



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>  
Eprints ID : 11280

**To cite this version :**

Lapeyrade, Elsa. *Manifestations cliniques et endocrines liées au stress chez le chien et le chat : étude bibliographique comparative*.  
Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2014

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

# MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ENDOCRINES LIÉES AU STRESS CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT – ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE COMPARATIVE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**LAPEYRADE Elsa**

Née, le 11 février 1988 à TOULOUSE (31)

---

**Directeur de thèse : Mme Lydie BRET-BENNIS**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Philippe CARON**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**Mme Lydie BRET-BENNIS**  
**M. Patrick VERWAERDE**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

**Directeur** : M. Alain MILON

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

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

**PROFESSEURS 1<sup>ÈRE</sup> CLASSE**

- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 2<sup>ÈME</sup> CLASSE**

- Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie Infectieuse*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- M. DUCOS DE LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. PICAUVET Dominique, *Pathologie Infectieuse*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

**PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

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

Mis à jour au 15/01/2013

**MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*  
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*  
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mlle DIGUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*  
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*  
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

- M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*  
Mme BENNIS-BRET Lydia, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
Mlle BIBBAL Delphina, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mlle CADIERGUES Maria-Christina, *Dermatologie*  
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*  
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*  
M. CUEVAS RAMOS Gabriel, *Chirurgie Equine*  
Mme DANIELS Hélène, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*  
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle FERRAN Aude, *Physiologie*  
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé avicoles et cuncoles*  
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
Mlle LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*  
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*  
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*  
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction*  
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mlle PAUL Mathilde, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
Mme PRADIER Sophie, *Médecine Interne des équidés*  
M. RABOISSON Didier, *Productions animales (ruminants)*  
Mme TROEGELER-MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*  
M. VOLMER Romain, *Microbiologie et infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*  
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*  
Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

**MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS**

- M. BOURRET Vincent, *Microbiologie et Infectiologie*  
Mme FERNANDEZ Laura, *Pathologie de la reproduction*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- Mlle DEVIERS Alexandra, *Anatomie-Imagerie*  
M. DOUET Jean-Yves, *Ophthalmologie*

Remerciements
---------------

**A Monsieur le Professeur Philippe CARON**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

*Endocrinologie*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Hommages respectueux.

**A Madame le Docteur Lydie BRET-BENNIS**

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Physique et Chimie biologiques et médicales*

Sincères remerciements.

**A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE**

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Anesthésie-Réanimation*

Qui nous a fait le plaisir et l'honneur de participer à ce jury de thèse,

Qu'il trouve ici tous mes remerciements pour son aide tout au long de ce travail.



## Remerciements

A mes parents **Anne-Marie** et **Michel**. Merci de m'avoir toujours accompagnée jusqu'au bout de mes rêves.

A **Pierre-Henri**, je t'aime, tu rends ma vie merveilleuse chaque jour.

A ma sœur **Cécilia** et **Nico**.

A **mes grands-mères** et à la mémoire de mes **grands-pères**.

A toute **ma famille**.

A **Aurore** (un jour, on l'aura notre playlist de boom), **Marie** (à notre fanatisme pour Christophe Maé, que personne ne comprend) et **Virginie** (« heu, je suis à la station là, diesel c'est pareil que gasoil ? ») ; merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés, et tous ceux à venir ! « Loin des yeux mais tellement près du cœur » !

A **Caro** et **Vané**. A **Laurent** et **Laurie**. A **Romarc**. A **Jonathan** et **Virginie**. A **Marianne**, à **Léa**, à **Delphine** ...

A **Colette Ormand**.

Au **Dr Vincent Mahé**, **Dr Massal**, **Dr Saugeron**, **Dr Murret-Labarthe**.

Au **Dr Sauvan**, pour la relecture de ce travail.



Table des matières
--------------------

TABLE DES ABREVIATIONS .....	11
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	15
<b>I. DENTIFICATION DU STRESS ET DE SES MANIFESTATIONS CLINIQUES....</b>	<b>17</b>
I.1. DEFINITION DU STRESS.....	17
I.2. NATURE DES STIMULI STRESSEURS.....	17
I.3. CHRONICITE DES STIMULI TRESSEURS .....	17
I.4. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	20
I.4.a) Manifestations cliniques chez le chat.....	21
I.4.b) Manifestations cliniques chez le chien .....	25
<b>II. APPROCHE PATHOPHYSIOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE DU STRESS.....</b>	<b>29</b>
II.1. PRINCIPAUX EFFECTEURS D'UN SYNDROME DE STRESS.....	29
II.1.a) Système nerveux périphérique orthosympathique .....	32
II.1.b) Axe corticotrope .....	39
II.1.c) Autres hormones impliquées dans les états de stress .....	51
II.1.c.1) Hormones thyroïdiennes .....	52
II.1.c.2) Mineralocorticoïdes .....	53
II.1.c.3) ADH.....	53
II.1.c.4) Opioides endogènes.....	54
II.2. MARQUEURS DE STRESS.....	54

<b>II.2.a) Paramètres cliniques</b> .....	55
<i>II.2.a.1) Systèmes cardiovasculaires et respiratoires</i> .....	55
<i>II.2.a.2) Température corporelle</i> .....	56
<i>II.2.a.3) Transit digestif</i> .....	56
<i>II.2.a.4) Croissance</i> .....	58
<i>II.2.a.5) Reproduction</i> .....	58
<b>II.2.b) Paramètres biochimiques et hématologiques</b> .....	59
<b>III. GESTION DU STRESS EN PRATIQUE VETERINAIRE</b> .....	67
<b>III.1. MANIFESTATIONS CLINIQUES</b> .....	67
<b>III.2. MANIFESTATIONS BIOCHIMIQUES ET HEMATOLOGIQUES</b> .....	68
<b>III.3. DOSAGES ENDOCRINIENS</b> .....	68
<b>III.3.a) Exploration de l'axe corticotrope</b> .....	68
<b>III.3.b) Exploration du système orthosympathique</b> .....	74
<b>III.3.c) Autres systèmes endocriniens</b> .....	77
<b>CONCLUSION</b> .....	79
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	83

TABLE DES ABREVIATIONS
------------------------

ADH : Hormone antidiurétique  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AMP : Adénosine monophosphate cyclique  
ARN : Acide ribonucléique  
ATP : Adénosine triphosphate  
CRH : Corticotropin-releasing hormone  
FSH : Hormone folliculo-stimulante  
GABA : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
GC : Glucocorticoïdes  
GNN : Granulocytes neutrophiles  
GnRH : Gonadolibérine  
LB : Lymphocyte B  
LH : Hormone lutéinisante  
LT : Lymphocyte T  
MSH : Hormone mélanotrope  
PKA : Protéine kinase A  
PKC : Protéine kinase C  
PLC : Phospholipase C  
POMC : Pro-opiomelanocortine  
RCCU : Rapport cortisol urinaire / créatinine urinaire  
SAM : S-adénosyl méthionine  
T3 : Triiodothyronine  
T4 : Thyroxine  
TRH : Hormone thyrotrope  
TSH : Thyréostimuline



## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### Table des figures :

Figure 1 : Regroupement schématique des modifications faciales en fonction des réactions. (p23)

Figure 2 : Manifestations faciales recoupées lors de réactions de défense, d'offense ou des deux alternées. (p23)

Figure 3 : Modifications posturales du chat stressé, offensif, défensif ou alterné. (p24)

Figure 4 : Modifications posturales du chien stressé, dominant ou soumis. (p27)

Figure 5 : Organisation de la réponse biochimique au stress. (p31)

Figure 6 : Organisation schématique de l'innervation des glandes surrénales par le système orthosympathique et libération des catécholamines. (p33)

Figure 7 : Voie de biosynthèse des catécholamines. (p35)

Figure 8.1, Figure 8.2 : Catabolites des catécholamines éliminés dans les urines chez l'Homme, le chien et le chat. (p37-38)

Figure 9 : Structures des deux principaux glucocorticoïdes, la corticostérone et le cortisol ainsi que son dérivé oxydé en 11, la cortisone. (p41)

Figure 10 : Voie de biosynthèse des glucocorticoïdes. (p43)

Figure 11 : Organisation de l'axe corticotrope. Facteurs de stimulation et mécanismes de rétrocontrôles négatifs. (p46)

Figure 12 : Représentation schématique du mode d'action des glucocorticoïdes sur la régulation de la transcription d'une protéine dite « hormono-dépendante ». (p49)

Figure 13 : Variations des concentrations circulantes ou tissulaires de cortisol, de glucose, de lactate, de glycogène hépatique et de lactate, chez *Oreochromis mossambicus*, soumis à un stress de confinement de 2 ou de 24 heures, et chez les témoins non stressés. (p61)

Figure 14 : Variation de la formule après transport, immédiatement à l'arrivée, et 3 heures après. (p63)

Figure 15 : Récapitulatif schématique des conséquences biologiques et biochimiques du stress sur l'organisme. (p65)

Table des tableaux :

Tableau I : Valeurs de cortisolémie selon différents auteurs. (p69)

Tableau II : Comparaisons des concentrations plasmatiques d'Adrénaline (A), de Noradrénaline (NA) et de Dopamine (DA) en pmol/L chez l'homme, le chat, le lapin, le chien, la vache et le rat obtenus selon des méthodes de collecte différentes. (p76)

## INTRODUCTION

Le stress se définit comme toutes modifications inattendues, défensives et naturelles d'un individu, comportementales et/ou biologiques en réponse à une situation qui lui est menaçante physiquement ou physiologiquement [111]. Selye [107] définit en 1965 la notion de « syndrome de stress » comme les systèmes de défense cliniques et chimiques que peut mettre en place l'organisme, permettant ainsi de résister aux agents stressants ; et lorsque cette réponse est défectueuse ou lorsque les stimuli stressants sont présents de façon anormalement prolongée, alors de graves pathologies peuvent apparaître. Bien que cette notion de syndrome soit encore controversée quand elle est adaptée aux animaux, le stress chez les carnivores domestiques fait pourtant parti du quotidien des vétérinaires praticiens. Chaque jour, des milliers d'animaux sont accueillis dans nos structures, et bien qu'adaptées à leur accueil pour la plupart, des réactions disproportionnées sont relativement fréquemment observées.

De nombreux facteurs de stress existent chez l'animal, et induisent chez les chiens et les chats, des réactions similaires, notamment endocriniennes et d'autres au contraire sont bien distinctes et spécifiques d'espèces telles que des modifications comportementales. Mais au delà de ces différences interspécifiques, il faudra également prendre en considération l'individu « *per se* ». La maladie, la gestation, l'allaitement, l'œstrus ou divers changements hormonaux, un voyage, un pensionnat, une visite chez le toiletteur ou chez le vétérinaire, un changement dans le contexte familial (arrivée ou départ d'un humain ou d'un autre animal), le manque d'activités, des variations de températures ou encore un jeûne [111], sont autant de causes possibles de stress. Il faut toutefois distinguer les manifestations isolées de peur ou d'anxiété du stress proprement dit, qui peuvent néanmoins être des composantes d'un tel syndrome. L'animal développera des symptômes graves caractéristiques de l'anxiété ou de la dépression lorsque le stress ne peut plus être contenu [50]. La dichotomie des facteurs de stress est complexe : les modifications de l'organisme pourront être adaptées face à la notion de temps et de fréquence de stimulation ainsi qu'à la nature des stimuli.

Le but de ce travail est d'identifier les principales manifestations cliniques dans une première partie, lorsque l'animal est confronté à un stimulus stressant et de répertorier dans une deuxième partie toutes les modifications biologiques associées susceptibles de survenir, en particulier de nature endocrinienne et biochimique. Des méthodes d'explorations simples mais efficaces seront proposées dans une troisième partie permettant de diagnostiquer un état de stress.



# **I. IDENTIFICATION DU STRESS ET DE SES MANIFESTATIONS CLINIQUES**

## **I.1. DEFINITION DU STRESS**

Le stress, sensation pourtant connue par la plupart d'entre nous, reste une notion floue et il est difficile d'en établir une définition adaptée. Le stress peut se définir comme un mécanisme de préparation et d'adaptation justifié ou non face à un stimulus endogène, exogène voire imaginaire. En d'autres termes, il pourrait s'agir d'un large symptôme résultant de l'exposition d'un animal à une situation qu'il considère menaçante pour son bien-être [111]. Il faut toutefois le distinguer de notions qui lui sont proches mais distinctes, mais qui peuvent en être des composantes telles que la peur ou l'anxiété. La peur se définit comme étant un sentiment immédiat d'angoisse éprouvé en présence ou en la pensée d'un danger réel ou supposé, et constitue une réponse adaptative de défense permettant d'augmenter de chances de survie de l'animal [5, 69]; l'anxiété se définit comme étant un état prolongé d'inquiétude et de tension nerveuse du à un sentiment indéfinissable d'insécurité et d'incertitude, les stimuli déclenchants n'étant alors plus indentifiables [42]. Le stress perturbe l'état d'équilibre et de repos d'un organisme, de nombreuses manifestations vont alors se produire, et Selye (1973) fait référence à ces manifestations physiologiques induites par les stimuli stressants par ce qu'il appelle « un syndrome général d'adaptation », consistant en une réponse clinique et biochimique.

## **I.2. NATURE DES STIMULI STRESSEURS**

Le stress est perçu par l'organisme comme une menace pour l'homéostasie [33]. Des stimuli externes et internes en sont à l'origine, que l'on regroupe sous le terme de facteurs stressants. Il existe une grande diversité au sein de ces facteurs, allant de l'hémorragie à l'approche d'un prédateur. On les classe en fonction de leurs effets physiologiques [84]. Trois concepts du stress ont été donnés chez l'homme, le stress comme stimulus environnemental, le stress comme réponse subjective et le stress comme réponse biologique [43]. La complexité de la notion de stress s'explique par la diversité de la nature de certains stimuli. Ils peuvent avoir une origine physique traduite par une atteinte de l'intégrité corporelle qui suscite des modifications organiques à plusieurs niveaux. Une visite médicale, une odeur inhabituelle et inconfortable, un déménagement, un transport, un pensionnat, la présence d'un nouveau congénère dans le foyer, un changement d'alimentation de par sa composition ou sa fréquence

de distribution, un stress sonore manifesté par des bruits aigus et stridents, une douleur traumatique liée à une altercation avec un autre individu ou post-chirurgicale, une modification de la température ambiante peuvent constituer des facteurs physiques stressants. On peut également envisager des facteurs stressants endogènes, correspondant à une pathologie, comme par exemple un diabète, une pancréatite, un syndrome urémique félin ou encore lors d'une alimentation déséquilibrée. Lors d'affections graves, l'animal va exprimer un stress traduisant une lutte acharnée entre son système immunitaire et son atteinte. Il fait intervenir des médiateurs bien spécifiques que sont les interleukines et les opioïdes.

Il existe aussi des facteurs stressants de nature psychique dont on ne dispose que de très peu d'informations scientifiques concernant l'animal. Il s'agit plutôt de stress d'ordre psychologique, associé à un syndrome dépressif lors de situations extrêmes comme l'abandon par le propriétaire, le décès de ce dernier ou encore le décès d'un des congénères du foyer [50].

Une seconde classification reprend les mêmes éléments mais en distingue deux groupes :

- Les stimuli externes à l'organisme : il s'agit de stimuli physiques appliqués à l'individu, comme les variations de température (qu'elle soit trop élevée ou trop basse), l'apparition d'une plaie traumatique, mais on y répertorie également tous types de stimuli sociaux tels que la surpopulation, le confinement voire même l'isolement.
- Les stimuli internes à l'organisme : il s'agit de stimuli d'ordre biochimiques tels que l'hypoglycémie, l'hypovolémie ou l'hypoxie mais on y trouve également les stimuli psychologiques tels la peur ou la douleur [21].

La douleur doit être considérée comme une sensation corporelle et non comme une sensation perceptive. Le caractère douloureux d'un stimulus n'est défini que par la sensation désagréable qu'il procure [106]. La douleur ne peut être appréciée objectivement car il n'existe pas de mesures biochimiques ou d'indices physiologiques corrélés à sa sévérité. De plus, le stress va majorer la perception de la douleur ce qui conduit inévitablement à un cercle vicieux [96].

La douleur peut être provoquée par une multitude de stimuli, mais qui, dans tous les cas, sont perçus comme intenses. Toutefois, il n'existe vraisemblablement pas de relation de cause à effet entre l'intensité du stimulus et la sensation perçue par l'individu, notamment dans le cas d'un processus inflammatoire douloureux et violent en réponse à un stimulus faible. Dans le quotidien des vétérinaires praticiens, la douleur est enregistrée le plus souvent suite à un

traumatisme physique qui peut être chirurgical, accidentel ou résultant d'une affection (diabète, pancréatite...). Certaines manifestations posturales et comportementales se recoupent, d'autres sont spécifiques à la douleur. Un état de stress engendré principalement par une douleur va se manifester par des vocalises (gémissements, grognements, hurlements), et des attitudes traduisant l'inconfort (changements fréquents de décubitus, soustractions d'appui lors d'atteinte des membres, position dite « du prier », abdomen levretté... et concernant l'expression faciale, la tête va être portée basse, le front sera plissé, les oreilles basses et plaquées, l'ouverture palpébrale sera réduite, enfin en terme de comportement, on peut également observer une potomanie, de la boulimie ou de l'anorexie, de l'abattement, du léchage compulsif, des réactions d'évitement et de retrait ou de fuite du stimulus algogène [106].

L'agressivité due aux états algiques est qualifiée d'« irritation » [50]. Par exemple, lors de troubles dermatologiques graves et douloureux (otites chroniques, dermatoses profondes...) ou d'affections sévères (pancréatites, fractures, tumeurs...) certains médiateurs impliqués dans l'inflammation le sont aussi dans la gestion de l'agressivité : les interleukines et la substance P participent à l'entretien de cet état comportemental [96].

L'agression va permettre la soustraction de l'animal à l'examen et masque sa vulnérabilité. Les manifestations de menace pré-agression (grognements, feulements, cris) [50, 81] ou d'apaisement sont absentes (aplatissement du corps) [81, 96].

La douleur chronique s'exprimera préférentiellement par l'absence de signaux cliniques clairs ainsi que par une altération des comportements alimentaires, ludiques, sociaux et de toilettage et des cycles du sommeil [50, 106].

### I.3. CHRONICITE DES STIMULI STRESSEURS

Un état de stress est généralement induit par la présence d'un stimulus ponctuel, unique et de courte durée, mais il arrive que cet état évolue vers un phénomène chronique surtout lors de répétition des facteurs stressants. Cette distinction met en jeu des marqueurs de stress différents en fonction de la fréquence d'apparition du facteur stressant mais aussi de son intensité.

On définit en médecine humaine le stress aigu comme une réaction physiologique et physique à un évènement ponctuel, imprévu ou nouveau [32]. On le qualifie souvent de « bon stress » car il fait partie de la vie quotidienne, les systèmes de réponses sont enclenchés et permettent un maintien efficace du fonctionnement de l'organisme [27].

On définit le stress chronique comme une réaction physiologique et physique à un évènement répété et prolongé. On le qualifie de « mauvais stress » car les réponses de l'organisme sont constamment sollicitées, ce qui peut conduire à une situation d'épuisement, à l'origine de graves pathologies [27]. Dans ce cas, un état d'anxiété se développe et fait partie intégrante du « stress chronique ».

Des études portant sur des variations inter-individuelles dans la réponse au stress en fonction de l'âge et du sexe comme facteurs intrinsèques ont montré des réponses significativement différentes face à l'adaptation de l'organisme. Il y aurait une corrélation entre le nombre d'évènements stressants significatifs au cours de la vie et l'apparition de diverses maladies (accidents vasculaire cérébral, asthme, diabète, hypertension...) [32, 36]. Une bonne condition physique (pratique d'une activité sportive régulière par exemple chez l'Homme) conditionnerait une meilleure réponse au stress [61]. La qualité de l'attachement maternel et la richesse en stimulations du milieu de vie précoce sont les facteurs majeurs d'adaptabilité. De façon générale, le stress prénatal ou postnatal précoce modifie profondément la réactivité de l'axe corticotrope ou du système sympathique, déterminant une plus ou moins grande sensibilité biologique au stress [8].

Quelque soit le facteur de stress, sa nature et sa chronicité, il est le point de départ d'une cascade de réactions, à la fois métaboliques, endocrines et biochimiques mais aussi comportementales que nous allons développer.

#### I.4. MANIFESTATIONS CLINIQUES

En 1913, Watson définit le comportement comme « l'ensemble des réactions adaptatives objectivement observables qu'un organisme généralement pourvu d'un système nerveux exécute en riposte aux stimuli, eux même objectivables et provenant du milieu dans lequel il vit ».

- une première réaction possible consistant à fuir devant le danger, permettant de ce fait l'éloignement de la source du stress
- La deuxième réaction consistant en l'attaque du stimulus, permettant potentiellement la suppression de la source de stress

Laborit dans les années 1970 décrit un troisième modèle de réaction chez le rat applicable par extension à l'homme et aux autres animaux. Lorsque l'animal ne peut ni fuir ni lutter, il définit l'inhibition d'action, l'individu s'immobilise, incapable d'agir. On observe ce phénomène chez de nombreux chats en consultation [37].

#### I.4.a) Manifestations cliniques chez le chat

Il est primordial pour un vétérinaire praticien de connaître les diverses expressions posturales que peut manifester un chat stressé. Il doit être en mesure de savoir les interpréter, afin de pouvoir aborder correctement l'animal. La posture, ainsi que les mimiques faciales, sont deux manifestations physiques visibles, mais pas nécessairement synchrones. Il existe une attitude offensive, lorsque le chat est prêt à passer à l'attaque et une attitude défensive, dont le but va être de se protéger de son agresseur, ces deux attitudes pouvant être alternées.

Dans le cas d'une attitude offensive la nuque est allongée, les oreilles dressées et orientées vers l'extérieur (Figures 1 et 2) et des vocalises importantes peuvent être émises, toutefois, cette attitude ne se termine pas nécessairement par une agression physique de type morsure, griffures.

