

Le stress : interaction animal-homme-environnement

Pierre Mormède

Le concept de stress doit être replacé dans le cadre plus général de l'adaptation de l'animal aux conditions fluctuantes de son milieu de vie. Dans ses *Leçons sur les phénomènes de la vie* (1878), Claude Bernard énonçait le principe selon lequel « *la fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre, indépendante* ». De nombreuses espèces animales, en particulier les oiseaux et les mammifères, ont la possibilité de maintenir dans des limites étroites les caractères physico-chimiques de leur milieu intérieur : température, concentrations en ions et en nutriments, etc., en dépit des variations parfois importantes de leur environnement. Cette stabilité relative du milieu intérieur a été nommée homéostasie par le physiologiste américain Cannon et définie par un certain nombre de constantes telles que la température, la pression osmotique, la pression artérielle et la glycémie. Le maintien de ces constantes est à la base de toute la physiologie des régulations dont les processus participent à l'adaptation de l'individu à son milieu. L'adaptation physiologique met en jeu des mécanismes spécifiques, neuroendocriniens et comportementaux, dépendant du système impliqué. C'est ainsi que la baisse de la concentration sanguine de glucose induira une sensation de faim et

un comportement de prise de nourriture, ainsi que la mobilisation des réserves énergétiques par les hormones de contre-régulation de la glycémie (glucagon, glucocorticoïdes, catécholamines, hormone de croissance), alors que la sécrétion d'insuline hypoglycémisante est réduite. On peut cependant observer, dans certains cas, une certaine non-spécificité des réponses d'adaptation. C'est ainsi que Cannon, qui a particulièrement étudié la participation du système nerveux sympathique aux mécanismes impliqués dans le maintien de l'homéostasie, a bien montré la spécificité des réponses sympatho-surréaliennes au stimulus qui en est à l'origine [1]. En revanche, lorsque l'intensité du stimulus augmente, la contrainte exercée sur les mécanismes homéostatiques devient excessive et des effets secondaires apparaissent, sans rapport immédiat avec le stimulus initial, mais qui traduisent une généralisation non spécifique de la réponse de l'organisme. Une telle mobilisation générale du système nerveux sympathique s'observe, par exemple, lors d'une stimulation importante de nature émotionnelle. « *Quand, par exemple, un chat est effrayé, les pupilles se dilatent, l'estomac et l'intestin sont inhibés, le cœur bat rapidement, les poils du dos et de la queue sont dressés - tous signes de décharge nerveuse des voies sympathiques* [1]. » La sécrétion médullo-surréaliennne d'adrénaline est également stimulée lorsque notre greffier est exposé à un chien qui aboie. Il s'ensuit une mobilisation énergétique qui prépare l'organisme à l'action, la lutte ou la fuite (*fight/flight reaction*), réponse connue sous le terme de réaction de défense.

Au département de Biochimie de l'Université McGill de Montréal, dans les années 30, Selye recherchait une nouvelle hormone dans l'ovaire. Quelle qu'elle ait été l'origine tissulaire des extraits impurs qu'il administrait à des rats (ovaire, rein, rate), il observait toujours, à l'autopsie, les mêmes modifications non spécifiques : augmentation de la taille des surrénales (glandes localisées au devant des reins), atrophie du thymus et des nodules lymphatiques, ulcérations gastroduodénales. Cette triade symptomatique était reproduite par l'administration de toxines ou l'exposition au froid. Elle n'était donc pas caractéristique d'un agent particulier mais constituait un syndrome non spécifique baptisé ultérieurement syndrome général d'adaptation ou syndrome biologique de stress. Selye a défini le stress comme « *la réponse non spécifique de l'organisme à toute demande qui lui est faite* », l'agent agresseur lui-même étant qualifié d'agent stressant (*stressor*) [2, 3]. Ce syndrome non spécifique résulte de la mobilisation du système nerveux autonome, mais surtout de la mise en jeu d'un système neuroendocrinien particulier, l'axe corticotrope, auquel appartiennent les glandes surrénales dont la partie corticale sécrète les hormones corticoïdes sous le contrôle de l'hypophyse et de l'hypothalamus. Dès lors, on a considéré comme stress tout ce qui provoque une activation de l'axe corticotrope, mesurée par l'élévation des concentrations plasmatiques d'hormones corticoïdes. Les travaux menés ultérieurement par Mason au Walter Reed Army Institute of Research à Washington ont démontré le rôle important des facteurs émotionnels

P. Mormède : Laboratoire de génétique du stress, Inra - Inserm - Université de Bordeaux II, BP 10, 33076 Bordeaux cedex, France.

Tirés à part : P. Mormède

dans la « non-spécificité » de l'activation de l'axe corticotrope induite par les stimulus de l'environnement. L'exemple le plus significatif est celui de la privation de nourriture. Dans les animaleries expérimentales, les singes vivent dans des cages individuelles et la distribution des repas est pour eux un événement important de la journée. Si, dans un groupe, quelques animaux sont privés de nourriture, ils manifestent vigoureusement leur désapprobation et les mesures biologiques sanguines et urinaires montrent que l'axe corticotrope est fortement activé. Mason et ses collaborateurs ont essayé de séparer les composantes psychiques et biologiques de la privation de nourriture. Les animaux expérimentaux ont été logés dans une animalerie indépendante et ils ont reçu des croquettes parfumées mais sans valeur nutritive pour limiter la frustration liée à la privation d'aliment et l'inconfort du ventre vide. Dans ces conditions, l'activation de l'axe corticotrope a été complètement gommée, la sécrétion d'adrénaline fortement activée, alors que la sécrétion de noradrénaline était réduite. Ces expériences démontreraient très clairement que l'axe corticotrope n'était pas activé par la privation nutritionnelle mais par l'impact psychique de la situation expérimentale. La « non-spécificité » de la réponse corticotrope dans un grand nombre de situations serait donc, en fait, le résultat d'un mécanisme psychoendocrinien [4, 5].

« Peut-être la seule réponse de l'organisme qui puisse être considérée comme également appropriée, au sens homéostatique, dans des conditions aussi diverses serait une réponse comportementale d'éveil émotionnel ou d'alerte préparatoire à la fuite, au combat ou tout autre effort intense qui puisse servir à éliminer le stimulus ou soustraire le sujet de sa présence. Si l'organisme perçoit la situation de "stress physique" suffisamment menaçante, alors les réponses psychoendocriniennes se produisent de façon plutôt universelle et se surimposent aux réponses endocriniennes au stimulus "physique" pur. Si cette interprétation est correcte, le concept de "stress" ne doit pas être regardé primitivement comme un concept physiologique mais plutôt comme un concept comportemental [4]. »

À partir de ces travaux, qui ont été largement développés par la suite, l'étude du stress a quitté le domaine de la physiologie pure pour rejoindre celui de la psychophysiologie. Les rapports entre les réponses biologiques de stress et les mécanismes psychiques et comportementaux

de l'adaptation ont été systématiquement analysés [6]. Entre le stimulus de l'environnement et la réponse de l'organisme s'est inséré un cerveau émotif et cognitif, capable d'évaluer la situation, les moyens disponibles pour s'en sortir et les chances de succès (*appraisal*). Ces recherches sont à la base des conceptions modernes du stress, qui prennent en compte la diversité des processus d'ajustement, avec ses aspects psychiques et biologiques, que les Anglo-Saxons regroupent sous le terme de *coping* [7]. Dans le cadre de cette conception psychophysiologique du stress, il s'est progressivement dégagé l'idée que la réponse adaptative n'est pas de nature réflexe mais le résultat d'une interaction individu-environnement qui dépend des caractéristiques propres du sujet, lequel présente certaines constantes réactionnelles ou stratégies adaptatives que l'on retrouve à travers la diversité des situations. La prise en compte de ces caractéristiques individuelles est à la base des modèles transactionnels qui permettent de comprendre l'émergence des pathologies de l'adaptation [8]. L'analyse de la structure de ce programme psychobiologique de réactivité et l'étude des mécanismes à l'origine de leur diversité inter-individuelle sont devenues un sujet d'étude à part entière qui prend un nouvel essor avec les techniques de la biologie moléculaire permettant d'étudier les bases moléculaires de la diversité d'origine génétique et les variations de son expression induites par l'interaction avec l'environnement, en particulier pendant le développement de l'individu. De ce rapide historique du concept de stress, nous retiendrons quelques notions importantes.

