. 917-921.

Wilson, LE, Hatch, DJ and Rehder, K (1993) 'Mechanisms of the relaxant action of ketamine on isolated porcine trachealis muscle', *Br J Anaesth*, 71, pp. 544-550.

Wolff, K and Moens, Y (2010) 'Gas exchange during inhalation anaesthesia of horses : a comparison between immediate versus delayed start of intermittent positive pressure ventilation – A clinical study', *Pferdeheilkunde*, 26, pp. 706-711.

Young, LE, Marlin, DJ, McMurphy, RM, Walsh, K and Dixon, PM (1999) 'Effects of inhaled nitric oxide 10 ppm in spontaneously breathing horses anaesthetized with halothane', *Br J Anaesth*, 83, pp. 321-324.

Young, SS (1989) 'Jet anaesthesia in horses', *Equine Vet J*, 21, pp. 319-320.

Youngblood, CD, Hodgson, DS, Beard, WL, Song, Y, Prakash, P and Heflin, LV (2020) 'Effect of position on transdiaphragmatic pressure and hemodynamic variables in anesthetized horses', *Can J Vet Res*, 84, pp. 205-211.

Zhou, HH, Silberstein, DJ, Koshakji, RP and Wood, AJ (1989) 'Interindividual differences in beta-receptor density contribute to variability in response to beta-adrenoceptor antagonists', *Clin Pharmacol Ther*, 45, pp. 587-592.

Presses de la Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Liège

4000 Liège (Belgique)

D/2025/0480/5
ISBN 978-2-87543-234-6



9 782875 432346

A standard linear barcode is positioned vertically. Below the barcode, the numbers '9', '782875', and '432346' are printed, likely representing the publisher code, ISBN, and internal identifier respectively.