La posture d'intimidation est plus familière, et s'observe lors d'une confrontation. Intermédiaire entre l'offense et la défense, le chat fait le dos rond pour paraître plus imposant et grand, hérisse les poils et voûse son dos, adopte une démarche « en crabe » pour se déplacer, et continuer à observer sans interruption son adversaire (Figure 3) [81].

Un chat en situation défensive va présenter plusieurs signaux faciaux évidents: les oreilles ainsi que les moustaches sont fermement plaquées contre la tête (Figures 1 et 2). La queue, par son mouvement de balancier, renforce les marqueurs d'agression. Ces manifestations comportementales peuvent s'adapter à toutes les situations que le chat juge stressantes, la confrontation avec un individu de la même espèce, l'homme... Concernant la posture adoptée lors de réaction défensive, le corps du chat s'aplati, on dit qu'il prend une posture « basse » protégeant sa nuque et son arrière-train. Lors de conditions extrêmes de stress, on définit la posture de « rupture », cas où le chat, en position défensive est contraint de se résoudre à rentrer en conflit et attaquer son agresseur, il se met ainsi à feuler et grogner, ses poils s'hérissent, et il se couche sur le côté, lui permettant d'extérioriser toutes ses « armes » : les crocs et les griffes des quatre membres sont prêts à pénétrer dans l'adversaire (Figure 3) [81].

Face à un agresseur générateur de stress, deux types de réactions sont possibles : l'affrontement, le chat choisit de se confronter à l'individu qui lui fait face par exemple et entame toutes les modifications faciales et posturales étudiées précédemment, ou la fuite, lorsque le chat préfère se soustraire à l'obstacle, souvent à l'origine de sa survie. Le praticien doit donc être en mesure de reconnaître certains éléments évidents : tout d'abord concernant les mimiques faciales, la position et le mouvement des oreilles du chat est un très bon indicateur de son émotivité, de même, que le port des moustaches, de sa queue et le diamètre

de ses pupilles sont un ensemble d'éléments à prendre attentivement en considération. La visite chez le vétérinaire peut être un exemple d'expérience stressante. En effet, des odeurs particulières, des bruits inattendus, des individus inconnus favorisent un contexte de stress. Une consultation commence généralement par une anamnèse rigoureuse et ce moment d'échange peut déjà faire apparaître chez l'animal des modifications d'attitude. Il est donc important pour le praticien de savoir détecter les modifications comportementales et cliniques traduisant une situation de stress d'un autre trouble du comportement.

Les manifestations comportementales du stress vont se traduire principalement chez le chat par une malpropreté, caractérisée principalement par un marquage urinaire inhabituel qui est considérée comme un des premiers signes révélateur de stress [50]. Selon les travaux de Pibarot et al (1997) ; Grisneaux et al (1999), elle touche indifféremment les mâles et les femelles, stérilisés ou non. A long terme, le chat pourra développer des affections urinaires, telle que les cystites idiopathiques chroniques. Des éliminations fécales dans des lieux inhabituels pourront se produire [48]. De même, le chat pourra présenter un léchage excessif et compulsif, pouvant aller jusqu'à de l'automutilation d'une zone corporelle précise (jarret, espace inter-digité...), cette toilette exagérée lui procurant de l'apaisement [81]. On peut même jusqu'à qualifier de « rolling skin syndrome » un état d'hyperexcitabilité et d'hyperesthésie féline [30, 63].

*A contrario* le chat stressé peut cesser tout toilettage quotidien. Il pourra rester immobile ou caché tout au long de la journée apathique. Il peut parfois émettre des miaulements incessants. Le chat peut également manifester une anorexie ou au contraire une polyphagie, inquiétante pour le propriétaire, associée à des pertes ou des prises de poids anormales et alarmantes [50].

A l'examen clinique, une tachycardie associée à une polypnée va être mise en évidence à l'observation et à l'auscultation, de même, une hyperthermie de stress va apparaître (à distinguer d'une hyperthermie pathologique, en la confrontant avec le reste de l'examen clinique). Une mydriase ou un myosis, fonction de la situation, vont se mettre en place signant ainsi un état d'éveil et une vigilance avancée. Dans des circonstances extrêmes, des effets cutanés vont être visibles instantanément : les glandes sudoripares des espaces inter-digités vont produire une sudation (ce qui caractérise un état de stress non concomitant d'une agressivité chez le chat), les muscles piloérecteurs et les vaisseaux sanguins de la peau vont provoquer un hérississement du poil. L'émission du contenu des glandes anales semble aussi être rencontrée lors de stress.

Tous les marqueurs de stress cités peuvent apparaître collectivement ou individuellement et bien qu'ils soient tous évidents, ils peuvent parfois être succincts.

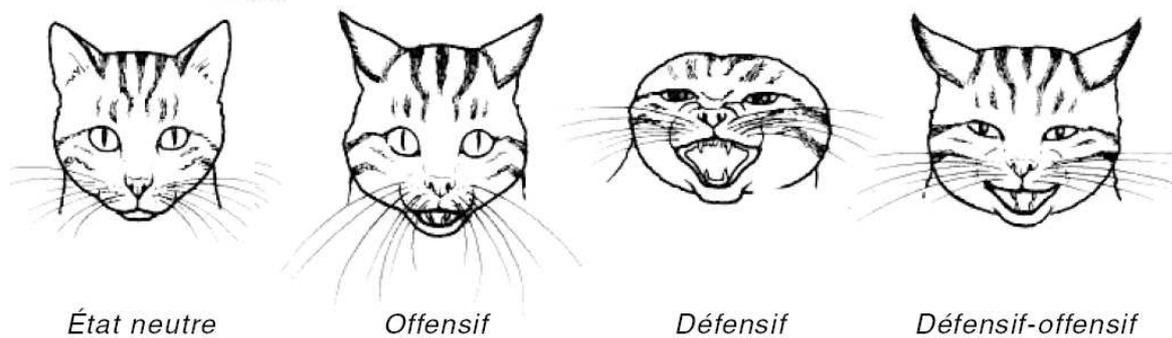


Figure 1 : Regroupement schématique des modifications faciales en fonction des réactions  
[Copyright 29]

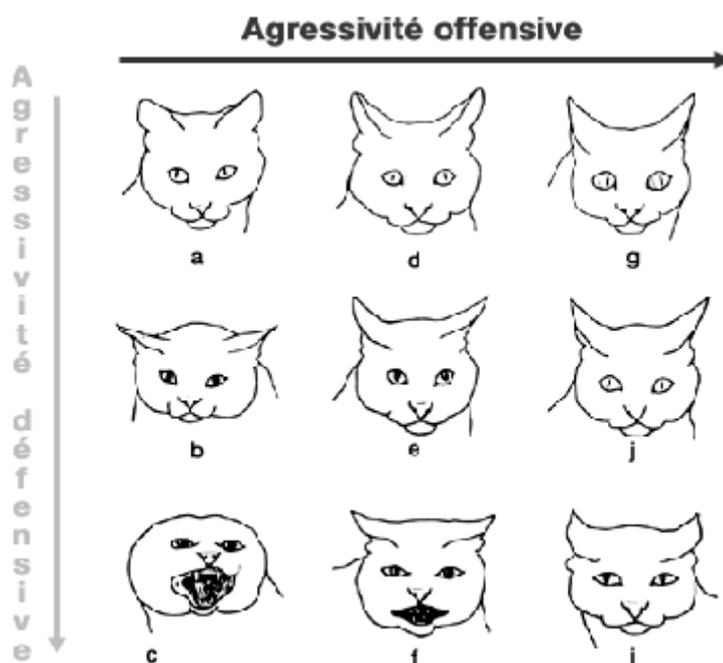


Figure 2 : Manifestations faciales recoupées lors de réactions de défense, d'offense ou des deux alternées [Copyright 81]

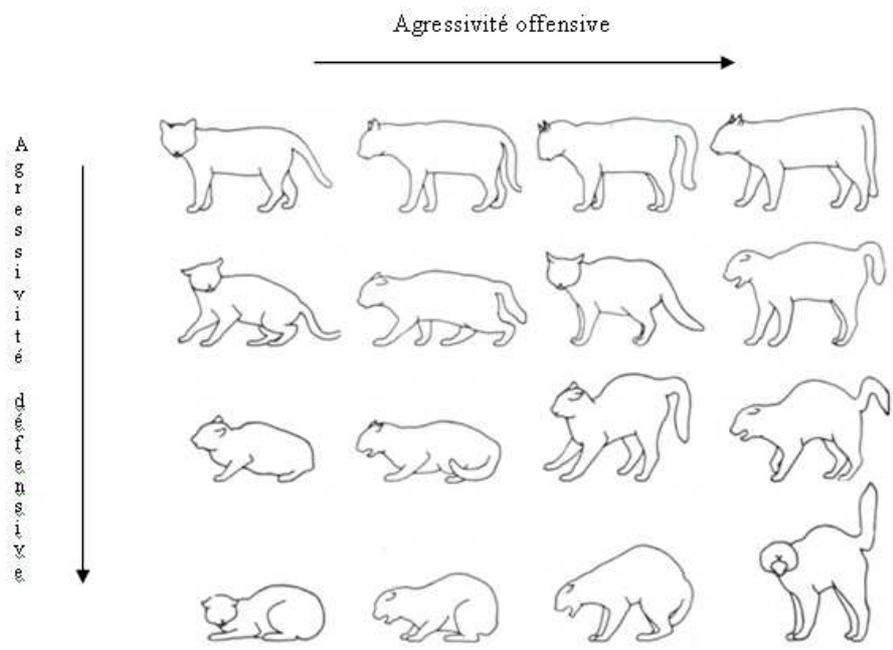


Figure 3 : Modifications posturales du chat stressé, offensif, défensif ou alterné [Copyright

81]

Bien qu'adaptée à chaque caractère de chat, il faut néanmoins adopter une ligne de conduite dans le déroulement de la consultation :

Tout d'abord, n'oublions pas que le chat vient de subir un premier stress : le transport dans la cage, via la voiture le plus souvent. L'attente dans la salle d'attente, peut parfois durer plusieurs dizaine de minutes, avec les odeurs et les bruits des autres « visiteurs » génèrent un contexte stressant. Les premières questions au propriétaire doivent porter sur le caractère habituel de son chat au domicile [104]. Sa sortie de la cage de transport doit se faire en douceur ; une tentative par l'animal doit être proposée, si ce dernier reste prostré au fond il faut incliner soigneusement la cage de façon à le faire sortir sans vitesse ni brutalité. Si le vétérinaire est amené à devoir attraper le chat, il faut faire preuve de gestes physiques surs, doux mais fermes sous peine de laisser l'opportunité au chat d'être agressif. L'examen clinique doit se dérouler dans le calme, attention à la prise de la température rectale qui chez le chat peut être l'élément déclencheur d'un comportement agressif. Elle doit être prise en cas de nécessité et doit être un acte final.

Si des examens complémentaires dans des conditions difficiles de contention doivent être réalisés (radiographie, échographie...), ils peuvent nécessiter une légère sédation préférentiellement par les benzodiazépines [104]. Enfin si des comprimés ou des injections sont nécessaires ils clôturent la consultation.

Il est préconiser de ne pas rompre le contact physique avec l'animal tout au long de la consultation, pouvant se manifester par exemple par une main au contact du dos de l'animal, ce qui vraisemblablement le rassure et l'apaise, de même qu'un contact avec son propriétaire. Le chat peut ensuite être immédiatement replacé dans la cage de transport afin de lui retrouver un lieu familier et de diminuer son état de stress, ou être en liberté et en état d'exploration de ce lieu inconnue, la salle de consultation, qu'il fréquentera probablement de nouveau et dont il doit garder un souvenir positif.

#### I.4.b) Manifestations cliniques chez le chien

Chez le chien, l'attachement au maître peut être exacerbé et provoquer un état d'hyper attachement (également décrit chez le chat), à l'origine d'une situation de stress lors de départ du maître, même très court. Des stimuli environnementaux tels que des bruits d'orage peuvent aussi générer un état de stress chez le chien.

Les postures renseignent sur l'état émotionnel du chien : en phase de lutte, la tête est haute, les oreilles sont dressées en avant, la queue est dressée et hérissée, l'animal se tient droit sur ses

membres, le regard est fixe, et par tous ces signaux de dominance, il cherche le plus souvent à impressionner son adversaire. Au contraire, lorsqu'il est en phase de fuite, les oreilles sont penchées en arrière, la queue est positionnée entre les membres pelviens et s'abaisse, le regard est fuyant, il s'agit de signaux de soumissions (Figure 4).

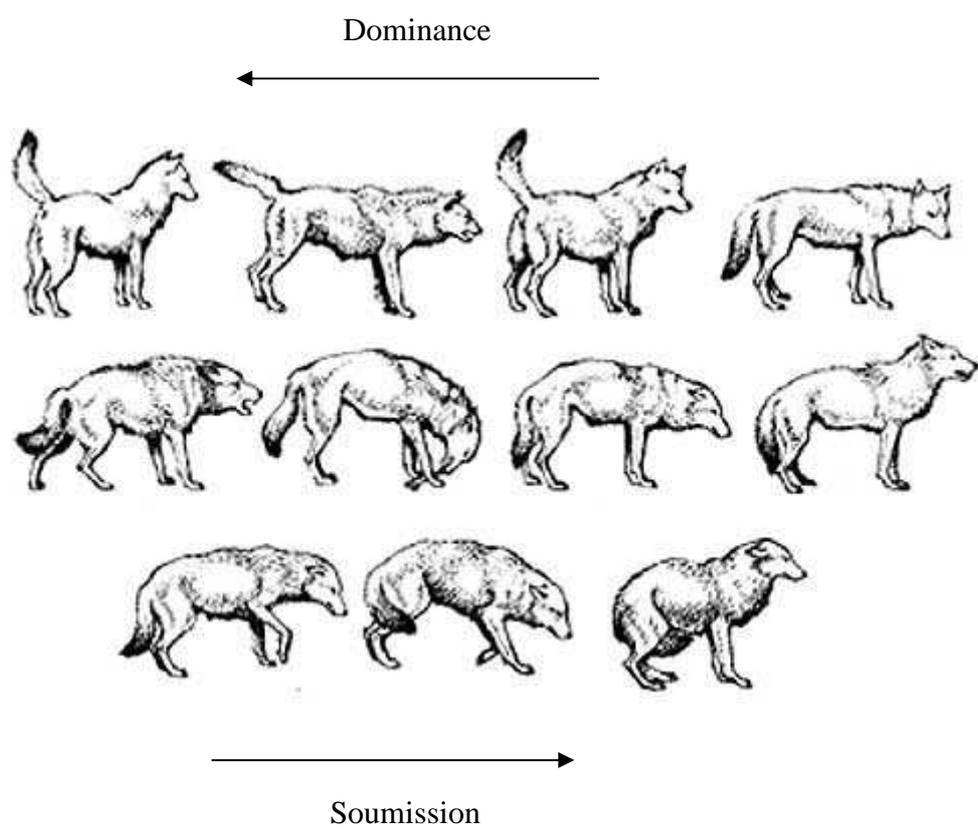


Figure 4 : Modifications posturales du chien stressé, dominant ou soumis [Copyright 41]

Un chien stressé peut manifester des tremblements ou des « frissons ». Il peut également haleter de façon excessive, devient incapable de répondre aux ordres de son maître car il est trop agité. Le chien aura tendance à refermer sa gueule et serrer fermement les mâchoires, et lorsque le chien découvre ses crocs, il signale clairement ses intentions de défense.

Selon Brugère, Donoghe et coll. Le chien peut développer des réactions cliniques distinctes en fonction de l'intensité du stress. Le chien soumis à un stress « léger » peut présenter des vocalises incessantes voire des grognements, devenir agressif et adopter un comportement destructeur. Des réactions d'éliminations urinaires, qualifiées de mictions émotionnelles [96] et fécales peuvent survenir. Le chien soumis à un stress « sévère » va être sujet à une apathie signée par une posture basse, couché et replié sur ses membres et restera préférentiellement silencieux [81].

Lors d'une étude de six semaines de privation sociale et spatiale menée sur des chiens de race beagle [10] des évaluations comportementales et physiologiques ont été réalisées. Les chiens placés dans des locaux spacieux et extérieurs n'ont présenté aucune anomalie comportementale, alors que lorsqu'ils ont été placés dans des niches individuelles intérieures ils ont émis des vocalises fréquentes, ont présenté de la coprophagie, un état léthargique, des changements fréquents de position de couchage et ont creusé souvent le sol. De plus, une agressivité entre individus du même groupe a été observée. En somme, les chiens placés dans un environnement hostile (cas d'un stress chronique) présentent des manifestations comportementales évidentes. D'autre part, on retrouve lors de l'examen clinique les mêmes éléments marquants à l'auscultation que chez le chat, à savoir la tachycardie et la polypnée.

La sudation des espaces inter-digités est aussi significative. Des tremblements peuvent se manifester, ainsi que des sursauts à des bruits inattendus. Le chien n'est plus attentif aux sollicitations de son maître. La queue est basse et plaquée entre les cuisses. Les oreilles sont rabattues vers l'arrière.

## II. APPROCHE PATHOPHYSIOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE DU STRESS

### II.1. PRINCIPAUX EFFECTEURS D'UN SYNDROME DE STRESS

Pour comprendre pourquoi et comment l'homéostasie de l'animal est perturbée face à un stress, il convient de connaître les mécanismes mis en jeu. Les organes sensoriels et les innervations afférentes réceptionnent les informations. Le cortex et le système limbique réalisent une analyse comparative entre le stress perçu et les expériences affectives passées, afin d'élaborer une réponse adaptée. Enfin, l'amygdale et l'hippocampe par l'intermédiaire de l'hypothalamus et de la formation réticulée déclenchent une réponse coordonnée au stress. Il y a alors activation immédiate du système nerveux système orthosympathique (neuro-végétatif) et du système neuro-endocrinien (par les glandes surrénales) [76]. Une fois le stimulus intégré et perçu comme stressant, l'hypothalamus est l'organe clé dans le déclenchement des réactions au stress, il représente le carrefour des informations afférentes et des signaux efférents vers les différents systèmes effecteurs [21] (Figure 5).

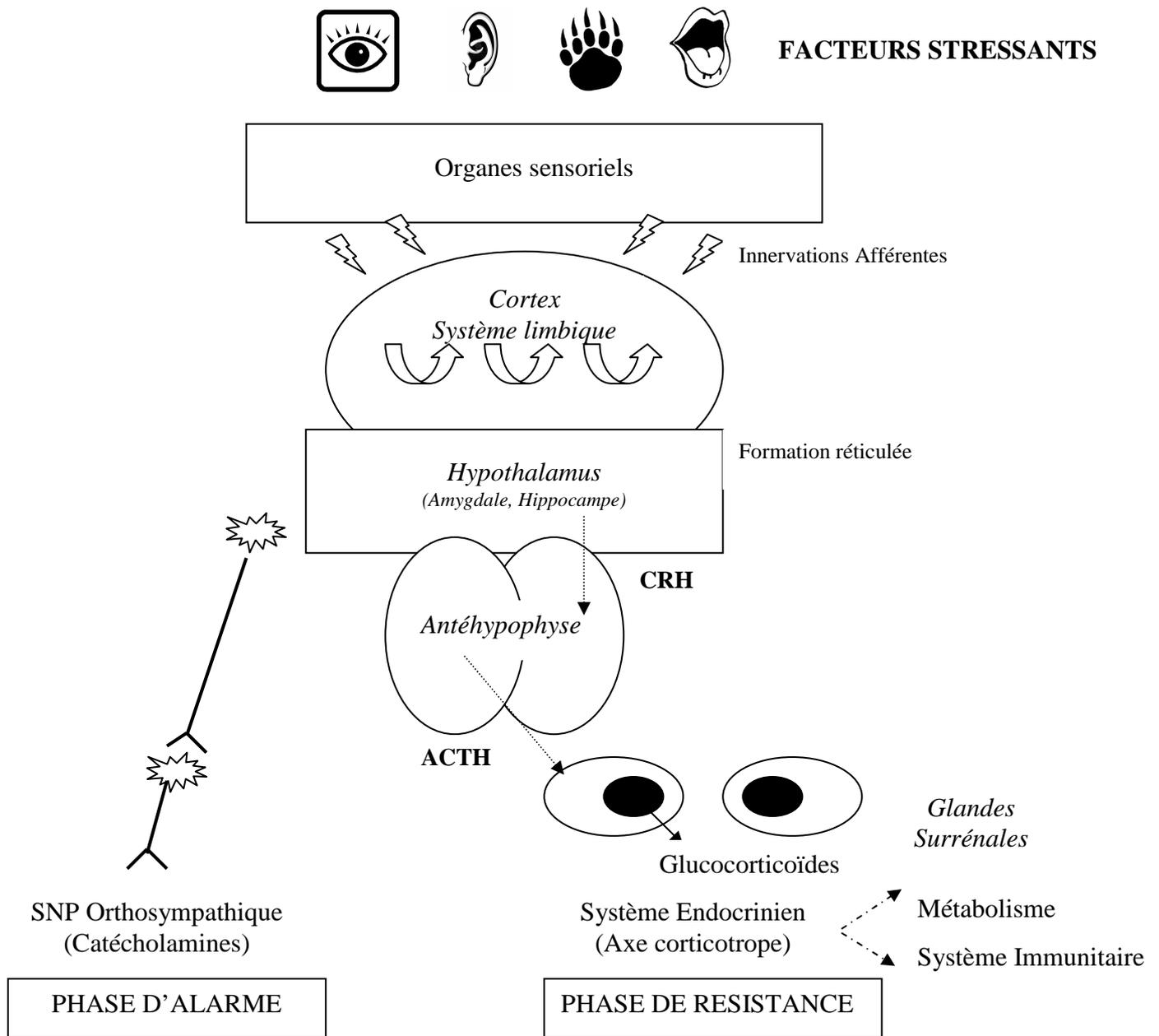
On l'a vu précédemment, la chronicité et la nature des facteurs stressants sont des éléments déterminants pour mettre en place une réponse adaptée de l'organisme. Cette dernière s'organise en trois phases. Tout d'abord, la première phase consiste en la mise en place d'une « réaction d'alarme ou d'urgence », qui est une réponse quasi-instantanée lors de stress aigu (chirurgie, injections, examens médicaux, anesthésie, arrêt cardiaque, exercice physique). Cette réponse requiert l'activation du système nerveux orthosympathique et utilise comme médiateurs préférentiels les catécholamines (l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine) [6, 76, 21]. Elles exercent des effets immédiats sur les systèmes cardiovasculaires, le métabolisme général et le système nerveux central.