- L'interaction de l'individu avec son environnement et les mécanismes mis en jeu pour permettre à l'organisme de maintenir son intégrité et la stabilité de son milieu intérieur en dépit des incessantes fluctuations de son environnement sont des processus complexes. En première analyse, il est possible de distinguer des processus spécifiques, dont l'étude est l'objet de la physiologie des systèmes, et des processus non spécifiques, résultat d'une activation émotionnelle qui participe aux processus adaptatifs ou d'un embrasement des mécanismes de l'adaptation dans les situations d'activation extrême. Ce sont ces processus non spécifiques qui sont regroupés sous le terme de stress.

- Les réponses de stress mettent en jeu

de nombreux systèmes biologiques dont les plus importants sont l'axe corticotrope et le système nerveux autonome, lesquels sont également mis en jeu dans de nombreuses régulations spécifiques ; il sera donc nécessaire de débrouiller ces différents mécanismes dans une situation clinique donnée, ce qui n'est possible que par une bonne connaissance de la physiologie de ces systèmes.

- Il ne faut pas restreindre l'étude du stress à ses aspects biologiques, mais prendre en compte la perception de l'environnement par l'animal et les possibilités comportementales dont il dispose pour le contrôler. Puisque nous nous intéressons ici, en premier lieu, aux animaux domestiques, il est difficile de faire abstraction du rôle de l'homme dans cette interaction de l'animal avec son environnement.

Les mécanismes biologiques de l'adaptation

Pour l'étude des situations de stress aigu, les critères biologiques sont simples et bien connus : l'augmentation des glucocorticoïdes plasmatiques et de la glycémie, les variations du rythme cardiaque, de la numération et de la formule leucocytaire ont été largement utilisées et de nombreuses données sont disponibles chez les animaux domestiques. Cependant, dans la plupart des situations d'élevage, les problèmes d'adaptation sont chroniques et la plupart des critères précédents sont silencieux. Il faut alors se tourner vers des critères plus subtils qui résultent d'une bonne connaissance du fonctionnement des systèmes biologiques impliqués dans les réponses d'adaptation. C'est dans cette optique qu'est analysée ici la physiologie de l'axe corticotrope et du système nerveux autonome, pour pouvoir comprendre les tests fonctionnels qui permettent de mettre en évidence leurs variations à long terme.

L'axe corticotrope

Nous donnerons une large place à l'étude de ce système en raison de son importance historique et pratique. En effet, la conception du stress selon Selye, qui a donné à l'axe corticotrope un rôle central, a longtemps occupé une place

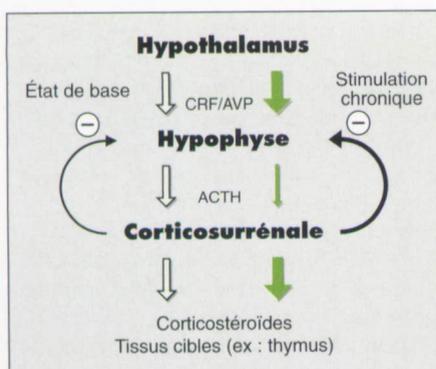


Figure 1. Représentation schématique du fonctionnement de l'axe corticotrope. Les neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus libèrent, dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire, des peptides (corticolibérine ou CRF, vasopressine ou AVP) qui stimulent la libération d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse dans la circulation générale. L'ACTH stimule au niveau de la partie corticale des glandes surrénales la synthèse et la libération de corticostéroïdes qui agiront sur les tissus cibles tels que le thymus ou le foie. Les corticostéroïdes exercent une rétroaction sur leur propre sécrétion, en particulier par action inhibitrice de la synthèse et de la libération de l'ACTH et du CRF. En cas de stimulation chronique de l'axe corticotrope (partie gauche de la figure), il s'installe une balance différente de ces trois niveaux fonctionnels de l'axe corticotrope. La corticosurrénale devient hyperréactive à l'ACTH, alors que l'hypophyse est hyporéactive au CRF du fait du renforcement du rétrocontrôle par les corticostéroïdes.

Figure 1. Flow diagram of the corticotrophic axis. The neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus release peptides into the hypothalamo-hypophysal portal blood. The peptides (corticotropin releasing factor or CRF and vasopressin or AVP) stimulate the pituitary to release adrenocorticotrophic hormone (ACTH) into the general circulation. At the adrenal cortex, ACTH stimulates the synthesis and release of corticosteroids which act on target tissues such as thymus and liver. The corticoids have a feedback effect on their own secretion, inhibiting synthesis and release of ACTH and CRF. In the event of chronic stimulation of the corticotrophic axis (left-hand side of the figure), a different equilibrium of the corticotrophic axis' three functional levels sets in. The adrenal cortex becomes hyperreactive to ACTH, and the pituitary hyporeactive to CRF, due to increased corticosteroid feedback.

prépondérante dans l'approche physiologique des interactions de l'animal avec son environnement. En plus, la facilité relative de l'investigation clinique de ce système a renforcé sa position dominante. Cependant, il faut garder à l'esprit que l'assimilation entre activation de l'axe corticotrope et stress est abusive, car de nombreuses situations physiologiques s'accompagnent d'une sécrétion de glucocorticoïdes en dehors de tout état de stress, tandis que d'autres systèmes neu-

roendocriniens jouent un rôle majeur dans l'adaptation de l'organisme aux situations de stress. Leur méconnaissance, en particulier dans les espèces domestiques, ou la difficulté de leur étude a biaisé la perception de leur importance.

Organisation fonctionnelle

Le système hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien, ou axe corticotrope, suit l'organisation typique des grands systèmes neuroendocriniens (figure 1) [9]. Une glande endocrine périphérique, le cortex surrénalien, sécrète les hormones corticostéroïdes responsables de la plupart des effets physiologiques de l'activation du système ; elle est placée sous le contrôle d'une hormone hypophysaire, la corticotropine, ou ACTH, (*adrenocorticotropin hormone*), elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus dont l'activité est régulée par les centres nerveux supérieurs. En retour, les corticostéroïdes modulent l'activité du système par divers mécanismes de rétrocontrôle.

C'est Harris, dans les années 40, qui a suggéré que la sécrétion d'ACTH était sous le contrôle de l'hypothalamus par l'intermédiaire de la corticolibérine (ou CRF, abréviation de *corticotropin-releasing factor*). La présence d'une telle substance dans les extraits hypothalamiques a été confirmée dès 1955 par Guillemin et Schally qui ont reçu, en 1977, le prix Nobel de Physiologie et Médecine pour la découverte de différents facteurs hypothalamiques de contrôle des sécrétions antéhypophysaires (thyrolibérine, lullibérine et somatostatine). Il a cependant fallu attendre 1981 pour que la structure de la corticolibérine, isolée de l'hypothalamus de mouton, soit enfin élucidée. C'est un peptide de 41 acides aminés qui stimule de façon puissante la sécrétion d'ACTH par des cellules spécialisées de l'hypophyse antérieure, les cellules corticotropes, en interaction avec d'autres facteurs d'origine hypothalamique (vasopressine, ocytocine, angiotensine II) ou périphérique (catécholamines).

L'obtention d'anticorps spécifiques contre le CRF synthétique a permis de localiser, par immunohistochimie, les cellules responsables de sa synthèse. Ce sont des neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qui projettent leurs axones vers la zone externe de l'éminence médiane. Les terminaisons axonales viennent en contact avec les capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire et y

déversent leur produit de neurosécrétion. La corticolibérine est ainsi apportée directement à l'hypophyse. Cet ingénieux système est rendu nécessaire par la discontinuité entre l'hypothalamus, structure nerveuse, et l'hypophyse antérieure, structure glandulaire, qui vient s'apposer à l'éminence médiane au cours du développement.

L'ACTH est un peptide de 39 acides aminés dont les 24 premiers (partie aminoterminal) sont identiques chez toutes les espèces. C'est cette partie de la molécule, nécessaire et suffisante pour son activité biologique, qui est utilisée en clinique à des fins diagnostiques ou thérapeutiques (tétracosactide ou Synacthène®, ND). L'ACTH est synthétisée dans les cellules corticotropes sous forme d'un précurseur de plus de 250 acides aminés. Il subit ensuite une maturation par des enzymes protéolytiques qui découpent la protéine-mère en un certain nombre de peptides. Le principe de la synthèse des hormones polypeptidiques, sous forme d'un précurseur de grosse taille qui subit ensuite une maturation enzymatique, est très général ; il avait déjà été mis en évidence une première fois pour l'insuline. L'originalité du précurseur de l'ACTH est de donner naissance, par clivage protéolytique, à plusieurs autres peptides qui ont des activités biologiques différentes : la bêta-endorphine, peptide à activité opioïde, et les hormones mélanotropes qui stimulent la mélanogenèse chez les batraciens et dont le rôle chez les vertébrés supérieurs n'est pas totalement élucidé. Pour rendre compte de cette diversité, le précurseur multifonctionnel a été appelé proopiomélanocortine (ou POMC).

Les glucocorticoïdes sont des hormones dérivées du cholestérol, de structure stéroïdienne typique et synthétisées par la partie corticale des glandes surrénales. D'autres cellules de la glande corticosurrénale élaborent aussi les hormones minéralocorticoïdes (aldostérone) mises en jeu dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes, ainsi que certaines hormones à activité androgène, qui ne prennent d'importance réelle que dans les cas pathologiques. Les deux hormones glucocorticoïdes principales, cortisol et corticostérone, sont très inégalement représentées selon les espèces animales et circulent dans le plasma à des concentrations très variables. Le cortisol est l'hormone principale chez l'homme, les bovins et les ovins, le chien, le porc, alors que la corticostérone domine chez

Summary

Stress: animal-man-environment interaction

P. Mormède

The term "stress" covers a number of non specific psychobiological mechanisms initiated by emotional activation or resulting from the overstimulation of adaptive mechanisms. It involves both neuroendocrine mechanisms and behavioural adjustments. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system (CRF-ACTH-glucocorticoids) and the autonomic nervous system (mostly its sympathetic branch) allows the metabolic and cardiovascular adjustments necessary to cope with the situation. Measuring hormonal changes in the blood or saliva and their functional consequences (blood glucose and free fatty acids, heart rate, blood pressure, and leucocyte counts) allows responses to acute challenges to be evaluated. To investigate the biological changes resulting from chronic stress situations – generally detected by pathological changes such as behavioural disturbances (stereotypics and cannibalism) or non specific disease (diarrhoea, agalactia and respiratory diseases), more research on farm animals is necessary.

Farm animals face many stress factors. They may be due to the physical environment, other animals or direct contact with humans. Most breeding systems are not designed with animals' well-being in mind, and economic considerations lead to barren environments. Management practices such as food restriction and lack of roughage are probably at the root of oral-stereotyped behaviour. On top of this, actual breeding equipment is often very far below optimum zootechnical standards, with poor quality ambient air, water shortage and other problems the animals have no control over. Emotional behaviour in general, social behaviour and animal-human relations vary widely between breeds and individuals. Behaviour includes a major genetic factor and this is further modulated by environmental influences during development, and by earlier experience. Domestication has selected animals able to live under modern breeding conditions and accept human contact. However, the lack of stimulation under usual breeding conditions and the limited contact with humans increases the animal's emotional response to environmental challenges.

Most handling stress takes place during sensitive transition periods from one breeding to another, or during the pre-slaughter period, when many stress factors accumulate: handling, transportation, mixing animals from different sources, and the possible change of breeder, breeding system and food. They result in numerous adverse effects, which are expensive and cause the animal intense suffering. Technical research leading to the design of low-stress equipment and the teaching of good handling practice would be useful for the development of gentle animal handling.

Whatever, it is perhaps time we realise that farm animals are sensitive and emotional creatures. For better breeding systems reconciling economic considerations and animal well-being, research on animal stress and welfare must be intensified.

Cahiers Agricultures 1995 ; 4 : 275-86.

les volailles, le lapin et les rongeurs de laboratoire. La différence de structure entre ces deux hormones est minime et leur activité biologique est identique, mais il faudra en tenir compte pour mettre en œuvre un dosage adapté à l'espèce envisagée. Hormones liposolubles, les glucocorticoïdes circulant dans le plasma sont en grande partie liés à des protéines de transport, la transcortine et l'albumine.

L'action des corticostéroïdes s'exerce au niveau de l'expression génétique, dans le noyau des cellules, par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires. Les stéroïdes sont capables de traverser la membrane plasmique et se fixent à leur récepteur cytoplasmique qui devient activé. Le complexe hormone-récepteur est alors transféré au niveau du noyau de la cellule et se fixe sur l'ADN génomique au niveau de sites spécifiques de régulation de certains gènes dont l'expression est ainsi augmentée, comme c'est le cas pour le gène de l'hormone de croissance, ou diminuée pour d'autres gènes. Les actions des glucocorticoïdes sont très nombreuses et nous ne retiendrons ici que les plus importantes pour notre sujet : action néoglucogénétique, modification des lymphocytes circulants et action sur le système nerveux central.

Les glucocorticoïdes augmentent la production de glucose à partir de substrats non glucidiques et, en particulier, à partir des protéines. Cette action est bénéfique à court terme, pour augmenter l'énergie disponible, mais elle est coûteuse à long terme, puisque cet apport énergétique se fait aux dépens des protéines de structure. Cette action de néoglucogénèse, associée à la réduction du transport membranaire du glucose (action anti-insuline), provoque une hyperglycémie, potentialisée par les catécholamines et le glucagon. La glycémie peut donc être utilisée comme indice d'activation de l'axe corticotrope ou d'activité des glucocorticoïdes ; elle est d'ailleurs soumise à un cycle nyctéméral qui suit celui des glucocorticoïdes. C'est aussi un indice intéressant de stress, qui intègre la mise en jeu de différents systèmes endocriniens.

Les actions des glucocorticoïdes sur le système immunitaire sont complexes. Leurs effets anti-inflammatoires sont très puissants et largement utilisés en thérapeutique. Il faut noter ici l'effet important qu'ils exercent sur les différentes populations lymphocytaires et sur la recirculation des lymphocytes. Il en

résulte une leucocytose avec neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie. Ces variations de la numération et de la formule leucocytaires ont été longtemps utilisées comme indice de stress ou pour mesurer l'action des glucocorticoïdes.

Ceux-ci sont des hormones liposolubles capables de franchir toutes les membranes biologiques, dont la barrière hématoencéphalique qui sépare le cerveau de la circulation générale. Les récepteurs aux glucocorticoïdes sont très largement distribués dans le cerveau et sont le support de leurs nombreuses actions sur le système nerveux central : neurochimiques, comportementales, en particulier sur les comportements émotionnels, et rétroaction sur l'activité de l'axe corticotrope. Le facteur principal d'inhibition est en effet représenté par les corticostéroïdes eux-mêmes, qui agissent à différents niveaux. Toutes les formations constitutives de l'axe corticotrope (noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, hypophyse antérieure) ainsi que les structures centrales mises en jeu dans sa régulation, comme le système limbique, contiennent des récepteurs aux corticostéroïdes susceptibles de moduler leur activité. À cette multiplicité des sites d'action s'ajoute une diversité des mécanismes du rétrocontrôle qui peuvent s'exercer au niveau des processus sécrétoires, mais aussi sur les mécanismes de synthèse des hormones (CRF, vasopressine et ACTH principalement). Cette action antagoniste des corticostéroïdes sur l'activité de l'axe corticotrope est mise à profit dans l'épreuve diagnostique la plus populaire, le test de freinage à la dexaméthasone.