La deuxième réponse survient lorsque le stimulus persiste ; elle est souvent associée à un stress chronique et est qualifiée de « phase de résistance ». Elle met en jeu des systèmes complexes endocriniens organisés en axes hypothalamo-hypophysaire-glandes endocrines, responsables de modifications endocrines au long terme [61], l'axe corticotrope mettant en jeu les glucocorticoïdes étant particulièrement sollicité (Figure 5) [6, 76].

Les deux phases peuvent se télescoper dans le temps agissant alors en synergie dans la réponse au stress.

Enfin, lorsque le stimulus persiste et qu'un état de stress chronique se met en place, la troisième et ultime réponse correspond à « la phase d'épuisement » au cours de laquelle diverses maladies vont pouvoir se développer jusqu'à mettre en péril la survie de l'individu à

l'issue du développement de carences ou à l'issues d'une baisse de résistance aux agents pathogènes de l'environnement [21].



**Figure 5** : Organisation de la réponse biochimique au stress

**ACTH** : Adrénocorticotrophic Hormone ; **CRH** : Corticotropin Releasing Hormone ; **SNP** : Système Nerveux Périphérique

## II.1.a) Système nerveux périphérique orthosympathique

Le système nerveux autonome ou neuro-végétatif se subdivise en deux systèmes nerveux antagonistes dynamiques. Tout d'abord, le système nerveux parasympathique assure essentiellement les fonctions basales de l'organisme et un état de repos, en visant une économie l'énergie, les neurones mis en jeu sont de type cholinergique. Le système nerveux orthosympathique s'active en cas d'alerte et stimule le catabolisme, afin, à l'issue de l'ensemble de ses réactions induites, de lutter ou de fuir. Les neurones impliqués sont de type adrénergique, cependant, l'innervation des glandes surrénales et plus particulièrement de la medulla d'origine neuronale, est toujours assurée par des neurones cholinergiques. Les neurones pré-ganglionnaires orthosympathiques vont libérer l'acétylcholine dans la medulla plus précisément au niveau des récepteurs cholinergiques nicotiques membranaires [103] des cellules chromaffines qui la composent et vont produire à leur tour des catécholamines et plus précisément l'adrénaline qui sera libérée dans la circulation sanguine générale [59, 66] (Figure 6). Le système orthosympathique innerve également d'autres organes par le biais de neurones pré-ganglionnaires et sécréteurs de noradrénaline. La réponse au stress présente donc une importante diversité en raison des différents organes ainsi innervés et sollicités par le système nerveux orthosympathique.

Chez le chien, il semble que la race joue un rôle dans la réponse clinique du stress. Corson et al [35] dans les années 1900, distingua à ce sujet deux réponses possibles lorsqu'un chien est soumis à un stress. Suite à des travaux sur différentes races de chiens soumis à un stress de type pavlovien, il distingue d'une part, les chiens de type Fox Terrier, bergers allemands, cockers, colleys, qui activent préférentiellement leur système nerveux orthosympathique, avec des réactions actives, de tachycardie, de polypnée, d'hyper-salivation, de sécrétion massive d'ADH et de hautes valeurs de catécholamines urinaires, et d'autre part, des chiens de type chiens courants comme les beagles et les basset-hound, qui activent préférentiellement leur système nerveux parasympathique, avec des réactions plutôt passives et de la bradycardie [35, 106].

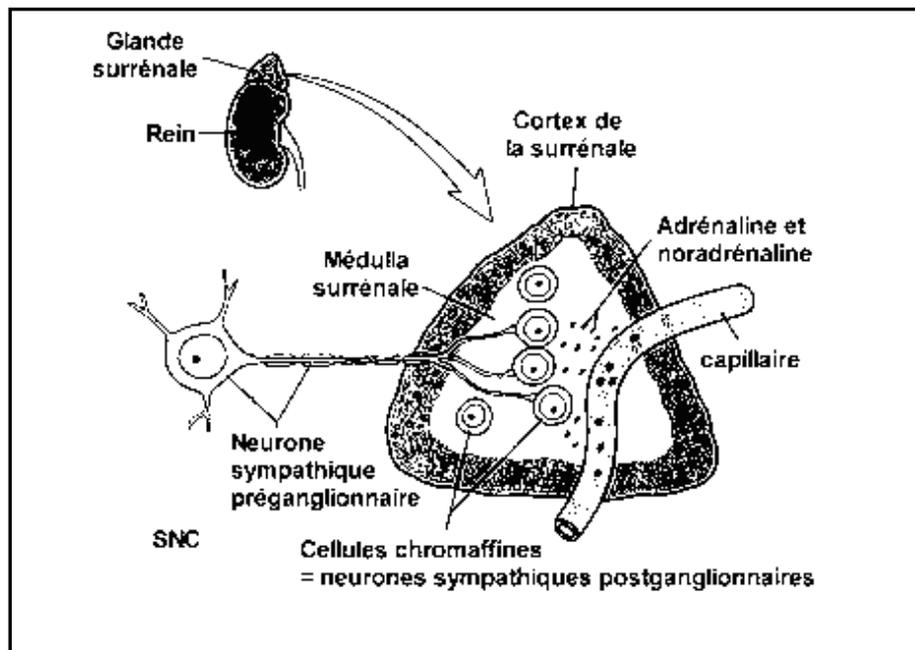


Figure 6 : Organisation schématique de l'innervation des glandes surrénales par le système orthosympathétique et libération des catécholamines [copyright 59]

Les catécholamines sont des neuro-médiateurs mono-aminés issues de la tyrosine principalement apportée par l'alimentation [24], et également formée par hydroxylation de la phénylalanine dans une faible proportion [64]. A l'issue d'une réaction d'hydroxylation et d'une réaction de décarboxylation, la tyrosine est convertie en DOPAmine (Figure 7). Formant ainsi une des premières catécholamines. La voie de biosynthèse peut se poursuivre par une deuxième réaction mitochondriale d'hydroxylation en  $\beta$  de l'atome d'azote, conduisant à la NOR-Adrénaline. Cette dernière est convertie en adrénaline par une méthylation de l'azote catalysée par une transméthylase utilisant la SAM comme donneur de méthyle [20] (figure 7). Dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale, les trois catécholamines sont libérées dans la circulation sanguine par passage à travers des capillaires fenestrés de type II [18] dans des proportions variables : 85% de la sécrétion totale est représentée par l'adrénaline, 10% par la NOR-Adrénaline et à 5% par la DOPAmine [90, 83]. Ces médiateurs plutôt hydrosolubles sont solubles dans le plasma et dans une faible proportion peuvent être pris en charge par des protéines non spécifiques de transport telles que l'albumine.

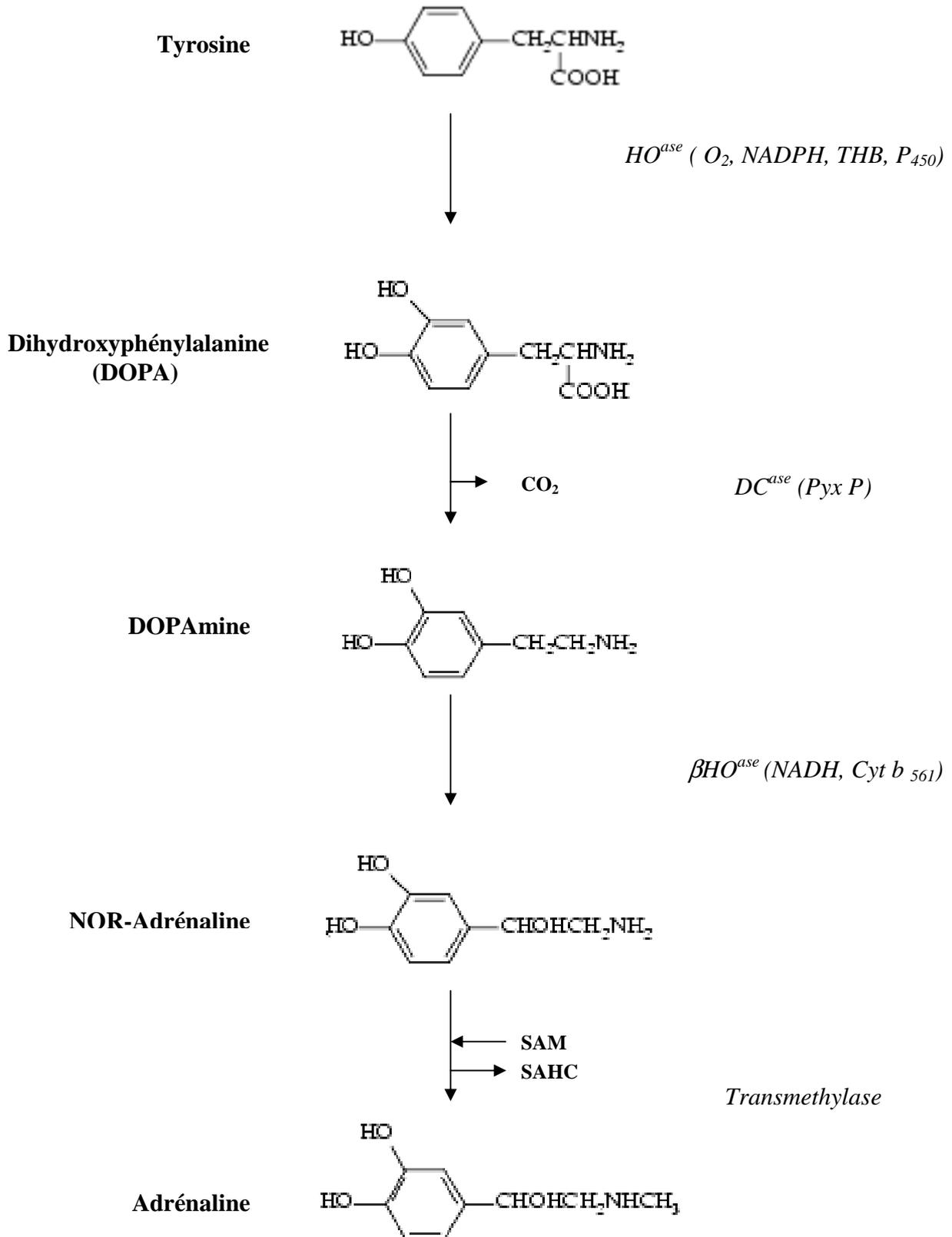


Figure 7 : Voie de biosynthèse des catécholamines [20]

*HO<sup>ase</sup>* : hydroxylase ; *THB* : Tétrahydrobioptérine ; **DOPA** : DihydroxyPhénylalanine ; *DC<sup>ase</sup>* : Décarboxylase ; *Pyx P* : PyridoxalPhosphate ; *Cyt* : Cytochrome, **NOR-Adrénaline** : Nitrogène Ohne Radical-Adrenaline, *SAM* : S-Adénosyl-Méthionine, *SAHC* : S-Adénosyl-Homocystéine

Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline essentiellement) sont les premiers médiateurs libérés lors d'un stress ponctuel et limité dans le temps ; leurs concentrations plasmatiques augmentent très rapidement et leur demi-vie est de l'ordre de la minute [61]. Il semblerait que leurs concentrations soient même proportionnelles à l'intensité du stimulus [86]. Leur courte durée d'action s'explique par l'intensité de leur catabolisme [21] après capture neuronale ou capture hépatique [94]. Les catécholamines sont éliminées dans les urines pour moitié sous forme de dérivés méthoxylés (Métadrénaline, MetNOR-adrénaline et méthoxytyramine) libres ou conjuguées et 35% sous forme de catabolites aldéhydiques instables rapidement oxydés dans le foie sous forme d'acide vanillylmandélique (VMA) ou d'acide homovanillylique (HVA) [51] (Figure 8). Il semblerait que la médullosurrénale soit dans un état de veille permanent, et secréterait ainsi en continu des catécholamines. La réponse à une situation de stress ne se traduirait que par une augmentation phasique de cette sécrétion tonique [12].

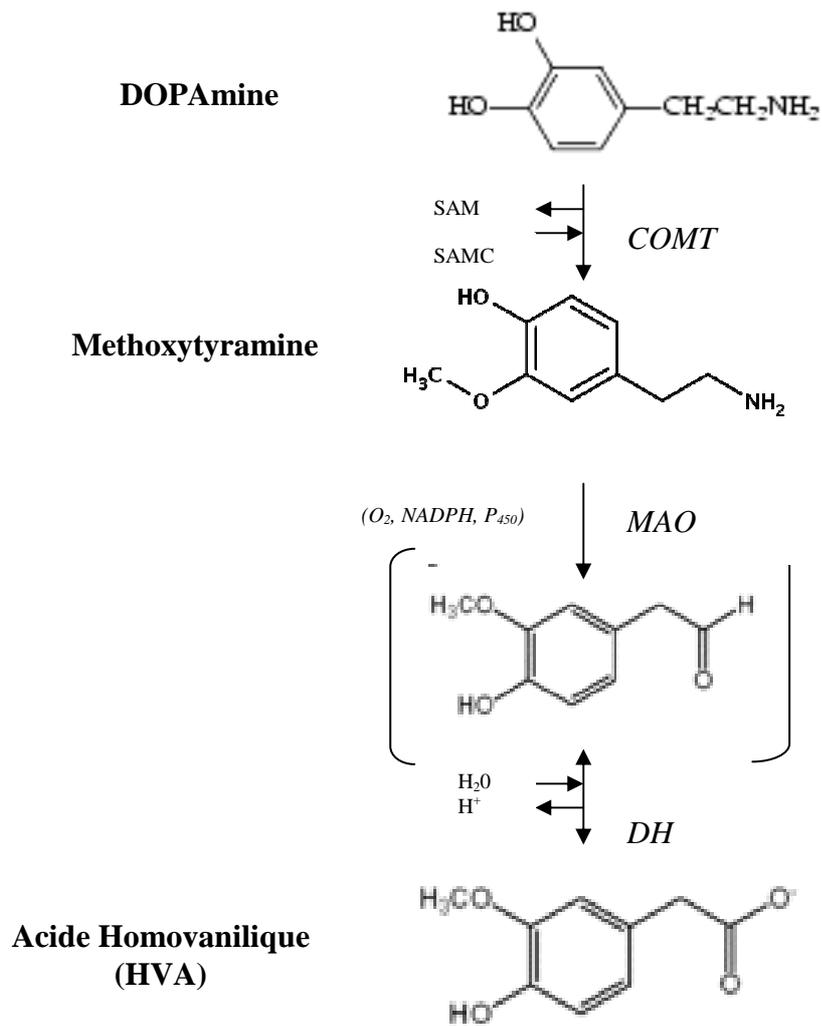
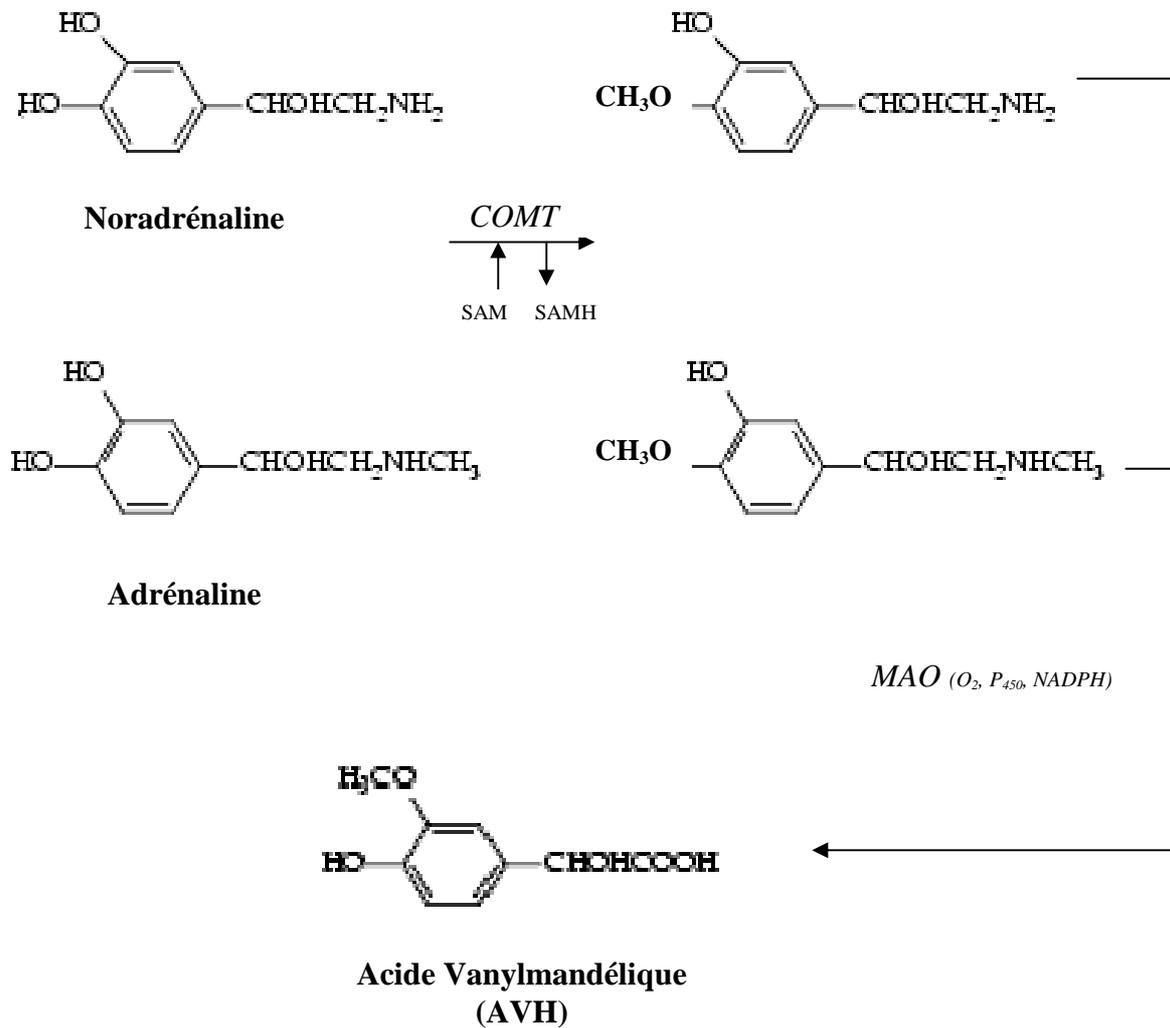


Figure 8.1 : Catabolites des catécholamines éliminés dans les urines chez l'Homme, le chien et le chat



**Figure 8.2** : Catabolites des catécholamines éliminés dans les urines chez l'Homme, le chien et le chat

*COMT* : CatécholOrthoMethylTransferase ; *SAM* : S Adénosyl Méthionine ; *SAMH* : S Adénosyl Monocystéine ; *MAO* : MonoAmineOxydase ; *DH* : Déshydrogénase

Les catécholamines se fixent sur des récepteurs qui appartiennent à trois types distincts :  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ . Les récepteurs de type  $\beta$  se composent eux-mêmes de trois sous types ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ) [3].

Les récepteurs catécholaminergiques sont couplés à des protéines G responsables de l'activation ou de l'inhibition d'effecteurs membranaires catalysant eux-mêmes la production de messagers intracellulaires. Ainsi, les récepteurs  $\alpha$ , occupés par les ligands endogènes conduisent, par couplage avec des protéines Gq à l'activation de PLC et à terme à celle de la PKC qui contrôle l'activation de nombreuses protéines cibles par phosphorylation. Lorsque les récepteurs  $\alpha 2$  et  $\beta$  sont associés respectivement à des protéines Gi et Gs qui contrôlent l'activité de l'adénylate cyclase, et directement la concentration d'AMPc. L'AMPc est une activation allostérique de la PKA, responsable de la phosphorylation de nombreuses protéines cibles [20].

Pratiquement toutes les cellules de l'organisme possèdent un ou plusieurs sous-types et sous-types de récepteurs catécholaminergiques, les effets biologiques induits sont extrêmement diversifiés.

Quelque soit le type de récepteur, leur activation provoque, par l'intervention des protéines G, respectivement Gq, Gi, Gs, la production de messagers secondaires et provoquer ainsi l'activation de canaux ioniques à l'intérieur des cellules cibles. Chaque type cellulaire qui constitue l'organisme possède des récepteurs catécholaminergiques de façon hétérogène, leur activation aura donc des effets différents.

## II.1.b) Axe corticotrope

L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien, encore appelé axe corticotrope, est l'acteur principal aux réponses biologiques de stress, et agit en synergie avec le système nerveux orthosympathique. La principale hormone biologiquement active est sécrétée par cet axe est le cortisol (chez l'Homme, le chien, le chat, le porc, le bovin) ou la corticostérone (chez les volailles) au niveau du cortex surrénalien en réponse à l'ACTH qui est l'hormone adrénocorticotrope, libérée par l'hypophyse antérieure, sous contrôle de la neurohormone hypothalamique, la corticotropine encore appelée CRH. Le cortisol agit sur un grand nombre de cellules par le biais de deux types de récepteurs, les récepteurs aux glucocorticoïdes et les

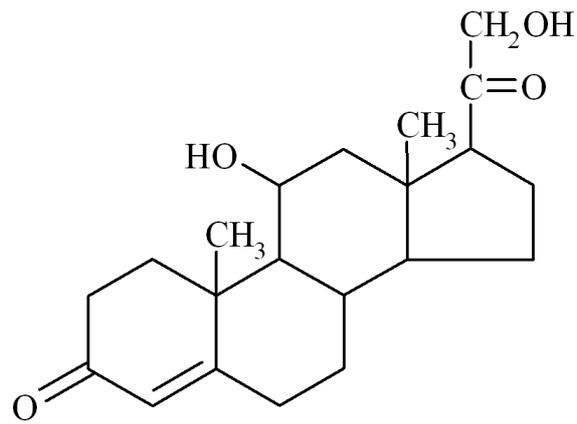
récepteurs aux minéralocorticoïdes, qui se distinguent par leurs caractéristiques fonctionnelles [81, 117].

Le cortex surrénalien qui compose près de 80% de la structure des glandes surrénales est constitué d'un parenchyme hétérogène qu'on peut subdiviser en 3 régions [83] :

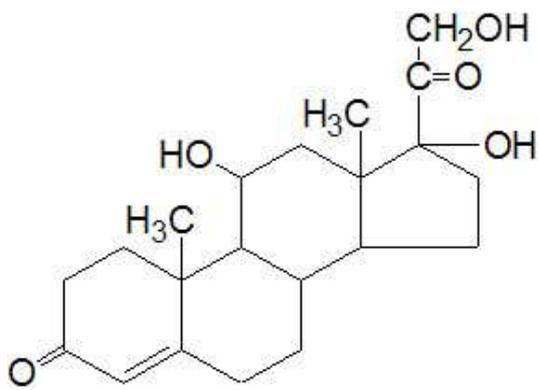
\* La zone glomérulée, la plus externe, qui représente 25% du cortex surrénalien, constituée de cellules disposées plus ou moins régulièrement en cercles et en arcades autour des capillaires. L'agencement des cellules est caractéristique de l'espèce de mammifères. Elles produisent les minéralocorticoïdes et plus exactement l'aldostérone [18, 9, 116].

\*La zone fasciculée, la zone médiane, qui est la zone la plus développée chez tous les mammifères, et représente 60% du cortex surrénalien. Elle est formée de cellules riches en lipides, organisées en travées, responsables de la synthèse des glucocorticoïdes, en particulier de la corticostérone et du cortisol (Figure 9) [18, 9, 70, 116].

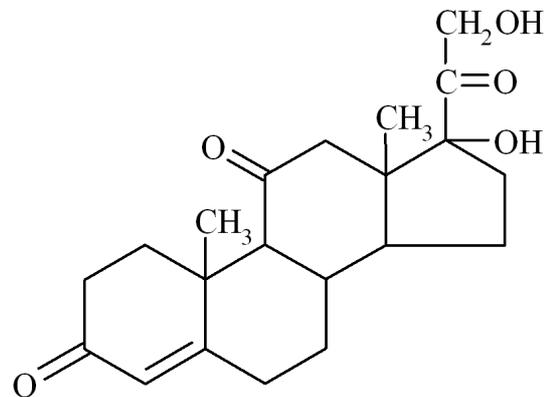
\*La zone réticulée, la zone interne, dont les cellules sont organisées en travées autour des capillaires, qui représente 15% et où sont synthétisées les hormones sexuelles [9, 116].



**Corticostérone**



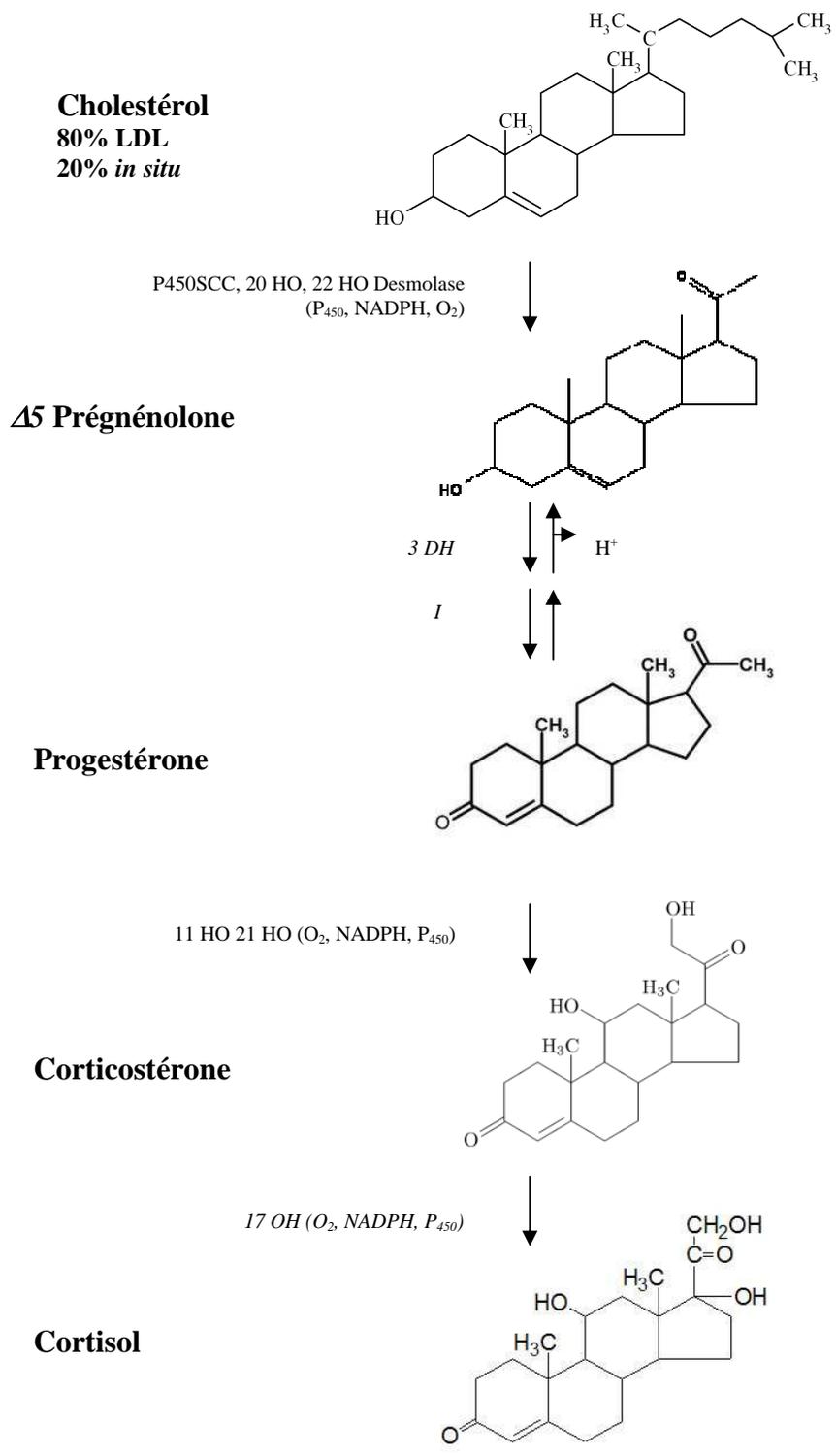
**Cortisol**



**Cortisone**

Figure 9 : Structures des deux principaux glucocorticoïdes, la corticostérone et le cortisol ainsi que son dérivé oxydé en 11, la cortisone [20].

La biosynthèse des hormones stéroïdes requiert comme précurseur le cholestérol qui permet d'apporter le noyau stérane responsable de l'hydrophobicité de ces hormones. Le cholestérol, essentiellement d'origine alimentaire mais issu aussi d'une biosynthèse hépatique à partir de l'acétylcoA, est transporté jusqu'au cortex surrénalien par voie sanguine associé aux LDL [57]. Grâce à la reconnaissance conjointe des apolipoprotéines B $\omega$  et E par des récepteurs membranaires spécifiques, le cœur lipidique des LDL est déversé dans le cytosol. Le cholestérol ainsi apporté pour 80% des besoins surrénaliens est principalement directement utilisé dans la biosynthèse des hormones stéroïdes mais il existe une possibilité de stockage dans des vésicules sous forme de stéroïdes, en particulier par estérification avec le palmitate ou l'oléate [20]. Toutefois on considère qu'il existe aussi une possibilité de synthèse *in situ* de cholestérol à partir de l'acétylcoA par le cortex surrénalien pour 20% des besoins en cholestérol [80]. Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes à 21 atomes de Carbone, qui résultent directement du clivage oxydatif de la chaîne latérale du cholestérol en position 20 et 22 assuré par un complexe enzymatique associé aux cytochromes P450, appelé P450 constitué par la 20 Hydroxylase et la 22 Hydroxylase qui permettent l'incorporation d'un groupement hydroxyle sur chacun des carbones 20 et 22 à partir d'O<sub>2</sub> et la 20.22 desmolase qui par oxydation de l'alcool secondaire en 20 sous forme d'une cétone conduit à la rupture de la liaison covalente C20-C22 (Figure 10). La  $\Delta^5$  Prégnénolone ainsi obtenue est rapidement transformée en progestérone par oxydation en 3 et par une réaction d'isomérisation de position de la double liaison, puis hydroxylée spécifiquement en position 21 et 11 par deux hydroxylases spécifiques, la 21 hydroxylase et la 11 hydroxylase, pour former la corticostérone. La séquence de ces réactions n'est pas strictement établie et les deux dernières hydroxylases peuvent intervenir avant l'action de la 3 déshydrogénase et de l'isomérase [20]. En fonction de l'expression de la 17 hydroxylase spécifique de la zone fasciculée, la corticostérone peut subir une hydroxylation supplémentaire en position 17 $\beta$  conduisant au cortisol. Le terme de la biosynthèse des glucocorticoïdes est donc le cortisol dans la mesure où la 17 hydroxylase est fortement exprimée ; c'est le cas chez les carnivores, les primates, les équidés et les suidés. En revanche, chez les oiseaux et les rongeurs, la 17 hydroxylase est peu produite ; la biosynthèse des glucocorticoïdes conduit dans ces espèces essentiellement à la corticostérone [20] (Figure 10).



**Figure 10** : Voie de biosynthèse des glucocorticoïdes

**LDL** : Low Density Lipoproteins; **HO** : Hydroxylase; **DH** : Déshydrogénase ; **I** : Isomérase

L'hypothalamus est l'élément central et le point de départ d'une cascade de sécrétions hormonales. Après avoir intégré l'élément stressant, un neuropeptide de 41 acides  $\alpha$  aminés synthétisé par les neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, le CRH, va être libéré dans les capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire et stimuler l'antéhypophyse en activant la sécrétion d'ACTH [87], peptide synthétisé par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, à partir d'un précurseur appelé POMC, dont le clivage protéolytique conduit aussi aux  $\beta$ endorphines et aux MSHs, et libéré à son tour dans la circulation sanguine. L'ACTH agit sur les cellules corticosurréaliennes via des récepteurs membranaires couplés à l'adénylcyclase, induisant ainsi la formation d'AMPc comme messenger intracellulaire responsable de l'activation d'une protéine kinase multispécifique, la PKA, capable de phosphoryler et d'activer les enzymes impliquées dans la biosynthèse des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes [82]. D'autre part, l'ACTH joue un rôle trophique direct sur les cellules de la zone fasciculée, induisant une augmentation de la cellularité et une hypertrophie de cette zone de la CSR [87]. Néanmoins, une diminution de la densité membranaire des récepteurs à l'ACTH est observée en parallèle [87]. La sécrétion d'ACTH est pulsatile. Chez l'Homme, un pic de sécrétion d'ACTH est rapporté avant la phase de réveil, suivi par une baisse tout au long de la journée [51]. Chez le chien, l'ACTH est pulsatile au cours de la journée. Les valeurs de références de l'ACTH chez le chien et le chat doivent être inférieures à 35 pg/ml [92]. Une augmentation systématique de la sécrétion d'ACTH est mise en évidence après un stress (douleur, hypoglycémie...) [2].

Concernant la régulation de cet axe corticotrope, les glucocorticoïdes assurent un rétrocontrôle négatif très puissant sur l'antéhypophyse et sur l'hypothalamus ainsi que sur le système limbique (figure 11) [21]. Ce rétrocontrôle négatif long est complété par une boucle de régulation négative de l'ACTH sur la production de CRH par le noyau paraventriculaire hypothalamique (rétrocontrôle négatif court) et par une régulation autocrine courte du CRH sur sa propre production (rétrocontrôle négatif ultracourt) [82]. La stimulation de l'axe corticotrope est assurée par la stimulation des neurones des centres nerveux supérieurs du système limbique par différents neuromédiateurs, catécholamines et acétylcholine, issus du système orthosympathique (situation de stress), mais aussi lors d'une diminution de la glycémie, entraînant une diminution de la concentration de glucose dans le liquide céphalorachidien [14] ou lors d'exposition des cellules hypothalamiques à des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ) [100]. D'autres influences peuvent également s'exercer sur

l'axe corticotrope, par action directe soit sur le système limbique et l'hypothalamus, soit sur les cellules corticotropes de l'antéhypophyse. Le GABA agirait directement comme répresseur de cet axe par son action inhibitrice des centres nerveux supérieurs [102].

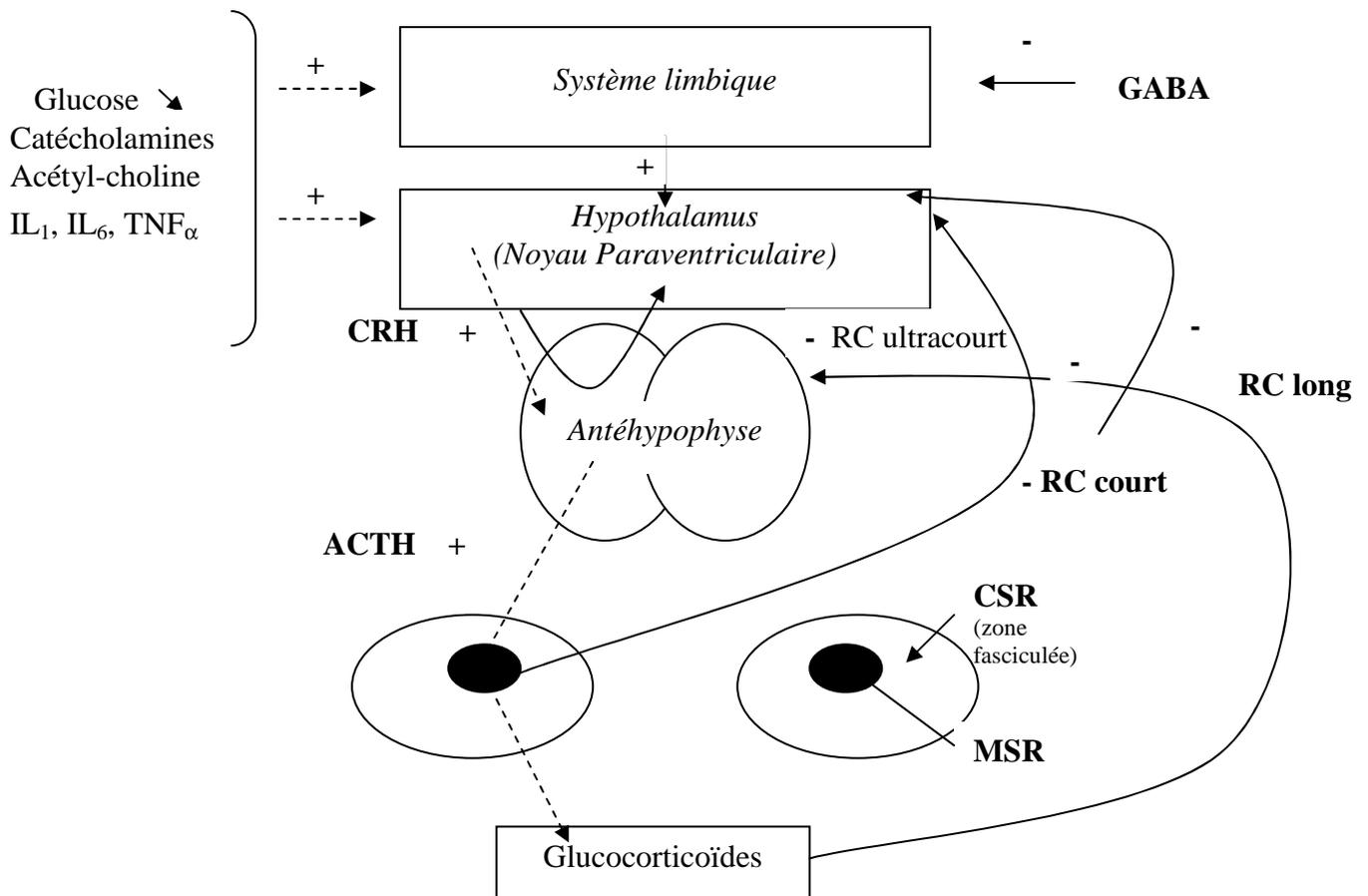


Figure 11 : Organisation de l'axe corticotrope. Facteurs de stimulation et mécanismes de rétrocontrôles négatifs

CSR : Corticosurrénale ; MSR : médullosurrénale ; ACTH : Adrénocorticotrophine hormone ; RC : rétrocontrôle ; IL : interleukines ; TNF<sub>α</sub> : Tumor Necrosis Factor ; GABA : γ Amino Butyric Acid ; CRH : Corticotropin Releasing Hormone

Le site majeur de la dégradation des corticoïdes s'effectue dans le foie où ils sont essentiellement réduits sous forme de dérivés hydroxylés, rendus hydrosolubles majoritairement par glucurono-conjugaison et à un moindre degré par sulfo-conjugaison avant d'être éliminés par voie urinaire [91].

La concentration urinaire des glucocorticoïdes et de leurs catabolites conjugués augmente lors de production massive c'est-à-dire lors d'une activation importante de l'axe corticotrope, mise en jeu dans une situation de stress.

Les glucocorticoïdes sont retrouvés dans le plasma plusieurs minutes après activation de l'axe corticotrope, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 3 heures. En revanche, leur durée d'action est plus longue, exposant ainsi des modifications biochimiques à plus long terme [94].

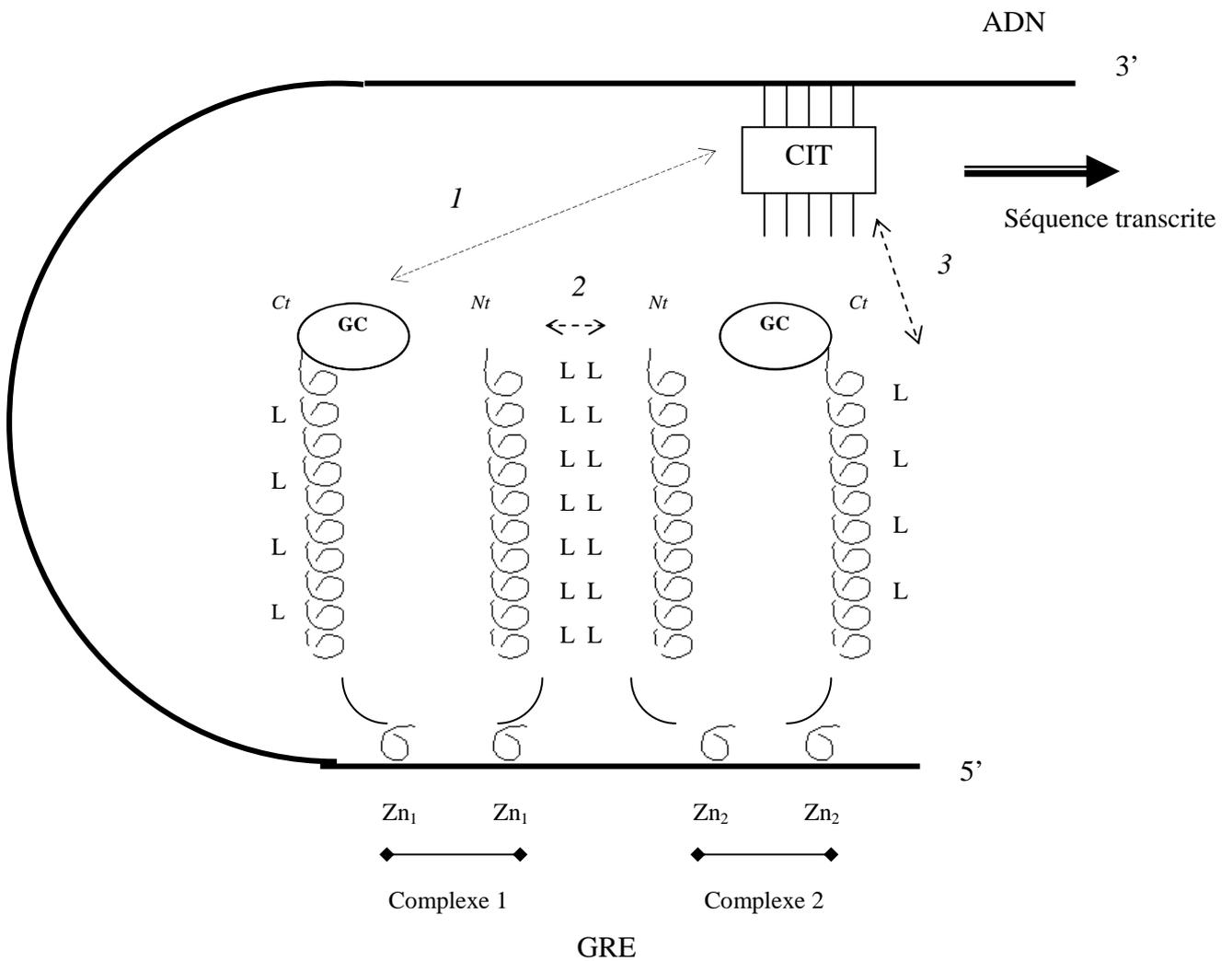
Les glucocorticoïdes circulants sont liés de façon spécifique et avec une grande affinité à la transcortine (CBG) à près de 80 %, lié de façon non spécifique aux albumines plasmatiques, et la faible quantité restante constituant la fraction libre et active. Sa demi-vie est d'environ 90 minutes chez l'Homme [57, 83]. Un rythme circadien contrôle la sécrétion de cortisol : sa concentration est maximale tôt le matin et diminuerait progressivement en fin de journée chez l'Homme et le chien, et en revanche maximale le soir chez le chat et minimale le matin [112].