Ainsi que toutes les autres sécrétions neuroendocriniennes, l'axe corticotrope est sous le contrôle des centres nerveux supérieurs. Un grand nombre d'afférences convergent vers le noyau paraventriculaire, origine des neurones à corticolibérine, qui l'informent directement de l'état physique et « moral » de l'organisme. Les capteurs situés dans l'organe sous-fornical testent en permanence l'équilibre physico-chimique du sang ; les neurones en provenance des centres bulbaires véhiculent les informations sur le fonctionnement du système cardiovasculaire ; les centres hypothalamiques responsables de l'équilibre énergétique de l'organisme, en particulier le noyau ventromédian, tiennent le noyau paraventriculaire sous contrôle inhibiteur ; finalement le système limbique, ou « cerveau des émotions », informe le noyau para-

ventriculaire du « moral des troupes ». Cette multiplicité des afférences explique l'extrême sensibilité du système à toute modification de l'environnement interne et externe.

Facteurs de variation de l'activité de l'axe corticotrope

Pour pouvoir interpréter de façon pertinente les résultats des investigations de l'axe corticotrope réalisées pour mettre en évidence un état de stress, il est important de bien en connaître les variations physiologiques.

Comme la plupart des autres systèmes neuroendocriniens, l'axe corticotrope fonctionne de façon cyclique. Le rythme principal est nyctéméral et se caractérise par un maximum d'activité sécrétoire qui précède la période d'activité comportementale, c'est-à-dire en fin de période nocturne et début de la journée chez l'homme et la plupart des espèces domestiques. Chez les espèces nocturnes comme les animaux de laboratoire, le cycle est inversé. Il est endogène puisqu'il persiste lorsque les animaux sont maintenus en obscurité permanente ; la période spontanée est alors légèrement différente de 24 heures. Le rythme est normalement entraîné par la succession des jours et des nuits qui lui confère sa régularité nyctémérale, mais il peut être également entraîné par d'autres stimulations de l'environnement, en particulier la distribution de nourriture et de boisson. En pratique, cycle d'éclaircissement et cycle d'alimentation sont le plus souvent concordants, mais si la distribution de nourriture est décalée, on peut observer un pic d'activité préprandial. À ce cycle se surajoute une pulsativité infra-dienne avec une période d'environ 100 minutes. Cette extrême variabilité fait de l'axe corticotrope un objet de choix pour l'étude des cycles mais complique singulièrement la tâche du neuroendocrinologue ou du clinicien.

De nombreux autres facteurs physiologiques ou environnementaux modifient l'activité de l'axe corticotrope. C'est ainsi que, en dehors de son activité de synchronisation évoquée ci-dessus, la prise de nourriture s'accompagne d'un pic de sécrétion des glucocorticoïdes. Chez les volailles, le cycle peut être perturbé par l'oviposition et l'ovulation. La corticostérone plasmatique augmente progressivement avant l'oviposition et revient ensuite rapidement aux valeurs de base. Chez les mammifères, des variations impor-

tantes peuvent aussi s'observer au cours de la gestation. La concentration plasmatique des glucocorticoïdes augmente progressivement chez le fœtus en fin de gestation et revient progressivement après la naissance aux valeurs mesurées chez l'adulte.

Divers facteurs génétiques influencent également le fonctionnement de l'axe corticotrope. Le sexe est un facteur à prendre en compte, mais son influence est très variable selon les espèces. De très larges variations ont été décrites selon les races ou même les souches, que ce soit dans l'activité de base de l'axe corticotrope ou dans la réponse aux stimulations. Une grande partie de cette variabilité est d'origine génétique puisqu'il est possible de réaliser une sélection divergente sur la base de la réponse surrénalienne à un stress ou à une injection d'ACTH. Ces facteurs d'origine génétique pourront ensuite être modulés par l'influence de l'environnement, en particulier pendant la gestation et le développement postnatal, périodes pendant lesquelles l'environnement pourra modifier de façon permanente l'activité de l'axe corticotrope. Ces influences sont bien démontrées chez les animaux de laboratoire mais sont encore largement inconnues chez les espèces domestiques.

Évaluation de l'activité de l'axe corticotrope

• Dosage des glucocorticoïdes et de l'ACTH

Le dosage des glucocorticoïdes plasmatiques se réalise essentiellement par les techniques radio-immunologiques mettant en œuvre des anticorps polyclonaux spécifiques, produits le plus souvent chez le lapin, ou des anticorps monoclonaux. Pour les glucocorticoïdes, il faudra choisir l'anticorps selon la nature des glucocorticoïdes endogènes. Pour le dosage de l'ACTH, les anticorps sont produits contre l'ACTH(1-24) et reconnaissent donc la partie aminoterminal commune à toutes les espèces. La même technique peut ainsi être mise en œuvre pour toutes les espèces.

• Évaluation de la réponse aiguë de stress

La réponse de l'axe corticotrope à une stimulation aiguë est principalement basée sur les variations des concentrations hormonales dans le sang ou du cortisol dans la salive (corticosalivale). Il est bien sûr important de s'assurer que le

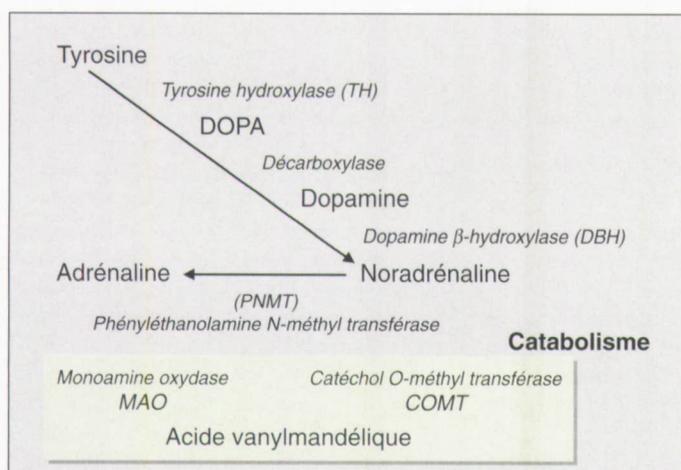


Figure 2. Synthèse et catabolisme des catécholamines. Adrénaline et noradrénaline sont synthétisées à partir de la tyrosine. La première étape d'hydroxylation est limitative de l'ensemble de la chaîne de synthèse (tyrosine hydroxylase). La méthylation de la noradrénaline (par la PNMT) n'est possible que dans la médullosurrénale et certaines cellules du système nerveux central. Le catabolisme des catécholamines par oxydation et O-méthylation aboutit à l'acide vanylmandélique, éliminé essentiellement par l'urine.

Figure 2. Synthesis and catabolism of catecholamines. Adrenaline and noradrenaline are synthesised from tyrosine. The first stage of hydroxylation limits the entire synthesis pathway (tyrosine hydroxylase). Noradrenaline can only be methylated (by PNMT) in the adrenal medulla and certain cells of the CNS. Catabolism of catecholamines by oxidation and O-methylation results in vanilylmandelic acid, eliminated mainly in the urine.

prélèvement lui-même ne perturbe pas le phénomène analysé. Dans la plupart des situations expérimentales chez les animaux, la collection sanguine ne peut se réaliser sans une contention sévère, susceptible par elle-même de stimuler fortement l'axe corticotrope. Une possibilité fréquemment utilisée consiste à disposer d'un cathéter intraveineux implanté plusieurs jours avant l'expérience. Il est important de noter que la concentration plasmatique de l'ACTH et des glucocorticoïdes n'évolue pas de la même façon avec l'intensité du stress. Aux faibles niveaux de stimulation, les variations de l'ACTH plasmatique sont discrètes et le plus souvent indétectables, alors que les glucocorticoïdes sont déjà fortement augmentés. Cette dissociation montre l'extrême sensibilité de la glande surrénale à des modifications même minimes des concentrations circulantes d'ACTH. En contrepartie, la sécrétion de corticostéroïdes plafonne très rapidement alors que la sécrétion d'ACTH continue à augmenter sous l'effet de stimulations d'intensité croissante. En conséquence, les corticostéroïdes sont l'indice le plus sensible d'une activation de l'axe corticotrope mais, à partir d'un certain seuil, seul l'ACTH permettra de distinguer des stimulations d'intensité différente.