La structure stéroïde des corticoïdes leur confère leur caractère lipophile, ce qui leur permet de traverser passivement les membranes cellulaires de nature phospholipidique pour atteindre le cytoplasme de la cellule cible et se lier à des récepteurs intracellulaires piégés à des protéines cytoplasmiques, de type chaperonne telles que hsp70 et hsp90 [25] et des immunophyllines capables d'interagir directement avec les microfilaments d'actine et de myosine ou avec les protéines motrices (dynéine, kinésine).

La reconnaissance de l'hormone par le récepteur entraîne une réorganisation de ce complexe multimérique, caractérisée par le départ de hsp90, sous forme d'un transportosome qui se déplace sur les microfilaments du squelette jusqu'au noyau, le sens de cette translocation étant imposé par hsp70 qui s'associe à des protéines constitutives des pores nucléaires [25]. Le complexe hormone-récepteur se fixe sur la moitié d'une séquence de régulation grâce à la dévagination de deux structures dites en doigt de zinc. Seul un des doigts de zinc (le plus proche de l'extrémité Nt du récepteur) assure une interaction spécifique avec la séquence régulatrice spécifique du type de récepteur. Dans le cas des glucocorticoïdes, la séquence est appelée GRE. Le second doigt de zinc stabilise l'édifice protidique sur l'ADN en se fixant sur

une séquence quelconque [1]. L'occupation entière de la séquence GRE nécessite l'intervention de deux complexes hormone-récepteur qui se dimérisent par contact étroit et établissement de liaisons hydrophobes entre les résidus leucine des structures en hélice  $\alpha$  très riches en leucine, appelées leucine zipper, portées par l'extrémité Nt de chacun des récepteurs (Figure 12). Les deux autres leucine zipper disposées vers l'extrémité Ct de chacun des récepteurs interagissent avec les facteurs tissulaires de régulation et/ou d'initiation de l'ARN polymérase après repliement de la structure chromatidienne [20].

On obtient alors une protéine dite « hormono-induite » [28]. Les glucocorticoïdes sont reconnues par deux types de récepteurs différents, d'une part les récepteurs de type I, qui présentent une grande affinité avec le cortisol et qui participent au fonctionnement normal de l'organisme et d'autre part, les récepteurs de type II qui ne fixent les glucocorticoïdes que lorsque leur concentration plasmatique est très élevée, en particulier au moment d'un stress [77]. Ce dernier type de récepteur semble être en nombre important dans le système nerveux central, en particulier dans l'hippocampe, le septum et l'amygdale, qui correspondent aux structures clés de l'émotion [87].



**Figure 12** : Représentation schématique du mode d'action des glucocorticoïdes sur la régulation de la transcription d'une protéine dite « hormono-dépendante »

- 1) Fixation de chaque complexe sur un demi complexe
- 2) Dimérisation des complexes hormone-récepteur
- 3) Interactions avec le complexe d'initiation de la transcription et/ou facteurs tissulaires de régulation après repliement de la chromatine

**GRE** : Glucocorticoid Responsive Element ; **Zn<sub>1</sub>** : Structure en doigt de Zinc ; **GC** : glucocorticoïdes, **L** : Leucine ; **CIT** : Complexe d'Initiation de la Transcription

Les glucocorticoïdes exercent de nombreux effets biologiques en particulier sur le métabolisme glucidique (à l'origine de la dénomination de « glucocorticoïde »). Ils favorisent la néoglucogenèse et inhibent la glycolyse, par induction et répression des enzymes clés de ces 2 voies [20]. Ils induisent des protéases (PAL) et des transaminases (ASAT, ALAT) permettant respectivement la libération d'acides  $\alpha$  aminés dans la circulation sanguine, par dégradation des protéines d'origine musculaire et leur utilisation comme précurseur glucidiques (acides  $\alpha$  aminés glucoformateurs). Ils limitent également l'utilisation périphérique du glucose par répression de GluT4 (transporteur du glucose spécifique des muscles) [20].

Les glucocorticoïdes vont avoir des effets hyperlipidémiant en augmentant à la fois la lipomobilisation (via les lipases tissulaires) et la distribution des lipides par induction de la synthèse des lipoprotéines, notamment des VLDL et LDL, à l'origine d'une hypercholestérolémie [20, 89].

Le cortisol intervient aussi dans la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique, par un « aldostérone-like » à faible concentration : il est capable de se fixer sur les récepteurs de l'aldostérone et d'agir comme agoniste partiel c'est-à-dire en induisant la synthèse des antiports Na/K des tubules contournés distaux qui assurent la réabsorption du  $\text{Na}^+$  et de l'eau et l'élimination urinaire des  $\text{K}^+$ . La pression artérielle et la volémie sont rétablies, la natrémie augmente (la natriurie diminue) et la kaliémie diminue (et la kaliurie augmente) ; on a induction d'une rétention sodée et hydrique. D'autre part, l'activité de la 11 Déshydrogénase rénale conduit à l'oxydation du cortisol en cortisone qui peut être considérée comme antagoniste de l'aldostérone. Dans ce cas, l'hypersécrétion de glucocorticoïdes est associée à l'apparition d'un syndrome polyurie-polydipsie.

A plus forte dose, les glucocorticoïdes répriment la synthèse rénale des canaux calciques et empêchent la réabsorption des ions  $\text{Ca}^{2+}$  ce qui entraîne des effets hypercalciurants [51].

Les glucocorticoïdes sont responsables d'effets endocriniens en réprimant la synthèse de GnRH et des gonadotrophines hypophysaires (FSH, LH) à l'origine d'un phénomène de castration chimique. D'autre part, en augmentant les concentrations circulantes en acides  $\alpha$  aminés, ils favorisent la sécrétion de glucagon ce qui renforce les effets hyperglycémiant [89]. Enfin, ils agissent en synergie avec la mélatonine dans la régulation des rythmes circadiens et répriment la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées. Les glucocorticoïdes interviennent également dans le contrôle de l'inflammation et dans la régulation du système immunitaire.

Ils sont inducteurs des lipocortines, inhibiteurs allostériques des PLA<sub>2</sub> et répresseurs de COX<sub>2</sub> surtout. La libération d'arachidonate sur le site de l'inflammation considérablement limitée prévient donc la formation des trois classes principales d'eïcosanoïdes, à savoir les prostanoïdes (responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire), les leucotriènes et les éïcosatriènes (impliqués dans le recrutement et l'activation des granulocytes neutrophiles et des lymphocytes). En outre, la répression spécifique de COX<sub>2</sub> des glucocorticoïdes (cyclooxygénase inductible impliquée dans la production des prostanoïdes lors d'inflammation) renforce les effets anti-inflammatoires. Au total, leur action est marquée par une diminution des GNN et des lymphocytes.

Les GC exercent également des effets immunosuppresseurs : ils répriment la production d'immunoglobulines [48], ainsi que la synthèse de cytokines inflammatoires par les macrophages et les LT activés, ce qui provoque une diminution du recrutement et de l'activation des LB [112].

Ils diminuent aussi le complexe majeur d'histocompatibilité, réduisant ainsi la présentation antigénique aux lymphocytes, ce qui limite l'activation et la prolifération des lymphocytes B et T et des macrophages [112] rendant alors le nombre de lymphocytes circulant abaissé. Les catécholamines et les glucocorticoïdes favorisent une immunodépression. Les défenses immunitaires chutent, d'où une sensibilité accrue de l'organisme aux agents pathogènes. Ces hormones du stress, inhiberaient la production de cytokines pro inflammatoires, telles que IL<sub>12</sub>, TNF  $\alpha$ , et IFN  $\gamma$ , et stimuleraient au contraire les cytokines anti-inflammatoires, telles que IL<sub>10</sub> IL<sub>4</sub> et TGF  $\beta$  [48, 46].

Les GC entraînent également l'apoptose des LT [112] et en particulier des thymocytes lors de l'involution thymique chez les jeunes.

Ces nombreux effets provoquent à long terme, une immunosuppression [105]. La conséquence de cette immunosuppression pourrait être à l'origine d'un "réveil" de pathologies sous-jacentes telles que des infections virales (FeLV, FIV, herpèsvirus...), parasitaires, mycosiques, infectieuses...

### II.1.c) Autres hormones impliquées dans les états de stress

En plus de la sollicitation du système nerveux orthosympathique et de la production de catécholamines et de l'implication de l'axe corticotrope, beaucoup d'autres hormones sont impliquées dans l'adaptation au stress, toutes ou presque dans un but de mobilisation énergétique [98].

### *II.1.c.1) Hormones thyroïdiennes*

La production des hormones thyroïdiennes est également contrôlée par l'organisation d'un axe hypothalamo-hypophysaire, l'axe thyroïdote.

L'hypothalamus sécrète un tripeptide, le TRH qui agit sur des récepteurs serpentinaux couplés à des protéines Gq (stimulation PLC et PKC) localisées sur les membranes des cellules de l'antéhypophyse responsables de la sécrétion de TSH. La libération de TRH est exacerbée par les catécholamines (stress physique, chimique, psychique) et par les chutes de températures extérieures (stress environnemental) [116]. La TSH est une hormone polypeptidique bicaténaire constituée d'une chaîne  $\alpha$  (commune à FSH et LH) et d'une chaîne  $\beta$  qui porte la spécificité d'action biologique et d'espèce [16]. La sécrétion de TSH est directement dépendante de l'activation de l'antéhypophyse par le TRH mais elle est également stimulée par les catécholamines. En revanche, les glucocorticoïdes et la  $T_3$  répriment sa synthèse [112]. La TSH agit sur la thyroïde en augmentant la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes iodées ( $T_3$  et  $T_4$ ) et sur la conversion périphérique de  $T_4$  en  $T_3$  par des récepteurs couplés à des protéines Gs ou Gq [20]. On identifie trois types hormonaux, la  $T_3$  qui est la plus active de toute (X5), la  $T_4$  qui est la plus produite et la  $rT_3$  qui est biologiquement inactive [12]. Tout comme dans l'axe corticotrope, la  $T_3$  (et à moindre degré la  $T_4$ ) exercent un rétrocontrôle négatif long et puissant sur les sécrétions de TSH et TRH, la TSH assure un rétrocontrôle négatif court sur l'hypothalamus et la TRH un rétrocontrôle négatif ultracourt sur sa propre production [20].

Le rôle principal des hormones thyroïdiennes est l'entretien et l'amplification du métabolisme basal ; la  $T_3$  active, induit l'expression d'enzymes impliquées dans les différentes réactions exergoniques de l'organisme ou produisant de l'ATP : enzymes du cycle de Krebs,  $\beta$ oxydation, chaîne respiratoire mitochondriale en vue d'augmenter l'intensité du métabolisme basal et la production de chaleur (thermorégulation) [120]. Concernant le métabolisme glucidique, la  $T_3$  a des effets hyperglycémiant, en induisant en particulier les enzymes de la néoglucogenèse et les transaminases [112]. Les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme lipidique en favorisant la lipomobilisation par induction des lipases tissulaires puis par la distribution du cholestérol par induction du récepteur des LDL et en amplifiant la lipolyse via la  $\beta$ oxydation. Elles induisent également la synthèse de canaux calciques et répriment celle des canaux sodiques dans le myocarde provoquant ainsi une

tachycardie. Enfin elles ont un rôle trophique en particulier sur la croissance des os long [120] la maturation du système nerveux central et le renouvellement des follicules pileux [12].

De façon générale, les hormones thyroïdiennes ont une place importante dans les réactions émotionnelles ; lors de stress, leur augmentation éviterait la mise en place d'un état dépressif [48]. En revanche, il semblerait qu'une activation de l'axe corticotrope inhibe la fonction thyroïdienne chez les vertébrés adultes [74].

#### *II.1.c.2) Mineralocorticoïdes*

L'aldostérone est une hormone stéroïde synthétisée à partir du cholestérol et sécrétée par la zone glomérulée des glandes corticosurrénales, en réponse à une stimulation par l'ACTH lors de sollicitation de l'axe corticotrope, par l'angiotensine II ou à une élévation de la kaliémie. Elle joue un rôle crucial dans le maintien de la volémie plasmatique et de la tension artérielle, ainsi que dans l'homéostasie de la kaliémie. Par son action, elle va induire la synthèse de l'antiport  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  par les cellules du segment proximal du tubule contourné distal et permettre la réabsorption du sodium et de l'eau et l'élimination du potassium [93].

#### *II.1.c.3) ADH*

L'ADH ou vasopressine ou encore arginine vasopressine est un neuro-peptide composé de 9 acides  $\alpha$  aminés globulaire (présence d'un pont disulfure) [93]. Elle est synthétisée par la partie « nerveuse » de l'hypophyse, la neurohypophyse et est libérée lors d'une stimulation nerveuse. Elle agit en se fixant sur des récepteurs membranaires couplés à des protéines G situés dans la peau, les muscles, le tissu adipeux, le méésentère, le pancréas et la thyroïde [110]. L'ADH est une hormone antidiurétique, responsable de l'osmorégulation et du maintien de la volémie. Les barorécepteurs aortiques et carotidiens ainsi que les volorécepteurs de l'oreille droite captent les modifications de la pression artérielle et ces informations sont transmises par des afférences du nerf vague et du nerf glossopharyngien vers le noyau du tractus solitaire du tronc cérébral, relayées par des voies essentiellement noradrénergiques aux noyaux supraoptiques et paraventriculaires [55]. De plus, l'action du système orthosympathique contribue également à la vasoconstriction des vaisseaux sanguins [67]. À l'inverse, l'ADH provoque une vasodilatation du système artériel pulmonaire [67]. Concernant le métabolisme énergétique, elle permet l'augmentation de la glycogénolyse hépatique via les récepteurs  $V_1$  après activation de la glycogène phosphorylase. L'hormone

antidiurétique peut provoquer des agrégats plaquettaires dans les conditions de stress où sa sécrétion est très augmentée (choc septique, SIRS...) [67]. Enfin, l'ADH potentialise également la mise en jeu de l'axe corticotrope en stimulant directement la production antéhypophysaire d'ACTH [12].

Lors de stress chronique, une accumulation prolongée de cytokines inflammatoires, en particulier d'IL<sub>6</sub> dans le système nerveux central pourrait stimuler la sécrétion d'ADH par la neurohypophyse. Un modèle de souris transgéniques surexprimant le gène de l'IL6 dans les astrocytes a été développé. Ces souris, soumises à une situation de stress, ont des concentrations d'ADH circulantes 10 fois supérieures à celles des souris contrôles soumises à un stress identique. Leur concentration circulante de corticostérone est augmentée, associée à une hyperplasie surrénalienne, alors que les sécrétions hypophysaire d'ACTH et hypothalamique de CRH sont diminuées. Les données obtenues dans ce modèle très particulier suggèrent que la stimulation prédominante de la sécrétion d'ADH peut constituer le stimulus principal de la sécrétion périphérique de cortisol [97].

#### *II.1.c.4) Opiïdes endogènes*

Les opioïdes endogènes regroupent les endorphines et les enképhalines. Les β-endorphines sont libérées en parallèle de la libération d'ACTH [21] lors de la stimulation de l'axe corticotrope, ayant comme précurseur commun avec l'ACTH, la POMC. Elles auraient un rôle clé d'analgésie et seraient libérées massivement lors de douleur afin d'en diminuer la perception [114]. Notamment lors d'un exercice physique intense, une très forte augmentation de leurs concentrations plasmatiques auraient été démontrée [17].

## II.2. MARQUEURS DE STRESS

Un marqueur de stress reflète une modification d'une fonction de l'organisme induite par une situation de stress et en permet l'évaluation de la façon la moins invasive possible [21]. Etant donné les effets pleïotropiques du stress, divers paramètres biochimiques et biologiques classiquement utilisés en pratique peuvent être modifiés et doivent être interprétés par le vétérinaire praticien avec une extrême prudence. La nature des marqueurs ainsi altérés et l'intensité des modifications observées varient en fonction de la durée d'exposition aux facteurs stressants (stress aigu et stress chronique) encore, nous distinguerons les marqueurs du stress aigu et les marqueurs du stress chronique. Le stress chronique a des conséquences au

long terme sur l'organisme. Les manifestations biologiques sont parfois moins évidentes que pour un stress aigu mais leurs conséquences sont plus néfastes et plus graves pour l'organisme. Les marqueurs évidents du stress aigu sont également touchés lors de stress chronique, et d'autres se surajoutent. Dans cette section, on distinguera les paramètres biochimiques et hématologiques.

## II.2.a) Paramètres cliniques

### *II.2.a.1) Systèmes cardiovasculaires et respiratoires*

Le système cardiovasculaire est le reflet du fonctionnement du système nerveux autonome. Les modifications du rythme cardiaque et de la pression artérielle sont les témoins de l'intervention du système nerveux autonome. Concernant le rythme cardiaque, deux actions antagonistes du système nerveux autonome peuvent se manifester. Lorsqu'il est soumis au contrôle du système nerveux orthosympathique, on observe une tachycardie alors qu'une bradycardie est provoquée par l'action du système parasympathique (via le nerf X vague) [21]. Lors de stress aigu, on note quasi-systématiquement une tachycardie chez les animaux due au système orthosympathique. Néanmoins, lorsque l'animal a peur (chez les bovins par exemple), il arrive que le rythme cardiaque ralentisse et que l'on soit face à une bradycardie [21]. De même, la fréquence respiratoire est augmentée lors de stress aigu. L'intérêt de ce marqueur est sa simplicité d'observation : en consultation il suffit d'un examen à distance pour l'évaluer.

Lors de stress chronique, la pression artérielle systémique est affectée. Des valeurs significativement augmentées ont été mise en évidence lors de situations de stress chronique, dues à l'activation répétée du système nerveux orthosympathique. Ce marqueur se mesure de façon non invasive et fiable à l'aide d'un doppler, et par la mise en place d'un brassard [40, 21]. L'ACTH, hormone particulièrement sollicitée lors de stress, stimule la sécrétion d'aldostérone, permettant non seulement la réabsorption de sodium mais aussi celle de l'eau dans le but d'augmenter la volémie. Lors de stress, une forte augmentation de sécrétion d'aldostérone est à l'origine d'hypertension [79]. Une étude sur la sécrétion d'aldostérone en réponse à une hémorragie aiguë a été étudiée chez le chien. Plus de la moitié des animaux ont présenté une augmentation significative de la concentration de l'aldostérone. La même conclusion a été obtenue dans le cas d'autres types de stress susceptibles de se produire, en particulier lors de chirurgie [68].

### *II.2.a.2) Température corporelle*

La température corporelle est un paramètre clef de l'homéostasie. Elle varie naturellement tout au long de la journée. Sur 24 heures, et en fonction de l'état d'activité de l'animal, des valeurs significativement différentes peuvent être mesurées. La température corporelle aura tendance à être plus basse le matin au réveil, et plus élevée en période postprandiale ou lors d'exercice physique. La température extérieure offre une large gamme de variations (pouvant atteindre jusqu'à 40°C à 45°C) [4]. L'organisme doit en permanence ajuster sa température interne en fonction des échanges thermiques et des productions de chaleur interne dues à la respiration cellulaire [21]. La thermorégulation est principalement assurée par l'axe thyroïdienne (cf. supra) [120]. Lors de stress aigu (transport, affrontement d'un nouveau congénère...) une élévation de température corporelle sera observée. La température rectale normale d'un chien se situe entre 38,5 et 39,5°C et celle du chat se situe autour de 38 et 39°C. La valeur de la température rectale est à confronter au reste de l'examen clinique car la manipulation de l'animal peut générer une élévation de température en l'absence de toute pathologie.

Dans les cas extrêmes, le système orthosympathique (qui intervient dans les situations de stress et de fuite et s'oppose au système parasymphatique qui intervient dans les situations de « bien-être ») provoque une vasoconstriction périphérique pour concentrer la distribution du sang aux organes vitaux, abaissant ainsi la température périphérique lors d'un stress intense [21].

### *II.2.a.3) Transit digestif*

#### **1. Le péristaltisme intestinal**

Une étude américaine récente a montré que le stress provoqué par des stimulations de températures croissantes appliquées sur la peau avait un impact non négligeable sur la motilité gastrique chez le chien. L'intensité du stimulus s'est révélée inversement proportionnelle à la diminution de l'activité gastrique par une action réflexe jusqu'à un certain seuil (48,7°C). Au-delà de cette température, les deux systèmes, intensité du stimulus et motilité gastrique augmentent simultanément. Le réflexe cutanéogastrique a été mis en évidence [108].

De même, une étude concernant l'influence d'un stress acoustique sur la motilité postprandiale, le temps de vidange gastrique, les concentrations plasmatiques de gastrine, de

motiline et de somatostatine, l'activité plasmatique des d'enzymes pancréatiques, a été menée chez le chien. Six chiens, exposés à une musique (80-90 dB), 1 à 3 heures après un repas ont présenté un allongement significatif du schéma postprandial normal. Sur quatre de ces chiens, une seconde exposition à ce stress acoustique dès la fin du repas a montré un ralentissement de la vidange gastrique. Le stress se traduit donc sur le plan digestif par des perturbations du schéma classique, affectant la motilité postprandiale gastrique et intestinale et ralentissant considérablement le complexe migrant-moteur. On note en particulier un ralentissement de la vidange gastrique et en parallèle une augmentation significative des hormones digestives circulantes, plus précisément des concentrations plasmatiques de gastrine, somatostatine et des polypeptides pancréatiques [56].

## **2. Cause d'ulcères**

Le stress est également générateur d'ulcères digestifs. Une suractivation du système nerveux orthosympathique augmente la production d'acide gastrique. En excès, l'acide gastrique agresse la barrière épithéliale naturelle superficielle formée entre autre par les mucines, provoquant ainsi des ulcères. L'administration de cortisone chez l'homme et chez le rat diminue considérablement la présence de mucines faisant apparaître des ulcères muqueux [52]. Les ulcères se localisent préférentiellement vers le pylore chez le chien [93]. La mise en évidence clinique des ulcères repose sur l'apparition d'une hématomèse (correspond à un rejet de sang lors de vomissements) et/ou d'une hématochézie (correspond à un rejet de sang en nature lors d'émission de selles).