Le dosage des corticostéroïdes dans la salive est une pratique qui se développe pour mesurer l'activité de l'axe corticotrope non seulement chez l'homme, mais aussi chez les animaux domestiques tels que le porc. C'est en effet un fluide physiologique qui peut être recueilli de façon très simple et atraumatique avec un morceau de coton qui sera ensuite centrifugé. Les concentrations de cortisol dans la salive sont directement proportionnelles à celles du cortisol plasmatique libre, puisque la salive est dépourvue de protéines de transport. Le rapport cortisol salivaire/cortisol plasmatique libre est d'environ 0,065. Il est donc indispensable de disposer d'une technique de dosage d'une grande sensibilité.

• **Mise en évidence du stress chronique**
Les variations des concentrations hormonales circulantes deviennent très discrètes lorsque la stimulation de l'axe corticotrope est durable. Elles sont le plus souvent indétectables au niveau individuel, eu égard aux importantes variations spontanées de la cortisolémie et des variations aiguës qui peuvent se superposer en raison des manipulations de l'animal ou des perturbations de l'environnement. On ne pourra, le plus souvent, mettre en évidence ces faibles variations que sur des

moyennes de populations ou par la mesure des concentrations des glucocorticoïdes ou de leurs métabolites dans l'urine. Cependant, l'activation soutenue de l'axe corticotrope se traduit par des modifications structurelles et fonctionnelles que l'on mettra en évidence par des tests de freinage ou de stimulation. Le test de freinage à la dexaméthasone met à profit la rétroaction des glucocorticoïdes sur l'activité de l'axe corticotrope. La dexaméthasone est un puissant glucocorticoïde de synthèse, particulièrement actif sur la synthèse et la libération de l'ACTH au niveau hypophysaire. Le test se pratique le plus souvent en administrant le stéroïde avant le pic d'activité nocturne de l'axe corticotrope, à une dose bien choisie pour ne pas entraîner une inhibition totale. Une prise de sang est réalisée le lendemain matin et les concentrations plasmatiques sont comparées à celles mesurées la veille à la même heure dans des conditions de base. Chez un individu normal, les concentrations plasmatiques de corticostéroïdes mesurées le matin sont diminuées par l'administration de dexaméthasone. Lorsque l'axe corticotrope est hyperactif, on observe un « échappement à la dexaméthasone », avec des concentrations plus ou moins normales de glucocorticoïdes et d'ACTH, qui témoigne qu'il est d'autant plus difficile de freiner l'axe corticotrope que son activité augmente. L'ACTH exerce sur la surrénale une action trophique qui se manifeste par une augmentation de la taille de la glande et de sa réponse à l'ACTH. Par ailleurs, la sécrétion accrue de glucocorticoïdes, qui existe même si elle n'est pas directement détectable au niveau des concentrations hormonales circulantes, se traduit au niveau d'un organe cible, le thymus, par une diminution de taille qui reflète l'action catabolique de l'hormone. Nous avons ici deux des trois signes cardinaux du stress selon Selye : l'hypertrophie surrénalienne et l'atrophie thymique qui restent, chez l'animal de laboratoire, deux indices intéressants de l'activation chronique de l'axe corticotrope. La réactivité de la glande surrénale est mesurée directement dans le test de stimulation à l'ACTH. C'est le Synacthène®, (ACTH 1-24) qui est le plus souvent utilisé, et l'on suit la cinétique des concentrations plasmatiques de corticostéroïdes ou leurs effets biologiques (hyperglycémie, leucocytose, éosinopénie). Ce test montre

qu'il existe, de façon spontanée, une très grande variabilité inter-individuelle de la réactivité de la glande surrénale. On pourra aussi mettre en évidence, par le test à l'ACTH, une activation soutenue de l'axe corticotrope telle qu'on peut l'observer dans une situation de stress chronique.

Le test de stimulation à la corticolibérine (test au CRF) permet d'évaluer simultanément la réactivité des deux étages, hypophysaire et corticosurrénalien, de l'axe corticotrope. On pourra associer corticolibérine et vasopressine pour obtenir une stimulation plus complète de l'hypophyse. Ce test a remplacé d'autres tests de stimulation comme l'administration d'insuline. On suit la cinétique des concentrations plasmatiques d'ACTH et de corticostéroïdes. Dans le cas de stress chronique, la sécrétion accrue de corticostéroïdes renforce le rétrocontrôle de l'hypophyse, ce qui se traduit par une diminution de la libération d'ACTH par une même dose de corticolibérine. La réponse de la glande surrénale sera très variable mais le plus souvent dans les limites de la normale car l'augmentation de la réactivité de la surrénale compense la diminution de la réponse hypophysaire (*figure 1*).

Système nerveux autonome

Organisation fonctionnelle

La plupart des réponses organiques observées à l'occasion d'un stress important (variations du rythme cardiaque et de la pression artérielle, piloérection, hyperglycémie, augmentation des acides gras libres plasmatiques...) témoignent de la mise en jeu du système nerveux sympathique (ou orthosympathique), qui se traduit par une libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses (dont une fraction passe dans le sang) et des hormones sécrétées par la partie médullaire de la glande surrénale (adrénaline et noradrénaline). Ces deux parties du système sympathique (fibres nerveuses et cellules chromaffines médullaires) sont des neurones postganglionnaires catécholaminergiques contrôlés par des neurones préganglionnaires cholinergiques dont le corps cellulaire est localisé dans la moelle. Ceux-ci sont eux-mêmes sous le contrôle des centres nerveux supérieurs. La *figure 2* schématise les principales étapes du

métabolisme des catécholamines qu'il est nécessaire d'avoir à l'esprit pour comprendre la signification des différents indices utilisés pour évaluer le fonctionnement du système sympathique. Les catécholamines sont synthétisées dans les tissus compétents à partir de la tyrosine, acide aminé provenant de l'alimentation ou de l'hydroxylation de son précurseur métabolique, la phénylalanine. La dopamine est à la fois un intermédiaire métabolique de la synthèse de la noradrénaline et de l'adrénaline et un produit terminal dans certaines parties du système nerveux végétatif périphérique (dont le rôle est encore mal précisé) et, surtout, dans de grandes voies nerveuses du système nerveux central. En périphérie, l'adrénaline n'est présente en quantité notable que dans la surrénale car la synthèse de l'enzyme responsable de son élaboration à partir de la noradrénaline (la phényléthanolamine-N-méthyl transférase ou PNMT) n'est possible qu'en présence de très fortes concentrations de glucocorticoïdes. L'adrénaline est aussi un neurotransmetteur du système nerveux central. Adrénaline et noradrénaline sont catabolisées par oxydation et méthylation pour donner, essentiellement, les méthanéphrines (métabolites méthoxylés) et l'acide vanilymandélique (métabolite terminal). Ces catabolites sont éliminés dans l'urine, ainsi que les amines non métabolisées ou sulfatées.

L'action des catécholamines s'exerce sur tous les tissus soit par l'innervation sympathique qu'ils reçoivent, soit par l'adrénaline libérée par la médullasurrénale dans le courant sanguin et agissant à distance comme hormone. Nous retiendrons seulement quelques effets biologiques qui semblent jouer un rôle majeur dans la réponse au stress. Les actions sur le système cardiovasculaire sont très importantes : augmentation de la fréquence et de la force des contractions cardiaques, ainsi que de la pression artérielle avec redistribution du sang vers les muscles et le cerveau. Les actions métaboliques sont aussi considérables et concourent à l'élévation des métabolites énergétiques (hyperglycémie et augmentation des acides gras libres plasmatiques) par mobilisation des formes de stockage (glycogène musculaire et hépatique, triglycérides des tissus adipeux). La disponibilité en oxygène croît aussi par action combinée sur la fréquence respiratoire, la profondeur des mouvements inspiratoires et la concentration des érythrocytes circulants par contrac-

tion splénique. Il en résulte une augmentation de l'énergie disponible au niveau du cerveau et du muscle, organes les plus importants dans la réponse comportementale au stress.

Évaluation de l'activation du système sympathique

• Évaluation de la réponse aiguë

L'activation rapide du système sympathique peut s'évaluer par les variations des concentrations circulantes de catécholamines ou par ses conséquences fonctionnelles. Le dosage des catécholamines circulantes, qui donne un reflet direct de leur libération, est resté difficile jusqu'à une date récente. La technique de chromatographie liquide à haute pression et détection électrochimique est maintenant la méthode classique de dosage des catécholamines et de leurs métabolites dans les tissus, le plasma et l'urine.