## **3. Troubles digestifs**

L'accélération du transit digestif du gros intestin sous l'influence du CRH, la réduction de réabsorption d'eau et des solutés par stimulation vagale cholinergique entraînent inévitablement de la diarrhée pouvant parfois être accompagnée de saignements rectaux [93]. Ces dysfonctionnements digestifs pourraient être assimilés à l'affection du « colon irritable » existant chez l'homme [48]. Lors de stress chronique, des troubles digestifs chroniques ont été mis en évidence par certains auteurs, tels que des vomissements, gastrites, troubles dyspeptiques (rencontrés principalement chez les molossoïdes et surtout chez le Dogue Allemand) ou dysphagiques [48, 78].

#### *II.2.a.4) Croissance*

Lorsqu'un jeune animal est stressé de façon continue, un arrêt ou d'un ralentissement de la croissance est observée alors que pour les adultes confrontés au stress chronique une nette perte de poids est mise en évidence [21].

#### *II.2.a.5) Reproduction*

Le système de reproduction devient le système le plus superflu en situation de stress chronique. Lors de stress chronique, la sécrétion des gonadotrophines FSH et LH est diminuée en raison de l'action suppressive directe des glucocorticoïdes [94]. Dans un premier temps, la production ponctuelle de LH est fortement diminuée, puis progressivement, la sécrétion pulsée continue de FSH est diminuée en intensité du fait de l'action indirecte concomitante des glucocorticoïdes sur la production hypothalamique de GnRH [94]. Le stress aurait donc comme conséquence d'inhiber la fonction reproductrice en supprimant la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. Quant au système orthosympathique qui intervient précocement dans les cas de stress aigu, on lui reconnaît aussi des effets inhibiteurs de la sécrétion de GnRH mais qui restent modérés [21]. Des troubles de la fertilité avec des ovocytes de moindres qualités et des échecs de gestation auraient été mis en évidence chez les bovins [21]. Chez le taureau, le stress perturberait de façon non négligeable la spermatogenèse ainsi que la fertilité du sperme. De plus, en cas de peur, certains mâles (chiens, bovins) peuvent même refuser la saillie.

Des stress générés sur l'organisme, comme par exemple une malnutrition voire un jeûne, font diminuer directement des hormones telles que la leptine et l'adiponectine qui inhibent directement la sécrétion hypothalamique de GnRH. En effet, une anorexie prolongée exerce un effet négatif sur l'axe gonadotrope en diminuant les concentrations circulantes d'œstradiol due à une diminution importante de leptine normalement produite par les graisses [49].

La progestérone est une hormone stéroïde sexuelle produite notamment chez la femelle par le corps jaune mais qui est aussi un intermédiaire de la synthèse des autres hormones stéroïdes (cf. supra). Cooper et al. [34] rapportent une élévation de la concentration de progestérone plasmatique chez la vache stressée possédant un corps jaune actif et chez la brebis ovariectomisée ou non. De plus, ils décrivent également une élévation significative des concentrations plasmatiques de progestérone chez des bouvillons soumis au stress de l'écornage par rapport aux bouvillons témoins uniquement soumis à celui de la contention

[21]. En revanche, les variations de la cortisolémie sont moindres entre les animaux écornés et témoins, le stress de la contention engendrant également chez les contrôles des modifications de la cortisolémie.

Tout au long de la gestation, la fonction endocrinienne des gonades de la mère et de l'unité foeto-placentaire fonctionne et est à l'origine de la production de diverses hormones (progestérone, oestrogènes, cortisol, prostaglandines, prolactine, gonadotropine chorionique, hormone lactogène placentaire, etc). Pendant la gestation, la fraction de cortisol sanguin libre augmente du fait de la diminution de la production de transcortine [57]. Un événement stressant pendant la gestation pourrait même modifier le comportement maternel de la mère envers le nouveau-né lié à des modifications des systèmes neuro-endocrines qui régissent normalement ce comportement [94]. La mise-bas est un moment stressant pour la femelle. Les récepteurs à l'ocytocine sont présents dans l'utérus et les glandes mammaires, et atteignent respectivement une densité maximale au moment du part et de la lactation [109]. Le déclenchement de la mise-bas est permis par une cascade de signaux endocriniens émanant de l'axe corticotrope fœtal, l'ACTH provoquerait la synthèse de cortisol par les glandes surrénales du fœtus [85]. La chronologie des événements (pic de LH, ovulation, durée de gestation...) est un excellent marqueur dans le suivi de reproduction parce qu'elle est le signe d'appel des trois types de stress décrits en introduction, le stress d'origine psychique (conflits entre individus, arrivée d'un nouveau congénère...), physique (transport...) ou endogène (pathologie). Chez la chienne, la durée normale du cycle sexuel est entre 120 et 360 jours, et chez la chatte, entre 17 et 28 jours [11] ; en deçà ou au delà de ces intervalles, un processus pathologique ou une sévère influence stressante doivent être envisagés.

## II.2.b) Paramètres biochimiques et hématologiques

Lors d'une prise de sang ou d'urine, plusieurs marqueurs biochimiques peuvent être altérés lors de stress. Des valeurs en dehors de l'intervalle des valeurs usuelles, pouvant résulter de l'activation de l'axe corticotrope et du système nerveux orthosympathique.

Les catécholamines stimulent la libération de glucose par l'action de divers mécanismes directs ou indirects. Elles stimulent la glycogénolyse via les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta_2$  adrénergiques du foie, et dans les muscles via les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques. Elles inhibent également la sécrétion d'insuline par le pancréas par des mécanismes  $\alpha_2$  adrénergiques et réduisent l'utilisation de glucose par les tissus insulino-dépendants [7]. Ainsi, les catécholamines participent de plusieurs façons à la mise en place d'une hyperglycémie [58]. Les

catécholamines provoquent également une lipolyse au niveau du tissu adipeux, via des récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_3$ , et participent à la libération d'acides gras libres et de glycérol dans la circulation générale [62]. Les catécholamines participent donc à l'accroissement de la quantité de métabolites énergétiques circulants et donc disponibles pour les cellules [21].

En parallèle, une augmentation de la lactatémie peut également survenir : Une étude a été menée sur des chats exposés à une vaporisation d'eau de courte durée mais suffisante pour être perçu comme une situation stressante. Tous les chats ont présenté des élévations significatives de la glycémie ainsi que des concentrations des lactates sanguins, en réponse à la baignade, jusqu'à la fin de l'exposition [99].

Une étude sur les effets du stress dû à un confinement de 2 ou 24 heures a été produite sur une espèce aquatique (*Oreochromis mossambicus*). Les concentrations circulantes de cortisol, glucose, lactate et acides aminés libres ont été mesurés. En règle générale, le confinement quelque soit sa durée a provoqué une augmentation significative des tous ces paramètres (Figure 13). De plus, l'augmentation de la glycémie après 2 heures de stress doit son augmentation à la glycogénolyse tandis qu'après 24 heures elle est due à l'augmentation de la néoglucogenèse [119].

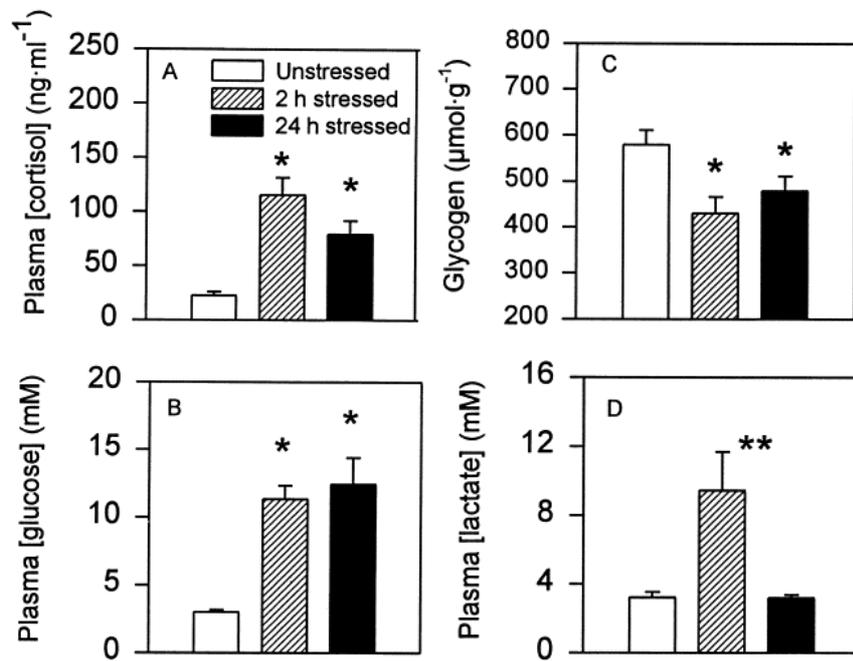


Figure 13 : Variations des concentrations circulantes ou tissulaires de cortisol, de glucose, de lactate, de glycogène hépatique et de lactate, chez *Oreochromis mossambicus*, soumis à un stress de confinement de 2 ou de 24 heures, et chez les témoins non stressés [d'après 119].

Chez le chat, une situation de stress entraîne d'importantes modifications de l'hémogramme, groupées sous le terme de « formule de stress ». Lors d'une situation de stress ponctuel (contention, prise de sang, peur, exercice, excitation...), on observe une leucocytose secondaire à la sécrétion l'adrénaline, due, outre à une augmentation du flux sanguin, à une démargination des neutrophiles qui se décollent des parois endothéliales et une « pseudo-neutrophilie » est observée sur l'hémogramme [18]. En parallèle la mobilisation des lymphocytes issus du conduit thoracique et la réduction de leur chimiotactisme entraîne une lymphocytose toutefois de courte durée (persiste 20-30 minutes). En revanche, cette lymphocytose est rare chez le chien, davantage observée chez le chiot.

Dans les cas extrêmes de stress, une leucocytose est observée sous l'effet des glucocorticoïdes endogènes : la leucocytose peut atteindre jusqu'à  $40.10^9/L$  et se caractérise par une neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie [19]. Les glucocorticoïdes diminuent les lymphocytes et les éosinophiles en favorisant leur séquestration dans les poumons et la rate et en empêchant leur production par la moelle osseuse. A terme, les glucocorticoïdes peuvent même causer l'involution du tissu lymphoïde [95]. Chez le chien on peut en plus rencontrer une monocytose [19]. La morphologie des types cellulaires n'est néanmoins pas modifiée [38].

Ces perturbations de l'hémogramme (leucocytose, neutrophilie, lymphopénie) sont notamment retrouvées chez le chien 3 heures après un stress lié au transport (conditions) (Figure 14) [15].

Concentration cellulaire ( $10^9/\text{mL}$ )

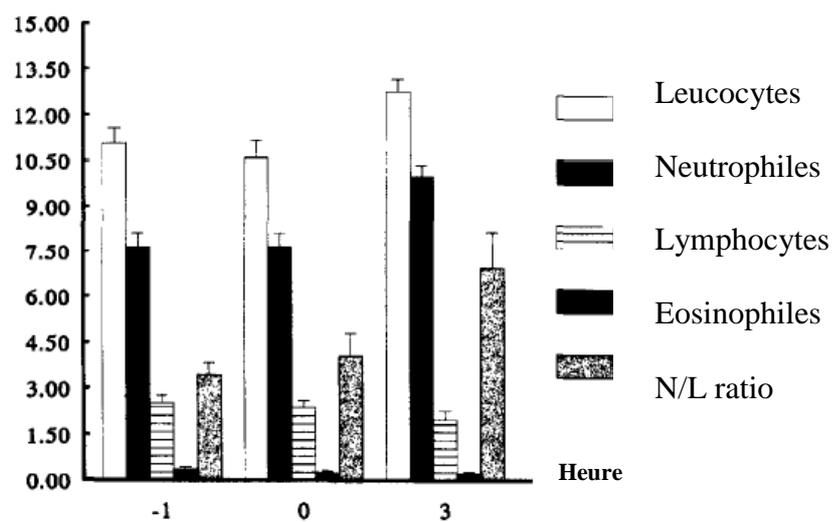
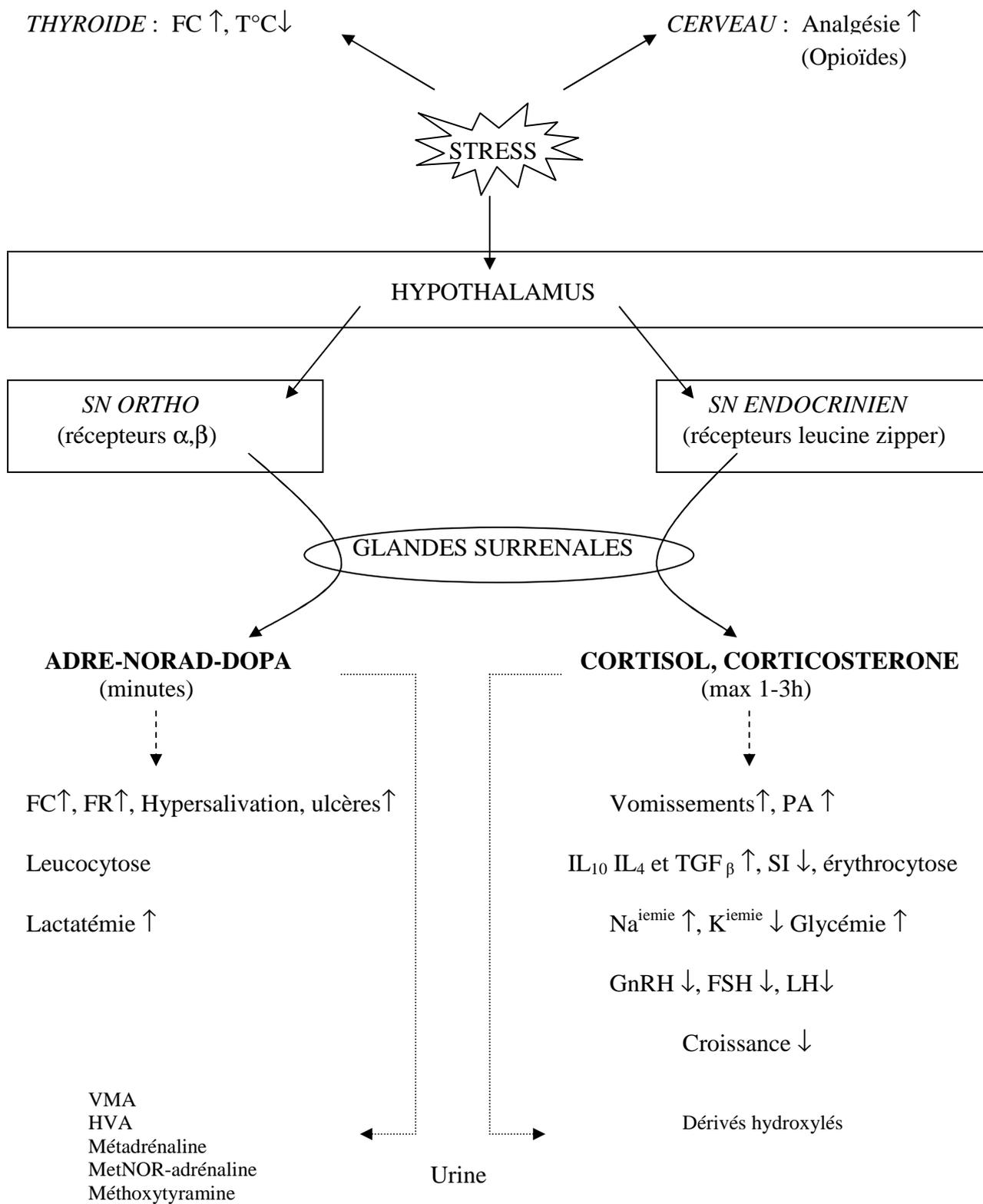


Figure 14 : Variation de la formule après transport, immédiatement à l'arrivée, et 3 heures après [d'après 15].

Les glucocorticoïdes synthétisés lors d'un stress chronique induiraient des modifications de l'équilibre des réponses Th-1 (réponse à médiation cellulaire) et Th-2 [80] (réponse à médiation humorale) traduite par une exacerbation de la réponse de type Th-2. De plus, il aurait été démontré que le stress appliqué à long terme pourrait être à l'origine d'une atrophie des organes lymphoïdes (thymus [13], rate et bourse de Fabricius) chez des poulets soumis à des injections de hautes doses de glucocorticoïdes) [122]. Les cellules cytotoxiques, « natural killer » qui jouent un rôle prépondérant dans la destruction des cellules infectées seraient moins présentes [48].

Les glucocorticoïdes préviennent les mécanismes d'agrégation plaquettaire, et peuvent stimuler la production de plaquettes [95]. On observe une augmentation des mégacaryocytes et des plaquettes circulants chez l'Homme [113].

Une sollicitation chronique des glucocorticoïdes peut favoriser la production de globules rouges et réduire l'élimination des globules rouges en fin de vie, aboutissant ainsi à une érythrocytose [95]. *A contrario*, un déficit en glucocorticoïdes peut engendrer une anémie par défaut de stimulation de la moelle osseuse [72].



**Figure 15** : Récapitulatif schématique des principales conséquences biologiques et biochimiques du stress sur l'organisme.

T : température ; SN : système nerveux ; IL : interleukine ; SI : système immunitaire ; PA : pression artérielle ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire HVA : acide homovanilique ; VMA : acide vanilylmandélique

Cette deuxième partie, qui présente les modifications biologiques et biochimiques, argumente sur l'importance du phénomène aigu ou chronique de l'élément stressant, permettant ainsi comprendre le sens de ces modifications. Les aspects corporels tels que la température, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire augmentent sous l'effet rapide des catécholamines. La chronicité du phénomène stressant accentue davantage les modifications, surtout d'ordre endocrinien via l'activation de l'axe corticotrope et de sa principale hormone, le cortisol, responsable de la diminution d'autres hormones (en particulier celles de la reproduction), des désordres électrolytiques et d'une baisse d'efficacité du système immunitaire, rendant l'organisme affaibli et sensible aux infections. La partie qui suit s'intéresse à l'aspect pratique, pour détecter ces modifications sans erreurs d'interprétation.

### III. GESTION DU STRESS EN PRATIQUE VETERINAIRE

Avant tout, il est nécessaire de distinguer une situation de stress, d'une dysendocrinie ou d'un trouble comportemental. Dans cette partie, sont abordés les points clés cliniques, biochimiques et hématologiques qui peuvent caractériser un état de stress puis seront proposés des approches pour limiter son apparition dans le cadre d'une consultation.

#### III.1. MANIFESTATIONS CLINIQUES

On l'a vu, la fréquence cardiaque se mesure par auscultation directe à l'aide d'un stéthoscope ou ultrason lors de consultation ou par électrocardiogramme. La manipulation des animaux ne doit pas se faire sous la contrainte de peur provoquer un stress sur l'animal et de biaiser la valeur réelle. La fréquence cardiaque normale d'un grand chien se situe autour de 80 à 130 battements par minute, celle d'un petit chien se situe autour de 100 à 160 battements par minute (les variations sont marquées en fonction du poids), et celle d'un chat entre 150 et 200 battements par minute [40]. Si des valeurs significativement supérieures à ces valeurs de référence sont enregistrées et que le contexte se prête à une situation de stress perçue par l'animal, alors il faut interpréter la valeur de la fréquence cardiaque dans son ensemble. Concernant la pression artérielle, il faudra porter une attention particulière à sa valeur et l'analyser dans son contexte. Il faudra établir le diagnostic différentiel d'une pression artérielle, le plus souvent systolique, entre un stress (l'effet « blouse blanche ») et diverses affections des animaux âgés en particulier l'insuffisance rénale chronique et l'hyperthyroïdie du chat, mais souvent d'autres signes y sont associés. Les valeurs de pression artérielle d'un chien moyen sont pour la PA systolique entre 100 et 160 mmHg, pour la PA diastolique entre 60 et 100 mmHg et pour la PA moyenne entre 80 et 120 mmHg. Pour les chiens de petites races, les valeurs plus sont élevées de 10 à 30 mmHg [53]. Chez le chat, on considère comme valeur anormalement élevée une valeur de pression artérielle systolique supérieure à 180 mmHg.

Bien que la pression artérielle soit plus élevée lors de stress, il faut tout de même prendre en considération d'importantes variations de mesure. En effet, ces valeurs sont fonction du lieu de mesure, membre ou queue de l'animal, le lieu de pose du brassard ainsi que de la taille adaptée. La prise de pression artérielle ne semble donc pas être un bon indicateur dans l'évaluation du stress.

Concernant la fréquence respiratoire est obtenue en observant les mouvements thoraciques de l'animal. La fréquence respiratoire normale d'un chien se situe entre 14 et 20 mouvements par minute et celle d'un chat entre 20 et 40 mouvements par minutes [40].

### III.2. MANIFESTATIONS BIOCHIMIQUES ET HEMATOLOGIQUES

Le chat a la particularité de pouvoir présenter un diabète transitoire correspondante à une hyperglycémie de stress (la glycémie pouvant atteindre jusqu'à 16 mmol/L soit 3 à 4 g/L chez un chat sain). Cette hyperglycémie est transitoire et s'accompagne exceptionnellement de glycosurie (glucose dans les urines) et est liée aux effets hyperglycémiantes des catécholamines et des glucocorticoïdes [58]. Les dosages sanguins de l'hémoglobine glycosylée et des fructosamines peuvent permettre de distinguer l'hyperglycémie de stress de celle liée à un diabète sucré [53]. Les concentrations de fructosamine reflètent les concentrations moyennes de glucose dans sang, au cours des 2 à 3 semaines précédentes [70]. Toutefois il faut aussi prendre en compte que les causes directes de diabète sucré peuvent aussi être divers états de stress [121]. Ce diabète transitoire n'est en revanche pas décrit chez le chien.