Les variations spontanées des catécholamines plasmatiques sont rapides et importantes. Le cycle nyctéméral est plus ou moins marqué et les valeurs les plus faibles sont observées en période de repos. On observe des variations des concentrations de catécholamines plasmatiques selon les souches et les races. Nous avons ainsi trouvé des variations de 1 à 4 chez différentes races de porcs chinois et européens [10]. De telles variations ont déjà été observées chez le rat de laboratoire, tant au niveau des taux de base que de la réponse au stress. Ces différences ont pu être mises en rapport avec la réactivité comportementale mais leur signification biologique, et éventuellement pathologique, reste à établir. Les facteurs de développement sont également à prendre en compte en période périnatale.

La concentration plasmatique des catécholamines, adrénaline et noradrénaline essentiellement, est excessivement sensible à la moindre stimulation ; les variations des catécholamines plasmatiques sont très rapides, témoins d'un mécanisme de libération de nature nerveuse paucisynaptique qui atteint sa pleine activité en quelques secondes, et d'une demi-vie plasmatique très brève, inférieure à la minute. On comprend donc que l'étude des variations des concentrations plasmatiques de catécholamines au cours du stress impose des contraintes expérimentales importantes qui limitent les possibilités d'étude chez l'animal domestique dans les conditions de la

pratique. Il est en effet indispensable de travailler sur des animaux porteurs d'un cathéter intravasculaire à demeure et de pouvoir effectuer les prises de sang sans perturber l'animal.

Dans le cas d'une stimulation de nature émotionnelle telle que décrite ci-dessus, adrénaline et noradrénaline sont toutes deux libérées, bien que l'augmentation de l'adrénaline soit la plus importante. En revanche, d'autres stimulations utilisées pour l'étude de la réactivité du système sympathique peuvent induire une réponse spécifique de la noradrénaline, lors de l'exposition au froid par exemple, ou de l'adrénaline face à l'hypoglycémie insulinaire. Ces réponses sont liées à la mise en jeu de mécanismes régulateurs spécifiques : vasoconstriction périphérique vis-à-vis du froid, glycogénolyse vis-à-vis de l'hypoglycémie. Ces dissociations montrent bien la différence qui existe entre les réponses de stress *stricto sensu*, non spécifiques car résultant d'une activation émotionnelle généralisée, et les réponses physiologiques spécifiques qui découlent d'une activation limitée à une partie du système différente selon le stimulus activateur.

Technique de dosage délicate, mise en œuvre expérimentale contraignante et variations rapides limitent l'utilisation des concentrations circulantes des catécholamines pour évaluer l'activation du système sympathique. On a plus souvent recours à la mesure des effets induits par les catécholamines au niveau de leurs organes effecteurs : augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, élévation de la concentration plasmatique du glucose et des acides gras libres. Il faut cependant garder à l'esprit que ces paramètres sont également sensibles à d'autres facteurs. C'est ainsi qu'il existe une corrélation très forte entre la fréquence cardiaque et l'activité locomotrice, cette dernière n'étant pas nécessairement en rapport avec l'état de stress.

• Mise en évidence d'une activation chronique

Les catabolites des catécholamines (essentiellement les dérivés sulfatés, méthoxylés ou méthanéphrines et le métabolite terminal, l'acide vanilylmandélique) sont éliminés par l'urine et leur dosage (ainsi que celui des catécholamines non transformées) est utilisé en clinique humaine pour mettre en évidence une hyperactivité du système catécholaminergique périphérique, notamment la présence de tumeurs sécrétrices de la médullosurrénale, ou phéochromocytomes.

Quelques données expérimentales sont disponibles chez l'animal domestique, mais cette approche a encore été peu utilisée.

L'activation intense du système sympathique s'accompagne d'une augmentation de l'activité des enzymes de synthèse dans la glande médullosurrénale et les ganglions sympathiques (figure 2). Parmi les divers mécanismes mis en jeu, il y a une augmentation de la synthèse de protéines enzymatiques. Les variations sont donc progressives mais durables. La mesure de l'activité des enzymes de synthèse dans les tissus sympathiques permet donc de mettre en évidence l'existence d'un stress répété ou chronique. En pratique cependant, ce critère est assez peu sensible et ne répond qu'à des stimulations de forte intensité. Il a été essentiellement utilisé chez les animaux de laboratoire et les données disponibles chez les animaux domestiques sont peu nombreuses. Les travaux de Stanton *et al.* chez le porc en sont un des rares exemples. Ces auteurs ont montré, par exemple, que le sevrage précoce du porcelet à 3 semaines s'accompagnait d'une forte induction des différentes enzymes de la chaîne de synthèse des catécholamines [11]. On peut aussi citer les techniques utilisées chez les animaux de laboratoire pour évaluer l'activité du système catécholaminergique, telles que la mesure de la décroissance des catécholamines tissulaires après blocage de leur synthèse par l' α -méthyl paratyrosine ou les techniques de dilution isotopique. Ces approches sont difficiles chez les grandes espèces mais pourraient être utilisées chez les volailles ou le lapin par exemple.

La revue des connaissances sur les réponses sympathiques au stress chez les animaux domestiques laisse donc apparaître de nombreuses zones d'ombre. Une investigation plus poussée de ce système sera nécessaire pour valider ces paramètres comme indicateurs de l'état de stress et pour comprendre la participation du système sympathique dans la genèse des troubles liés au stress.

L'évaluation des ruptures d'adaptation

Il est possible d'utiliser comme indices de stress des critères physiopathologiques ou comportementaux qui témoignent des conséquences générales de l'adaptation ou qui signalent des ruptures de

l'adaptation. C'est ainsi que les variations du poids corporel ou de l'efficacité alimentaire sont des indices très sensibles qu'il ne faut pas négliger en dépit de leur non-spécificité. Lésions cutanées dues au système d'attache ou au frottement des membres sur un sol abrasif, blessures infligées par l'environnement physique ou social sont des signes évidents de souffrance.

Certaines mesures peuvent marquer des ruptures très spécifiques de l'adaptation. Par exemple, la créatine kinase est une enzyme présente dans les muscles et qui catalyse la phosphorylation réversible de créatine par le complexe Mg^{2+} -ATP, réaction mise en jeu dans les échanges énergétiques musculaires. Cette enzyme peut être détectée dans le plasma et augmente modérément au cours de l'exercice physique. Dans certaines situations, ces variations peuvent être considérables, comme au cours du stress aigu du porc, syndrome résultant d'un trouble d'origine génétique qui affecte les mouvements du calcium intracellulaire dans le muscle et qui peut être déclenché par toute stimulation excessive. De telles élévations peuvent aussi être mises en évidence chez des jeunes bovins lors de la transhumance printanière dans les alpages, et témoignent d'une sensibilité particulière aux myopathies. De nombreuses autres enzymes tissulaires, couramment mesurées en clinique médicale, peuvent aussi être utilisées pour révéler des lésions tissulaires (transaminases, phosphatases).

Les ouvrages de pathologie nous apprennent que le stress peut jouer un rôle étiologique dans un très grand nombre (toutes ?) de maladies, en tant que facteur favorisant ou déclenchant des affections latentes. Cependant, certaines pathologies sont considérées, de façon plus spécifique, comme des « maladies de l'adaptation » en raison du poids important des variables environnementales dans leur étiologie, et du fait de leur apparition au moment des périodes de transition. Ainsi, grâce à des enquêtes épidémiologiques à grande échelle, Madec, Cariolet et Tillon [12] ont pu mettre en évidence les facteurs de risque du syndrome mammité, métrite, agalactie de la truie, tous liés aux conditions d'ambiance (température, présence de paille) et aux modifications brutales de l'environnement de la truie en phase *ante partum* (transfert tardif en maternité, changement de type de contention, d'alimentation, d'abreuvement, de sol). Des enquêtes de même nature ont mon-

tré l'importance des facteurs d'environnement dans l'apparition des troubles digestifs chez le jeune porcelet après le sevrage. Ces études montrent clairement que, pour détecter l'origine des pathologies du stress, il ne faut pas s'arrêter à un seul élément, tel que le type de logement des truies, mais qu'il faut faire porter le diagnostic sur l'ensemble des conditions d'élevage [13].

De nombreux travaux ont été consacrés aux conséquences du stress sur le système immunitaire, en raison de l'importance de ce système de défense dans la genèse des pathologies infectieuses et inflammatoires, et du fait de la sensibilité des différentes fonctions immunitaires aux hormones et transmetteurs impliqués dans la réponse au stress. Il a été démontré, en particulier, le rôle modulateur des états psychiques sur le fonctionnement du système immunitaire. Plus récemment, il est aussi apparu que les médiateurs du système immunitaire étaient capables d'agir sur le cerveau et sur les glandes endocrines. Cette boucle d'interaction et ses mécanismes intermédiaires sont l'objet de la psychoneuro-immunologie, domaine d'étude en pleine évolution dont les applications à l'animal domestique en sont encore à leurs balbutiements. Cependant, la situation est très complexe et on manque encore d'un schéma logique et clair qui relierait les stimulations de l'environnement à la genèse des pathologies infectieuses. Les lecteurs sont renvoyés aux revues de synthèse spécialisées [8, 14, 15].

Il faut réserver une mention particulière aux troubles du comportement car ils ont une place importante dans l'évaluation globale des systèmes d'élevage et du bien-être des animaux. Assurant les relations de l'organisme avec son milieu, le comportement exprime le degré supérieur d'intégration des phénomènes biologiques au niveau de l'individu, dont l'étude est l'objet d'une discipline indépendante : l'éthologie. Chaque espèce domestique a une manière caractéristique d'exister qui se manifeste par des conduites habituelles exprimant le résultat de ses relations normales avec l'entourage et la présence humaine. La pathologie comportementale observée en élevage intensif est le plus souvent attribuable aux conditions externes : l'anomalie réside principalement dans les méthodes d'élevage, soit qu'elles perturbent les mécanismes régulateurs du comportement (la rupture des relations mère-jeune par

exemple), soit qu'elles sollicitent de façon exagérée les réactions émotionnelles d'agressivité ou d'inhibition (les conditions de conflit ou de frustration) ou qu'elles empêchent l'expression des comportements « normaux » de l'espèce. Il existe cependant une grande variabilité d'expression des comportements selon les races ou les types génétiques, voire entre individus, qui contraste avec la standardisation des méthodes d'élevage. Il est ainsi courant d'observer une grande variation interindividuelle des troubles de l'adaptation dans un même élevage.

L'activité motrice des animaux est sensible à de nombreux facteurs de l'environnement : le temps debout est d'autant plus important que les truies sont plus maigres, mais le nombre de levers est identique. En revanche, les problèmes locomoteurs réduisent le temps debout et le nombre de levers. Dans les élevages en groupe, la synchronisation des rythmes d'activité pourrait être un bon indice du bien-être des animaux.

Ce sont les troubles des comportements oraux qui ont le plus attiré l'attention. À l'extrême, cannibalisme et picage peuvent occasionner des pertes sévères. Ils sont associés aux effectifs importants, à l'appauvrissement du milieu et aux mauvaises conditions d'ambiance. Les stéréotypies orales sont observées fréquemment chez les truies (rongement des barreaux), les veaux et les agneaux (léchage des congénères et des parois de la cage), les chevaux. Des interprétations neurobiologiques ont été proposées [16], et il semble qu'une frustration d'origine alimentaire (rationnement important et manque de lest) pourrait jouer un rôle important dans leur apparition du fait de la réduction des stimulations extéroceptives et proprioceptives. Ainsi, la faible incidence des stéréotypies chez les bovins et ovins adultes peut être reliée à l'importance des stimulations provenant de la rumination.

Les facteurs de stress en élevage

Il n'est pas question de passer en revue l'intégralité des situations pouvant induire, chez l'animal, des réponses de stress. On peut toutefois les classer en trois grandes catégories selon qu'elles résultent

de l'action de l'environnement physique ou de l'interaction de l'animal avec ses congénères ou l'homme.

Relations avec le milieu physique

L'animal est en interaction dynamique permanente avec son environnement et peut, d'une certaine façon, le contrôler par son comportement. Cependant, l'élevage intensif se caractérise à la fois par un extrême dépouillement et par la réduction des marges de manœuvre de l'animal. Il faut donc « payer » la restriction des possibilités d'adaptation comportementale de l'animal en lui fournissant un milieu de vie parfaitement adapté à ses besoins. Cependant, ceux-ci peuvent ne pas être satisfaits pour des raisons structurelles liées à l'économie de l'élevage ou pour des raisons conjoncturelles qui éloignent souvent les conditions réelles d'élevage des conditions optimales définies par les standards zootechniques. C'est ainsi que le rationnement alimentaire est dicté par les exigences du marché pour des viandes maigres et le faible contenu de la ration en lest permet de réduire la quantité des déjections dont l'élimination est coûteuse. Nous avons vu que ces conditions d'alimentation participent à l'apparition de divers troubles du comportement qui témoignent d'une insatisfaction des besoins fondamentaux de l'animal. De même, la nature du sol est plus souvent dictée par des critères d'économie au niveau de la réalisation et de la réduction de la main-d'œuvre d'entretien que par le confort des animaux. Par ailleurs, il n'est pas rare de rencontrer d'importantes lacunes dans la réalisation des bâtiments d'élevage. Abreuvement insuffisant, variations thermiques importantes, ambiance malsaine prennent d'autant plus d'importance que les animaux n'ont pas la possibilité de compenser, par leur comportement, les mauvaises conditions d'environnement. Le souci croissant des divers partenaires de l'élevage pour l'amélioration du bien-être des animaux d'élevage amène à revoir les principes économiques qui ont régi l'expansion de l'élevage intensif et à repenser l'environnement des animaux en prenant en compte leur bien-être. Les exemples présentés précédemment montrent que cette démarche ne doit pas s'arrêter à des points précis tels que le type de cage ou la conduite du troupeau

(individuel *versus* collectif), mais intégrer l'ensemble des conditions d'environnement, qu'il faut redéfinir dans une démarche collective associant éleveurs, zootechniciens, architectes, éthologistes, physiologistes, pathologistes et économistes.

Il ne faut pas pour autant idéaliser l'élevage de plein air qui apporte son lot de contraintes : aléas climatiques et nutritionnels, parasitisme, prédation, diminution de la surveillance par l'éleveur. Le mouvement qui se dessine vers une extensification de l'élevage ne peut pas se faire sans une évaluation complète des nouvelles interactions entre l'animal et son environnement. En particulier, il n'est pas certain que des animaux sélectionnés pendant des générations pour une productivité maximale en environnement appauvri soient capables de gérer ces nouvelles contraintes.

Relations avec les autres animaux : comportement social

Les animaux domestiques présentent des manifestations de vie sociale, sous forme d'une fréquence non négligeable d'interactions avec les congénères de la même espèce. À l'état sauvage, chez les ongulés par exemple, le groupe social comprend des sujets d'âge différent, utilisant un territoire étendu. Des relations privilégiées entre la mère et les petits favorisent leur socialisation : ils sont en effet intégrés dans le groupe préexistant à un niveau social dépendant de leur âge et du rang de leur mère. En revanche, l'élevage intensif se caractérise par la séparation précoce du jeune de sa mère et des autres adultes, la ségrégation des sexes, la constitution fréquente de lots d'animaux homogènes et la restriction de l'espace disponible. Une organisation sociale est encore présente dans les groupes d'élevage, avec des animaux dominés et des animaux dominants. L'existence d'une hiérarchie est la preuve des possibilités de reconnaissances individuelles et son établissement nécessite un apprentissage, chaque animal devant apprendre à accepter et à assumer sa position. La hiérarchie sociale s'établit très rapidement au sein d'un groupe nouvellement formé. Sa stabilité est ensuite très variable selon les espèces et les conditions d'environnement. Cette organisation sociale représente un mécanisme régulateur des interactions inter-individuelles et de

l'utilisation du territoire, avec pour résultat un rôle d'épargne métabolique important : la hiérarchie sociale, en formalisant le comportement individuel, permet de diminuer la probabilité et l'intensité des conflits. Tout facteur empêchant l'établissement et la stabilisation de la hiérarchie ou toute circonstance conduisant à une accentuation de la pression sociale peut empêcher ce mécanisme régulateur de remplir son rôle et représente donc une source potentielle de perturbation, avec ses conséquences comportementales et physiologiques, et des effets négatifs sur la productivité et l'émergence de pathologies diverses [17]. Un très bon modèle de stress chronique consiste à entretenir l'instabilité sociale en mélangeant régulièrement des animaux étrangers [18].