### III.3. DOSAGES ENDOCRINIENS

#### III.3.a) Exploration de l'axe corticotrope

##### *III.3.a.1) Evaluation de l'axe : dosages plasmatiques*

#### **1. Cortisolémie**

Lors de stress chronique il existe un rétrocontrôle négatif long sur l'axe corticotrope tendant à abaisser *in fine* la cortisolémie sur le long terme. Habituellement le cortisol sanguin est dosé lors de diagnostic d'hypercorticisme. Les valeurs usuelles de la cortisolémie basale dépendent des auteurs. *Brugère* a rassemblé un tableau des valeurs basales expérimentales de cortisolémie en nmol/L chez le chien [93].

Cortisolémie de base en nmol/L :

Auteurs :

70,07	Kemppainen (1982) [71]
13,7- 110	Willard (1982)
13,7-110	Kemppainen (1984) [71]
13,7 -110	Chastain (1986) [31]
88 (27,59- 160)	Eiler (1984) [45]
24 +/- 8,55	Bueno (1986) [22]

Tableau I : Valeurs de cortisolémie selon différents auteurs

Des valeurs usuelles couramment admises ont été établies récemment et sont comprises entre 14-110 nmol/L chez le chien, pouvant même être largement étendu entre 0 et 300 nmol/L dans certains cas, et entre 8 et 138 nmol/L chez le chat [92]. Le prélèvement doit être effectué par prise de sang, de préférence à la veine jugulaire, sur sérum (tube sec) ou plasma (tube héparine) et doit être centrifugé. L'analyse peut être faite par un laboratoire spécialisé (ONIRIS). Le cortisol est une hormone très stable, il peut rester plusieurs jours à température ambiante sans être altéré. Il existe différents types de dosages par radioimmunologie ou immunoenzymatique du cortisol [21, 40]:

Toutefois, un dosage unique et ponctuel de cortisol ne peut pas être considéré comme représentatif de l'état de fonctionnement de l'axe corticotrope et ne suffit donc pas pour être un indicateur valable de stress.

Par contre, il est possible de détecter un stress subi auparavant. Une étude réalisée par les scientifiques du département de médecine vétérinaire de l'Université d'Azabu a récemment mis en évidence les séquelles psychologiques de la catastrophe du 11 mars sur le comportement et la physiologie des chiens de la préfecture de Fukushima [88]. Afin d'évaluer l'impact d'un tel stress, les chercheurs ont comparé l'état de santé psychologique et physiologique de 17 chiens "abandonnés" de la préfecture de Fukushima avec 8 chiens hébergés par un centre d'accueil de la préfecture de Kanagawa. Les 10 premières semaines du test (soit 2 mois après le tremblement de terre), les chiens de la préfecture de Fukushima ont présenté des cortisoluries de cinq à dix fois supérieures à celles mesurées chez les chiens de la préfecture de Kanagawa. Cette forte réponse endocrinienne a persisté pendant dix semaines sans montrer de tendance à la baisse au delà de cette période.

La cortisolémie peut être influencée par l'administration d'analgésiques [47]. Une étude américaine a étudié l'influence de l'analgésie sur la concentration sanguine de cortisol sanguin. Les concentrations plasmatiques de cortisol de chiennes soumises à une ovariectomie ont été comparées avec analgésie (oxymorphone) ou sans (placebo), et se sont avérées significativement plus faibles lorsqu'une analgésie a été réalisée [60].

Le dosage du cortisol sanguin pourrait également prendre en ligne de compte l'âge de l'animal pour être interprété. Chez l'Homme, après un stress, la cortisolémie reste plus élevée chez des individus âgés [118]. Une étude a évalué la concentration plasmatique de cortisol chez des chiens sauvages d'Afrique en fonction de la dominance active ou passive qu'ils montraient. Les males adultes ont présenté une cortisolémie plus basse que les jeunes dominants [39].

## **2. ACTHémie**

Le dosage sanguin de l'ACTH n'est jamais été mis en avant dans les études de diagnostic biologique de stress. Son augmentation est le signe d'un stress, d'un hypocorticisme périphérique (par rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur l'antéhypophyse et l'hypothalamus) ou d'un hypercorticisme central (hyperplasie antéhypophysaire). En pratique, l'ACTH est une hormone très labile et nécessite une rigueur préanalytique absolue. Son dosage se réalise avec un prélèvement sur un tube EDTA, l'échantillon doit alors immédiatement être centrifugé puis congelé [40]. Il existe différents types de dosages : par radioimmunologie ou immunoenzymologie. La validation des résultats chez le chien doit passer par les laboratoires vétérinaires.

## **3. Opioidémie**

Il est également possible de déterminer les concentrations circulantes des opioïdes endogènes. Le prélèvement de sang s'effectue sur tube EDTA. Le dosage des  $\beta$ endorphines se fait classiquement par radio-immunologie par compétition en présence d'une  $\beta$ endorphine marquée. La  $\beta$  endorphine plasmatique est extraite par chromatographie. Comme les hormones thyroïdiennes, les opioïdes ne présentent pas de variations circadiennes mais les résultats plasmatiques de ces marqueurs sont à analyser avec précaution et surtout en fonction du contexte car la sécrétion de  $\beta$ endorphines est fortement influencée par les conditions de stress chronique.

### *III.3.a.2) Evaluation de l'axe : dosages urinaires et salivaires du cortisol*

#### **1. Dosages urinaires**

La récolte d'urines sur les carnivores domestiques est la méthode de dosage des marqueurs de stress la moins invasive. Elle est atraumatique et peu stressante, l'urine est le plus souvent récoltée par miction spontanée, par les propriétaires ou dans des cages à métabolisme lors d'hospitalisation. Cette méthode présente néanmoins deux points délicats non négligeables et dont il faut impérativement tenir compte. Le premier est que l'analyse des marqueurs de la miction à l'instant t0 n'est le reflet que d'un état de stress préalable à l'instant t-1. Le deuxième est que l'intervalle entre deux mictions et leur volume respectif est variable selon

les individus, chaque miction présente donc une concentration hormonale qui est fonction d'un volume émis, la dilution des urines doit donc être impérativement être prise en considération. Tous ces paramètres occasionnent des prélèvements de concentrations différentes à la fois pour un même individu lorsque plusieurs prélèvements sont effectués mais aussi pour des individus différents.

On va utiliser comme paramètre de référence la créatininémie. La créatinine est un produit de dégradation de la créatine qui est une molécule présente spécifiquement dans les muscles. En plus d'être transformée en créatinine, la dégradation de la créatine phosphate est une source d'énergie importante permettant de régénérer l'ATP à partir d'ADP. La créatinine endogène obtenue par cyclisation de la créatine est ensuite excrétée dans l'urine de façon constante au cours du nyctémère et elle est aujourd'hui considérée comme étant un marqueur fiable de la fonction rénale permettant une évaluation objective de la filtration (Hay 1999) [21]. Lorsque la fonction de filtration glomérulaire est intacte, la quantité de créatinine éliminée dans les urines est considérée comme constante au cours des 24 heures.

Des études ont montré que la simple pose d'un pansement sur une plaie contribuait à augmenter de 200 % la concentration urinaire de cortisol ; il s'agit donc d'un paramètre intéressant pour l'évaluation d'un stress [75]. Mais le cortisol urinaire a lui aussi une sécrétion pulsatile, malgré tout moins fluctuante que le cortisol plasmatique, une mesure isolée est donc à interpréter avec précaution. En médecine humaine la cortisolurie se mesure par recueil des urines sur 24 heures alors qu'en médecine vétérinaire, le recueil des urines sur 24 heures est pratiquement impossible sans cage à métabolisme [40]. Avec ces mesures, la cortisolurie sur 24 heures est le reflet de la production journalière de cortisol. En effet, le rapport du cortisol libre urinaire sur la créatinine urinaire (RCCU) est proportionnel au cortisol libre plasmatique selon la formule :

$$\text{RCCU} = \frac{\text{CLU}}{\text{Créat U}} = k_x \text{ CLP}$$

k : constante de proportionnalité

Ainsi à partir d'un échantillon d'urine, le dosage de ces deux paramètres permet l'évaluation de la cortisolémie [101].

Une étude sur 81 chiens soumis à des conditions de stress (mise en chenil) a montré une augmentation significative du RCCU (rapport cortisol créatinine dans les urines) par augmentation de la sécrétion de cortisol urinaire [65]. Le RCCU fut mesuré dans un premier temps sur les urines recueillies par miction spontanée chez le propriétaire afin d'avoir une valeur de base 6 mois avant l'hospitalisation. Après une familiarisation au chenil, les RCCU furent réévalués 2, 5, 10 jours après et tous les 7 jours pendant 31 jours. Leurs valeurs furent maximales à J2 et commencèrent à diminuer à J17 suite à l'habituation au chenil et à la diminution du stress. Par contre, dès qu'un animal était changé de cage, le RCCU augmentait de nouveau en raison d'une nouvelle augmentation d'excrétion du cortisol urinaire.

Chez les chats, la conclusion est sensiblement la même. Des mesures de RCCU chez 31 chats sains sur des urines recueillies au domicile puis après une brève période d'hospitalisation ont révélé des RCCUs significativement supérieurs lors d'une hospitalisation (Cauvin et al) [93].

## **2. Dosages salivaires**

Le cortisol peut être dosé dans la salive chez l'Homme [87]. Il s'agit de la technique de dosage la moins invasive mais il existe d'importants biais dus à la composition de la salive : les enzymes, la mucine, le pH, le flux salivaire, le sexe, l'âge, l'état émotionnel, la saison, le rythme nyctémère, la prise de médicament sont autant de paramètres à évaluer et à prendre en considération pour l'interprétation des résultats [115].

Chez l'homme, le recueil de salive se fait le plus à l'aide de salivettes ou de tampons ; le prélèvement doit avoir lieu au minimum trente minutes après un repas. La conservation se fait de préférence à 4°C. Le dosage du cortisol salivaire semble être actuellement chez l'homme le meilleur indicateur physiologique du stress. Chez le chien, des études expérimentales faites sur des beagles ont mis en avant une technique de prélèvement de salive par mâchonnement de morceaux de coton pendant trente secondes. La salive a ensuite été extraite par centrifugation à 4500 g pendant vingt minutes [115].

Le transport des molécules du sang vers la salive n'est pas le reflet exact de toutes les modifications endocrines, le cortisol salivaire étant le reflet seulement de la fraction libre plasmatique du cortisol et sa concentration ne représente qu'entre 5 et 10% du cortisol plasmatique [115]. Chez l'Homme, il semble que le cortisol puisse être oxydé en cortisone par action de la 11  $\beta$ déshydrogénase [20]. La cinétique d'apparition du cortisol semble être plus lente dans la salive que dans le sang, mais plus rapide que dans l'urine [54, 115].

Le dosage du cortisol salivaire peut se faire par radioimmunologie ou immunoenzymologie [21].

### III.3.b) Exploration du système orthosympathique

Le dosage des catécholamines est très délicat et n'est pas utilisé en routine en médecine vétérinaire. Il se pratique couramment en médecine humaine, lors de diagnostic de phéochromocytome ou de neuroblastome [26]. Le dosage se pratique sur sang ou urine mais dans les deux cas, l'analyse doit être lancée rapidement car les molécules ne sont stables que quelques heures à 4°C. Si le dosage ne peut avoir lieu dans l'immédiat, une congélation à -20°C est nécessaire [21].

Comme l'adrénaline et la noradrénaline sont des hormones du « stress aigu », elles sont libérées très rapidement dans le torrent circulatoire mais en même temps de manière très furtives, l'analyse des mesures plasmatiques est donc à faire avec beaucoup de prudence. Pour obtenir des résultats plasmatiques interprétables, il faut idéalement se placer dans des conditions expérimentales particulières (Hay, 1999). La méthode la plus fiable consiste à prélever du sang via un cathéter veineux placé à demeure et manipulé par le même expérimentateur pour éviter tout type de biais [21]. Lorsqu'un stress aigu se produit, une augmentation des concentrations plasmatiques des catécholamines est mise en évidence [48].

Les concentrations basales plasmatiques des catécholamines sont fluctuantes, le prélèvement doit se faire de préférence à jeun, après quelques dizaines de minutes passées au calme avec le cathéter. Le prélèvement doit s'effectuer sur tube héparine ou EDTA puis être centrifugé [21]. Les catécholamines sont mesurées par dosages radioimmunologiques par compétition ou par fluorométrie [21].

Les concentrations basales plasmatiques ont été déterminées chez le chien et le chat [44] et se mesurent en pmol/L.

Pour avoir des conditions optimales sans stress, les chats ont eu un cathéter veineux central à demeure, les chiens ont été habitués quotidiennement à un prélèvement jusqu'à ne plus montrer de signes de stress lors du prélèvement.

Chez le chat, la valeur usuelle basale de l'adrénaline est de 267 pmol/L, de la noradrénaline est de 2235 pmol/L, et de la dopamine est de 1013 pmol/L ;

Chez le chien la valeur usuelle basale de l'adrénaline est de 748 pmol/L, de la noradrénaline est de 1380 pmol/L et de la dopamine est de 635 pmol/L. Des valeurs supérieures sont obtenues systématiquement pour la noradrénaline [23].

	Method of blood collection	Number of subjects	A	NA	DA
Man	a	11	234 ± 18	745 ± 36	359 ± 73
Cat	b	5	267 ± 62	2235 ± 436	1013 ± 25
Rabbit	c	4	609 ± 143	1439 ± 121	792 ± 84
Dog	d	6	748 ± 44	1380 ± 135	635 ± 223
Cow	b	4	205 ± 40	557 ± 44	334 ± 128
Rat (SPF)	b	18	642 ± 110	1868 ± 168	308 ± 33

**Tableau II** : Comparaisons des concentrations plasmatiques d'Adrénaline (A), de Noradrénaline (NA) et de Dopamine (DA) en pmol/L chez l'homme, le chat, le lapin, le chien, la vache et le rat obtenus selon des méthodes de collecte différentes [24].

Méthode de collection de sang : a) 30 minutes après mise en place du cathéter en décubitus dorsal, b) avec cathéter permanent à la veine jugulaire, c) avec cathéter implanté dans la veine de l'oreille, d) prélèvement avec aiguille

Chez l'Homme, des urines de 24 heures sont nécessaires pour prendre en compte les variations de sécrétion des catécholamines [21]. Chez le chien, le dosage des catécholamines lors de suspicion de phéochromocytome (forte sécrétion de catécholamines) repose sur l'analyse d'un ensemble d'un large échantillonnage. Il s'agit d'un recueil des urines par le propriétaire sept jours avant (T-7), le jour de l'hospitalisation (T0), le jour suivant (T+1) et 7 jours après (T+7) [73]. Il semblerait que les variations soient plus significatives pour l'adrénaline et la noradrénaline que pour la métanéphrine et la normétanéphrine. Chez les chiens atteints de phéochromocytome des valeurs élevées de catécholamines urinaires coïncident avec des valeurs de créatininémie élevées.

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) représente à l'heure actuelle la méthode de référence de dosage. Cette technique permet le dosage différentiel des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) et de ses catabolites (métanéphrines, normétanéphrines, acides catabolites) [44, 21]. Il s'agit d'une méthode fiable car elle présente une excellente sensibilité et spécificité. L'échantillon à analyser est dilué par un liquide dans une colonne remplie d'une phase stationnaire constituée de granulés poreux qui vont séparer les différents constituants par des vitesses différentes de déplacement. Un tracé sous forme de chromatogramme enregistre des pics dont l'aire est proportionnelle à la concentration ou à la quantité de produit analysé.

### III.3.c) Autres systèmes endocriniens

Enfin, on peut doser les concentrations de TSH ainsi que T3 et T4 lors de l'exploration d'une situation de stress chronique. La TSH est une glycoprotéine qui est dosée à l'aide de méthodes immunométriques très spécifiques et sensibles. Concernant les Dosages de la T3 et T4 il se fait classiquement par méthode immuno-enzymatique [21]. Mais ces hormones circulent majoritairement liées à des protéines de transport (TBG, TBPA, albumine) et leurs fractions libres respectives seules, biologiquement actives, sont pertinentes à doser. Les fractions totales présentent beaucoup de formes liées ultra majoritaires et libres, dues aux variations des capacités de transport (en partie liées au sexe, aux traitements préalables, à l'état physiologique comme la gestation ou la lactation, à l'existence de pathologies intercurrentes...)



## CONCLUSION

La définition du mot stress reste encore à l'heure actuelle difficile à établir bien que le phénomène soit perçu par tous les êtres vivants, Homme, chien, chat, bovin, oiseaux etc. La définition la plus juste pourrait être résumée par celle de D.M. Broom (1988) selon laquelle « le stress est un processus par lequel les facteurs de l'environnement surchargent les systèmes de régulation d'un individu et perturbent son état d'adaptation ». Le stress conduit à une situation d'inconfort pour l'individu, tant au plan clinique, et donc perceptible, qu'au plan biologique, mesurable. Lorsqu'un facteur stressant est appliqué à un individu, qu'il soit émis de manière aiguë ou chronique, il y a dans les deux cas des mécanismes régulateurs adaptés déployés afin d'éviter des effets préjudiciables sur l'organisme, et ce, surtout au long terme. Le premier système à s'activer est le système nerveux orthosympathique, il ne prend que quelques secondes et déclenche une situation d'alarme grâce à l'intervention de ses catécholamines. Le second système, l'axe corticotrope, prend le relais lorsque l'élément stressant persiste, il met plusieurs heures à s'activer, mais déclenche une réaction de résistance, c'est l'action d'hormones et en particulier du cortisol que cette réponse est permise. Pour diagnostiquer un état de stress, il faut impérativement prendre en ligne de compte tous les signaux de l'organisme : l'aspect clinique, avec les modifications de posture et de faciès, mais aussi les paramètres percevables tels que la fréquence respiratoire, l'aspect biochimique et biologique avec des modifications hématologiques et métaboliques. La précision de la nature et de la fréquence du stimulus stressant sont donc primordiales pour comprendre les mécanismes de ces modifications. Finalement, quelque soit l'événement stressant, qu'il dure dans le temps ou qu'il soit ponctuel, « les marqueurs biologiques et biochimiques de mesure du stress doivent donc être interprétés avec prudence et toujours être confrontés à la clinique ». Une erreur d'interprétation peut conduire à un diagnostic d'affection sans qu'elle n'existe. Pour éviter au maximum un état de stress chez l'animal en clinique vétérinaire, il convient de suivre quelques recommandations (séparation d'espaces d'attente entre chiens et chats, manipulation dans le calme, sédation si nécessaire...).



**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussignée, **Lydie BRET-BENNIS**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Elsa LAPEYRADE** intitulée « *Manifestations cliniques et endocrines liées au stress chez le chien et le chat – Etude bibliographique comparative* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 18 Décembre 2013  
Docteur Lydie BRET-BENNIS  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



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



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Philippe CARON



Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Professeur Bertrand MONTHUBERT

Le Président de l'Université Paul Sabatier  
par délégation  
Le vice-Président du CEVU



Arnaud LE PADELLEC

Mlle Elsa LAPEYRADE  
a été admis(e) sur concours en : 2008  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 21/06/2012  
a validé son année d'approfondissement le : 30/05/2013  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



## BIBLIOGRAPHIE

1. **ACERETE L., MAC KENZIE S., TORT L.** (2005) : Cortisol: funcions i importancia del receptor glucocorticoide. Una Visio comparada. *Endocrinologia molecular, Treballs de la SCB*, **56**, 165-174.
2. **AGUILERA G.** (1994) : Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Front Neuroendocrinol.*, **15(4)**, 321-50.
3. **ALLAIN P.** (2004) : Les médicaments. *Effets des catécholamines*, 3<sup>ème</sup> édition, <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Catecholamines3.php> (consulté le 18/08/2013)
4. **ALVAREZ M.B., JOHNSON H.D.** (1973) : Environmental Heat Exposure on Cattle Plasma Catecholamine and Glucocorticoids. *Journal of Dairy Science*, **56**, 189-194.
5. **ARPAILLANGE C.** (2007) : Processus, origine et conséquences de l'anxiété chez les carnivores. *Point vétérinaire*, **28**, 4-7.
6. **BARTOLAMI S.** : *Neurophysiologie du stress*, disponible sur <http://schwann.free.fr/index.html> (consulté le 25/04/2013).
7. **BAUM D., PORTE D.** (1980) : Stress hyperglycemia and the adrenergic regulation of pancreatic hormones in hypoxia. *Metabolism*, **29**, 1176–1185.
8. **BEATA C., ARPAILLANGE C., MARION M.** : Wordpress & Atahualpa <http://www.catnisweb.com/index.php/felisland/lanxiete/processus-origine-et-consequences-sur-les-carnivores> (consulté le 25/04/2013).
9. **BEAULIEU E.E., KELLY P.A.** (1990) : Hormones: from molecules to disease, *Hermann Publishers in Arts and Science*, ed. 1, Chapman and Hall, New York, 227-251.

10. **BEERDA B., SCHILDER M., VAN HOOFF J., MOL J.** (1999) : Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction. I. behavioural responses, *Physiology and behavior*, **66**, 233-242.
11. **BERTHELOT X.** (2009) : Cours de physiologie de reproduction des carnivores domestiques – principales caractéristiques. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 31p.
12. **BICHOT S.** (2003) : *Changements hormonaux et métaboliques associés à l'anesthésie*. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse 3, 112 p.
13. **BILLARD M., GRUVER A., SEMPOWSKIL G.** (2011) : Acute stress-induced thymic atrophy is mediated by intrathymic inflammatory and wound healing responses. *The Journal of Immunology*, **186**, 113.25.
14. **BITO L.Z., MYERS R.E.** (1972) : On the physiological response of the cerebral cortex to acute stress (reversible asphyxia), *J Physiol.*, **2**, 349-70.
15. **BONNE BEERDA B., SCHILDER M.B.H., VAN HOOFF H.** (1997) : Manifestations of chronic and acute stress in dogs; *Applied Animal Behaviour Science*, **52** (3-4), 307-319.
16. **BOREL J.P., MAQUART F.X., LE PEUCH C. et Al** (1997) : *Biochimie dynamique*. Bruxelles : De Boeck Université, 938 p. ISBN : 2-8041-2453-3.
17. **BOUIX O., BRUN J.F., FEDOU C., RAYNAUD E., LENOIR V., KERDELHUE B., ORSETTI A.** (1994) : Plasma  $\beta$ -endorphin, ACTH and GH responses to a 15-min submaximal workload in children. *Science & Sports*, **9**, 27-33.
18. **BOURGES-ABELLA N.** (2008) : Cours d'histologie S5, Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 53p.
19. **BOURGES-ABELLA N., DIQUELOU A., TRUMEL C.** (2009) : Cours du CES HBCA l'hémogramme, photocopié. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 115p.

20. **BRET L.C.** (2008) : Les ligands, polycopié d'enseignement de biochimie. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 115 p.
21. **BRISVILLE A.C.** (2006) : *Les marqueurs du stress chez les bovins issus de clonage somatique*. Thèse de doctorat vétérinaire, Créteil, 130 p.
22. **BUENO L. et Al.** (1986) : Effects of corticotropin-releasing factor, corticotropin and cortisol on gastrointestinal motility in dogs. *Peptides*, **7**(1), 73-7.
22. **BUHLER H., DA PRADA M., HAEFELY W., PICOTTI G.** (1978) : Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in man and different animal species, *Journal of Physiology*. **276**, 311–320.
24. **BULL M.** (1973) : Catecholamine biosynthesis, *Oxford Journals British Medical Bulletin*, **29** (2), 105-109.
25. **CALVAR C., DEUTSCH S.I., INTEBI A.D.** (1997) : Síndrome de resistencia a glucocorticoides. *Medicina*, **57**, 247-250.
26. **CANDITO M. et coll.** (2002) : Diagnostic biochimique du phéochromocytome et du neuroblastome. *Annales de Biologie Clinique*, **60**, 15-36.
27. **CENTRE D'ETUDE SUR LE STRESS HUMAIN.** Equipe du centre, <http://www.stresshumain.ca> (consulté le 25/01/2013).
28. **CHAN L., O'MALLEY B.W.** (1978) : Steroid hormone action : recent advances. *Ann. Intern. Med.*, **89**, 694-701.
29. **CHAPPUIS-GAGNON A.C.** : Comportement du chat : biologie et clinique. Editions du Point Vétérinaire, Maisons-Alfort.2003:90.
30. **CHAPPUIS-GAGNON A.C., CHAURAND J.P., LARUE J.F.** (1995) : Comportement du chat et ses troubles. 2ème édition, Editions du Point Vétérinaire, Maisons-Alfort, 286 p.

31. **CHASTAIN C.B. et al.** (1986) : Evaluation of the hypothalamic pituitary-adrenal axis in clinically stressed dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.*, **22**, 435–42.
32. **CHOUANIERE D.** : La santé de l'Homme, [www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr) sommaire n° 397 (consulté le 18 août 2013).
33. **CHROUSOS G.** (1995) : The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.*, **332**, 1351-1360.
34. **COOPER et Al.** (1995) : Cortisol, progesterone and  $\beta$ -endorphin response to stress in calves. *Can. J. Anim. Sci.*, **95**, 197-201.
35. **CORSON S.A., CORSON E.O., ANDRYSCO R.M.** (1982) : Cardiac and respiratory orienting reflexes as indices of susceptibility to psychosomatic cardio-respiratory disorders. *Act Nerv Super (Praha)*, Suppl 3(Pt 2):351-72.
36. **DAVIDYAN A.** : *Stimulus Theories and Research*. Disponible sur le site de Armina Hypertension Association <http://www.severehypertension.net/> (consulté le 15/04/2013).
37. **DEHASSE J.** (2008) : *Tout sur la psychologie du chat*. Ed. Paris : O. Jacob, 608p, ISBN 978-2-7381-1922-3.
38. **DENIS B.** (2006) : *Variations physiologiques et pathologiques des lignées leucocytaires chez les carnivores domestiques étude rétrospective sur l'année 2002 (banque de données du laboratoire d'hématologie de l'ENVA)*. Thèse de doctorat vétérinaire, Créteil, 173 p.
39. **DE VILLIERSA M., VAN JAARVELDA A., MELTZERB D., RICHARDSONA P.** (1997) : Social dynamics and the cortisol response to immobilization stress of the african wild dog, *Lycaon pictus*. *Hormones and Behavior*, **31**, Issue 1, pp 3–14.
40. **DIQUELOU A.** (2009) : Cours de médecine : Examen clinique cardiovasculaire. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 42p.

41. **DOLAN C.** : *Dog language : body language*. <http://www.ovenbakedtradition.com> (consulté le 12 février 2013).
42. **DRAMARD V.** (2007) : *Vade-mecum de pathologie du comportement du chien et du chat*. 2ème édition. Paris :Méd'com, 191 p. ISBN 2914738951.
43. **DUMONT M., PLANCHEREL B.** (2001) : *Stress et adaptation chez l'enfant*. Ed. Québec, Presses de l'université du Québec, 213p. ISBN 9782760516755 276051675.
44. **DURAND G.; BEAUDEUX J.L.** (2011) : *Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives*. 2<sup>e</sup> édition. Lavoisier, 607p, ISBN 2257204727.
45. **EILER H. et Al.** (1984) : Stages of hyperadrenocorticism: response of hyperadrenocorticoid dogs to the combined dexamethasone suppression/ACTH stimulation test" *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **185** (3), 289-294.
46. **ELENKOV I., CHROUSOS G.** (2002) : Stress Hormones, Proinflammatory and Antiinflammatory Cytokines, and Autoimmunity, *Annals of the New York Academy of Sciences*, **966**, pages 290–303
47. **ENARD F.** (2008) : *De l'utilité du butorphanol dans la gestion de l'analgésie lors de la césarienne chez la brebis*. Thèse pour le doctorat vétérinaire, Toulouse, 56p.
48. **FAIRON M.** (2006) : *L'anxiété chez les animaux de compagnie : approches conceptuelle, clinique et thérapeutique*, Thèse pour le doctorat vétérinaire, Créteil, 95p.
49. **FAURE B.** (2007) : *Contribution à l'étude bibliographique de la leptine chez les carnivores domestiques*. Thèse pour le doctorat vétérinaire, Toulouse, 157p.
50. **FAURE C.** (2007) : *Le comportement du chat et la relation homme-chat étude après enquête auprès de 471 propriétaires*, Thèse pour le doctorat vétérinaire, Toulouse, 199p.

51. **GANONG W.F.** (2005) : *Physiologie médicale*. Bruxelles De Boeck, 849 p. ISBN : 978-2-8041-4891-1.
52. **GOLDMAN H., ROSOFF C.** (1968) : Pathogenesis of Acute Gastric Stress Ulcers. *Am J Pathol.*, **52**,227–244.
53. **GOY-THOLLOT I., DECOSNE-JUNOT C., JUNOT S.** (2006) : *Urgences, réanimation et soins intensifs du chien et du chat*. Les éditions du point vétérinaire. 299 p. ISBN 2863262149.
54. **GOZANSKY W.S., LYNN J.S., LAUDENSLAGER M.L., KOHRT W.M.** (2005) : Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic--pituitary--adrenal axis activity, *Clin Endocrinol (Oxf)*. **63**, 336-41.
55. **GRINDSTAFF R.J., GRINDSTAFF R.R., SULLIVAN M.J., CUNNINGHAM J.T.** (2000) : Role of the locus ceruleus in baroreceptor regulation of supraoptic vasopressin neurons in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **279**, 306–319.
56. **GUE M., PEETERS T., DEPOORTERE I., VANTRAPPEN G., BUENO L.** (1989) : *Stress-induced changes in gastric emptying, postprandial motility, and plasma gut hormone levels in dogs*. Department of Pharmacology, INRA, 31300 Toulouse France, **97**(5), 1101-1107p.
57. **GUENARD H., BOUDON C.** (2001) : *Physiologie humaine*. 3<sup>e</sup> édition. Pradel, 606p. ISBN 2-913996-04-3.
58. **HALTER J.B., BEARD J.C., PORTE D.** (1984) : Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, **247**, 47-52.
59. **HAMEL-PAQUET C.** : La biologie du stress et de la douleur <http://pages.infinet.net/wave/stress.htm> (consulté le 15 août 2013).

60. **HANSEN B., HARDIE E., CARROLL G.** (1997) : Physiological measurements after ovariectomy in dogs: what's normal? *Applied Animal Behaviour Science*, **51** (1), 101-109.
61. **HARGREAVES K.M.** (1990) : Neuroendocrine markers of stress. *Anesthesia Progress*, **37**, 99-105.
62. **HAY M.** (1999) : *Mesure des glucocorticoïdes et des catécholamines urinaires chez le porc : intérêt pour l'étude du bien-être animal. Thèse de doctorat en sciences biologiques et médicales, Bordeaux, 414p.*
63. **HEATH S.** (2007) : Proceedings Feline behaviour and clinical practice a fresh look at the cat, 21-23 septembre, Prague. 122p.
64. **HENNEN G.** (1996) : *Biochimie humaine introduction biochimique à la médecine interne.* Bruxelles : De Boeck université. 784 p. ISBN 2-8041-2253-0.
65. **HIBY E.F., ROONEY N.J., BRADSHAW J.W.S.** (2006). Behavioural and physiological responses of dogs entering re-homing kennels. *Physiology & Behavior*, **89**(3), 385-391.
66. **HOLLINSHEAD W. H.** (1936) : Journal of Comparative Neurology. *The innervation of the adrenal glands.* 3<sup>e</sup> édition. HOF P.R, **64**, pages 449–467.
67. **HOLMES C., PATEL B., RUSSELL J., WALLEY K.** (2001) : Physiology of Vasopressin Relevant to Management of Septic Shock. *CHEST journal*, **120**, 989-1002.
68. **HOLZBAUER M., VOGT M.** (1966) : Investigations Into the Causes of the Rise in Aldosterone Secretion During Haemorrhage. Part I. *Philosophical Transaction of the R. Soc. Lond. B*, **250**, 243-276.

69. **HORWITZ D.F., NEILSON J.C.** (2007) : *Blackwell's five-minute veterinary consult. Clinical companion. Canine and feline behavior*. Philadelphia: Blackwell Publishing. 595 p. ISBN 0781757355.
70. **IDELMAN S., VERDETTI J.** (2000) : *Endocrinologie et communications cellulaires*. Ed. Grenoble Sciences. 584 p. ISBN : 2-86833-476-0.
71. **KEMPPAINEN R.J. et Al.** (1984) : Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotrophin, cortisol and thyroxine in dogs. *J Endocrinol.*, **103**(2), 219-26.
72. **KLEIN S., PETERSON M.** (2010) : Canine hypoadrenocorticism: Part I, *the Can. Vet. J.*, **51**, 63-69.
73. **KOOK P., BORETTI F., HERSBERGER M., GLAUS T., REUSCH C.** (2007) : Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in healthy dogs at home and in a hospital environment and in 2 dogs with pheochromocytoma. *J Vet Intern Med.*, **21**, 388-393.
74. **KUHN et Al.** (1998) : Inhibition and activation of the thyroïdal axis by the adrenal axis in vertebrates. *Comp. Biochem. Physiol.*, **120**, 169–174.
75. **LEVY J., TAYLOR P.M., ROBERTSON S.A.** (2004) : Pain management in cats – past, present and future- Part 1 : The cat is unique. *J Feline Med Surg.*, **6**, 313-320.
76. **LUCARELLI L.** (2011) : *Prise en charge du chat hospitalisé : étude bibliographique et recommandations pratiques*. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon I, 152p.
77. **MAHEU F.** (2003) : La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable ? *Medecine Science*, **19**, 118-124.
78. **MARION M.** (2002) : *Contribution à l'étude du lien entre les troubles gastriques chroniques et l'anxiété chez le chien*. Mémoire de vétérinaire comportementaliste. Marseille, 46p.

79. **MARKOU A.** (2007) : The role of stress related aldosterone secretion in essential hypertension. 9th European Congress of Endocrinology, 28/04/2007-02/05/2005, Budapest, 76p.
80. **MARTIN C., RIOU B., VALLET B.** (2006) : *Physiologie humaine appliquée*. Rueil-Malmaison. 1098p. ISBN 2-7184-1137-6.
81. **MAURIES J.P.** : Comportement du chien et du chat, biologie, neurosciences [http://www.vetopsy.fr/chat/agr\\_ct/agonist1\\_ct.php](http://www.vetopsy.fr/chat/agr_ct/agonist1_ct.php) (consulté le 23 avril 2013).
82. **MAZZUCO T.** (2005) : *Contribution de l'expression anormale de récepteurs couplés aux protéines G à la tumorigenèse cortico-surrénalienne*. Doctorat de Biologie Cellulaire et Moléculaire, Grenoble, 194p.
83. **Mc DONALD L.E.** (1975) : *Veterinary endocrinology and reproduction*. 4th edition. Philadelphia, 573p, ISBN 08138110.
84. **Mc FARLAND D.** (1999) : *Animal behaviour: psychobiology, ethology and evolution*. Mc FARLAND D. (3<sup>e</sup> édition). England : Longman. 592p. ISBN 0582327326.
85. **Mc MILLEN I.C., PHILLIPS I.D., ROSS J.T., ROBINSON J.S., OWENS J.A.** (1995) : Chronic stress-the key to parturition? *Reproduction, Fertility and Development*, **7(3)**, 499 – 507.
86. **MOBERG G.P.** (2000) : *The biology of animal stress, basic principles and implications for animal welfare, Neuroendocrine responses to stress*. NY: cabi publishing, 377 p. ISBN 851993591.
87. **MORMEDE P.** (1988) : Les réponses neuroendocriniennes de stress. *Rec. Med. Vet.* **164 (10)**, 723-741.
88. **NAGASAWA M., MOGI K., KIKUSUI T.** (2012) : Continued Distress among Abandoned Dogs in Fukushima. *Scientific Reports*, **2**, 724.

89. **NEDELEC A.** Physiologie des glandes surréaliennes [http://www.memobio.fr/html/bioc/bi\\_su\\_ph.html](http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_su_ph.html) (consulté le 20/08/2013).

90. **NGUYEN S., BOUROUINA R., ALLIN-PFISTER A.C.** (2008) : Manuel d'anatomie et de physiologie. (NGUYEN S., BOUROUINA R., ALLIN-PFISTER A.C 4<sup>ème</sup> édition). Rueil-Malmaison : Lamarre. 421p. ISBN 978757301838.

91. **NUSSEY S., WHITEHEAD S.** (2001) : *Endocrinology: An Integrated Approach*. UK : BIOS Scientific Publishers. 376p. ISBN 1-85996-252-1.

92. **ONIRIS** (2013) : Valeurs de référence utilisées pour les interprétations <http://ldhvet.oniris-nantes.fr/services/ldhvet/valeurs-de-reference/acth/> (consulté le 4 septembre 2013)

93. **PALMERO A.** (2012) : Indications, intérêts, limites et alternatives du recueil d'urine de 24 heures chez les carnivores domestiques. Thèse de doctorat vétérinaire, Créteil, 251p.

94. **PAMPORI Z.A., HUOZHA R., SHAH K.A., ANDRABI S.A., TAUSSEF A.** (2010) : Stress Versus Reproduction in Animals, *Online veterinary journal*, vol **5** (n°2), Article 61.

95. **PETERSON M.E.** (2012) : How Glucocorticoids affect the complete blood count, veterinary endocrinology <http://endocrinevet.blogspot.fr/2012/04/how-glucocorticoids-affect-complete.html> (consulté le 23 avril 2013).

96. **POITTE T.** (2012) : Evaluation qualitative de la douleur : définition, objectifs et méthodologie. *Le point vét.*, n°330, 113-116.

97. **RABER J., O'SHEA R., BLOOM F., CAMPBELL L.** (1997) : Modulation of hypothalamic-pituitary adrenal function by transgenic expression of Interleukin-6 in the CNS of mice. *J Neurosci*, **17**, 9473-9480.

98. **RANABIR S., REETU K.** (2011) : Stress and hormones. *Indian J Endocr Metab*, **15**, 18-22.

99. **RAND J., KINNAIRD E., BAGLIONI A., BLACKSHAW J., PRIEST J.** (2002) : Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **16 (2)**, 123–132.
100. **RASSIAS A.J., PROCOPIO M.A.** (2003) : Stress response and optimization of perioperative care. *Dis Mon.*, **9**, 522-54.
101. **RENARD P.** (1988) : *Dosage du cortisol libre urinaire chez le chien*. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, 69p.
102. **RICHARD D., CAMPS J.F., EUGENE D., GAUTHIER M., GIOANNI Y., MORCELLO A.** (2013) : *Neurosciences - Tout le cours en fiches: 190 fiches de cours, cas cliniques, QCM corrigés*. 608p. ISBN 210070060.
103. **ROCHETTE L., VERGELY C.** : Rappels de la physiologie du stress : systèmes sympathique et para-sympathique, Facultés de Médecine et de Pharmacie – DIJON, <http://193.49.126.9/colloques/cr/Stressimmunité2/Rochette.html> (consulté le 18 août 2013).
104. **RODAN I., SUNDAHL E., CARNEY H., GAGNON A.C., HEATH S., LANDSBERG G., SEKSEL K., YIN S.** (2011) : *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **13**, 364–375.
105. **ROMERO M., BUTLER L.** (2007) : Endocrinology of Stress. *International Journal of Comparative Psychology*, **20 (2)**, 89-95.
106. **RULIE M.** (2002) : *Etude bibliographique des notions de bien-être et de souffrance animale dans le cadre de la relation homme-carnivores de compagnie- Origine des notions- Approches scientifiques- Rôles du vétérinaire dans la protection du chien et du chat*. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, 281p.
107. **SELYE** (1965) : The Stress Syndrome. *American Journal of Nursing*, **65**, 7-212.

108. **SHAFIK A., EL SIBAI O.** (2009) : Effect of Severe Stress on the Gastric Motor Activity: Canine Study of Mechanism of Action. *American Journal of the Medical Sciences*, **337** (3), 173-175.
109. **SOLOFF M.S., ALEXANDROYA M., FEMSTROM M.J.** (1979) : Oxytocin receptors : triggers for parturition and lactation ? *Science*, **204** (4399), 1313-1315.
110. **STANLEY M., GAUNTLETT BEARE P.** (2005) : *Gerontological nursing*. Philadelphia : De Boeck, 2nd ed., 507p, ISBN : 2-8041-4630-8.
111. **STOTT G.H.** (1981) : What is Animal Stress and How is it Measured? *Journal of animal science*, **52**, 150-153.
112. **STRINA A.** (2004) : *Quelle est la place des glucocorticoïdes dans le traitement du choc chez le chien ?* Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, 148p.
113. **SZYMANOWICZ A.** (2011) : Immunoanalytical characteristics of cortisol. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, **26**, 147-157.
114. **THURMON J.C., TRANQUILLI W.J., BENSON G.J.** (1996) : Perioperative pain and distress. *Lumb and Jones' veterinary anesthesia*. 3<sup>e</sup> edition. Williams & Wilkins Company, Bal-timore, 40-60.
115. **TORNHAGE C.J.** (2011) : Reference Values for Morning Salivary Cortisol Concentrations in Healthy School-aged Children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **15**, 197–204.
116. **TRANCHARD A.** (2007) : *Dosage de l'ACTH pour le diagnostic étiologique de l'hypercorticisme chez le chien : étude bibliographique et expérimentale*. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, 86p.
117. **ULRICH-LAI Y.M., HERMAN J.P.** (2009) : Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, **10**, 397-409.

118. **VAN CAUTER E., LEPROULT R., KUPFER D.J.** (1996) : Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **81**, 2468-2473.
119. **VIJAYAN M., PEREIRA C., GORDON GRAU E., IWAMA G.K.** (1997) : Metabolic Responses Associated with Confinement Stress in Tilapia: The Role of Cortisol. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, **116** (1), 89–95p.
120. **VILLA L.** (2012) : *Le statut thyroïdien du chien sain : étude expérimentale*. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse 3, 132p.
121. **WOLTER R., CLÉMENTINE J.P.H.** (2002) : L'alimentation du chat, éditions du point vétérinaire, 271p. ISBN : 2863261789 978286326178.
122. **YIKIAL D.R., USAEBRKA G.M., GLEDIC D.S., LAZAREVIC M.I.** (2010) : The influence of long term sound stress on histological structure of immune organs in broiler chickens. *Proc. Nat. Sci*, **118**, 151-159.

Toulouse, 2013

NOM : LAPEYRADE

Prénom : ELSA

TITRE : Manifestations cliniques et endocrines liées au stress chez le chien et le chat – Etude bibliographique comparative.

RESUME : Ce travail est une étude bibliographique comparative ayant pour but de décrire les manifestations cliniques et endocrines liées au stress chez le chien et le chat, et de pouvoir ainsi orienter les vétérinaires praticiens dans l'interprétation des résultats obtenus lors de modifications cliniques mais aussi physiopathologiques qui comprennent entre autres les mesures hormonales, biochimiques et hématologiques. Selon la chronicité du stimulus, le système nerveux orthosympathique via les catécholamines ou l'axe corticotrope via les glucocorticoïdes interviendra. D'autres hormones sont également responsables de modifications pathophysiologiques comme les hormones thyroïdiennes ou les opioïdes. Les marqueurs cliniques et biologiques lors de stress sont donc à interpréter avec prudence et à savoir différencier d'une affection.

MOTS-CLES : stress, clinique, endocrine, système nerveux, marqueurs, chien, chat.

ENGLISH TITLE : Clinical and endocrinal manifestations linked with stress in the dog and the cat - Comparative bibliographical study.

ABSTRACT : This work is a comparative bibliographical study aiming at describing clinical and endocrinal manifestations linked with stress in the dog and the cat. It also aims to assist veterinarians in the interpretation of results obtained during clinical modifications as well as physiopathological modifications, including hormonal, biochemical and hematological measures, among others. Depending on the chronicity of the stimulus, it is either the orthosympathic nervous system which will play a role via catecholamines, or the corticotrope axis via glucocorticoids. Other hormones such as thyroid hormones or opioid ones are also responsible for pathophysiological modifications. Clinical and biological markers during stress are thus to be interpreted with caution; veterinarians ought to know how to discriminate them from affections.

KEYWORDS : stress, clinic, endocrine, nervous system, markers, dog, cat.