Relations avec l'homme

Les animaux sont soumis à des manipulations chaque fois qu'il est nécessaire d'intervenir sur eux à des fins zootechniques (changement de locaux ou de pâturage, transport, mise en lots, tonte, écornage, abattage, etc...) ou pour des raisons médicales (vaccinations, traitements préventif ou curatif). Ces manipulations sont fréquemment regroupées au moment des périodes de transition accompagnant le passage d'un type d'élevage à un autre qui cumulent de nombreux facteurs de stress : regroupement et mise en lots, transports plus ou moins longs qui peuvent être interrompus par un séjour en centre d'allotement, vaccinations et traitements préventifs, qui se poursuivent par des modifications du groupe social, changement de locaux, d'éleveur et d'alimentation. Les conséquences à court terme (mortalité, perte de poids, qualité défectueuse de la viande [19-21]) et à long terme (réduction des performances zootechniques, pathologies : fièvre des transports, diarrhées d'adaptation) entraînent des conséquences importantes sur l'économie de l'élevage et le bien-être des animaux. Les paramètres biologiques permettent d'évaluer l'intensité du stress subi par les animaux et d'identifier les éléments critiques, tels que la nécessité d'hydrater les animaux [22, 23]. L'optimisation de ces phases de transition devrait être profitable à la fois à l'économie de l'élevage et aux animaux eux-mêmes. La manipulation des animaux par l'homme reste trop souvent un rapport

de force, résultat d'une réactivité élevée des animaux, des défauts de conception des dispositifs utilisés et du manque de disponibilité des hommes dans une perspective de rentabilité à court terme. La réactivité des animaux vis-à-vis de l'homme fait probablement intervenir des caractères généraux de réactivité émotionnelle et des facteurs plus spécifiques liés aux relations entre l'homme et l'animal. Elle est très variable en fonction des caractéristiques génétiques initiales et des expériences préalables des contacts avec l'homme [23]. La domestication est le processus de sélection des animaux les plus adaptés à l'élevage. Elle a porté sur les caractéristiques de production mais aussi sur des aspects comportementaux tels que la faible réaction par rapport à l'homme. Ce caractère est héritable et il est très variable d'une race à l'autre, tout comme l'expression du comportement social et les caractéristiques générales de réactivité émotionnelle [10, 23-25]. Mais il est également dépendant des expériences antérieures ; c'est le cas bien connu de l'appivoisement d'animaux sauvages qui est facilité lorsque la familiarisation avec l'homme intervient dans le jeune âge. De même, des traitements déplaisants peuvent avoir une influence négative sur la réaction ultérieure des animaux. Dans la plupart des cas, sauf pour les espèces régulièrement manipulées comme les animaux laitiers, les contacts entre l'homme et l'animal sont rares et la réactivité des animaux à la manipulation en est d'autant plus élevée.

L'introduction des animaux dans des dispositifs inconnus reste toujours une expérience stressante. C'est d'ailleurs une situation de test couramment utilisée en psychologie expérimentale pour étudier la réactivité comportementale et neuroendocrinienne. L'intensité du stress pourra cependant être réduite par l'utilisation d'installations adaptées et par la formation des manipulateurs [26].

Conclusion

Le stress est une réaction psychobiologique qui se produit dans les situations où les mécanismes de l'adaptation sont sollicités de façon excessive ou non spécifique (activation émotionnelle). Il comporte des composantes biologiques et comportementales qui permettent

d'objectiver la tension entre l'animal et son environnement. Il peut avoir des conséquences diverses sur les performances de production, l'apparition de pathologies organiques et comportementales et la qualité des produits. En dehors des situations de stimulation aiguë qui peuvent être mises en évidence par les mesures classiques d'activation neuroendocrinienne, les situations chroniques s'accompagnent, le plus souvent, de modifications biologiques discrètes qui ont été insuffisamment étudiées chez les animaux d'élevage. L'apparition de pathologies de l'adaptation nécessite le plus souvent une analyse multifactorielle complexe pour détecter les facteurs de stress. Cette démarche synthétique permettra aussi d'améliorer le bien-être des animaux, objectif qui répond au souci croissant de réduire le coût, pour l'animal, de l'adaptation aux conditions d'élevage qui lui sont imposés.

Nous n'avons pas envisagé de façon spécifique les moyens de contrôle du stress en élevage, mais ceux-ci transparaissent dans ce qui a été énoncé. Les moyens traditionnels se sont le plus souvent adressés aux symptômes. C'est ainsi que la section des canines et la caudectomie des porcs, le débécage des volailles, l'écornage des bovins permettent de limiter les conséquences des interactions entre animaux, l'utilisation des tranquillisants permet de réduire la réactivité générale des animaux, en particulier pendant les périodes de transition, et l'anti-bioprévention systématique limite les troubles infectieux d'adaptation. Il apparaît maintenant un travail de fond visant à redéfinir les conditions de l'élevage. Il faut que la recherche accompagne cette démarche qui doit prendre en compte l'ensemble du système d'élevage et pas seulement quelques points particuliers qui focalisent l'attention des protectionnistes et des médias. Il est encore possible d'envisager d'agir sur l'animal lui-même. La sélection génétique a toujours été un puissant moyen d'amélioration des productions animales, mais les critères dont on s'est servi ont été essentiellement de nature productiviste, même si des caractères comportementaux ont été utilisés de façon plus ou moins consciente, ne serait-ce que pour éliminer les animaux incapables de s'adapter aux conditions de leur élevage. On peut cependant se demander s'il n'existe pas des critères généraux d'adaptabilité qui pourraient être inclus dans les programmes de sélection. Une riche littérature résultant des

travaux menés essentiellement chez les animaux de laboratoire montre, en outre, que ces caractères génétiques peuvent être modulés par l'expérience des animaux, en particulier pendant leur développement précoce où le système nerveux conserve encore une grande marge de plasticité. Ce mode de contrôle de la réactivité des animaux a encore été peu exploité chez les animaux d'élevage, faute de données expérimentales.

Il est évident que l'homme occupe une place centrale dans les rapports entre l'animal et son environnement. La vision de l'homme sur l'animal est essentiellement productiviste. Il n'est pas encore totalement accepté que les animaux élevés pour leurs produits soient des êtres capables d'émotions et de souffrance, en dépit de l'abondance des données expérimentales. L'intégration de cet aspect de la nature animale dans la définition des conditions de l'élevage et des rapports de l'homme avec les animaux est une condition indispensable à la réduction du stress subi par les animaux. Il ne faut pas nécessairement opposer ce souci avec celui de rentabilité, mais rechercher les conditions qui permettent de faire converger le point de vue de l'homme avec celui de l'animal ■

Bibliographie

Un grand nombre de références à des articles originaux pourront être trouvées dans les ouvrages suivants :

- Dantzer R, Mormède P. *Le stress en élevage intensif*. Inra - Actualités scientifiques et agronomiques, vol. 3. Paris : Masson, 1979 ; 118 p.
- Brugère H, Mormède P, eds. *Le stress*. *Rec Med Vet* 1988 ; 164 : 703-873.
- Picard M, Porter RH, Signoret JP, eds. *Comportement et bien-être animal*. Paris : Inra, coll. Un point sur..., 1994 ; 228 p.

Références

1. Cannon WB. Stresses and strains of homeostasis. *Amer J Med Sci* 1935 ; 189 : 1-14.
2. Selye H. *The stress of life*. New York : McGraw-Hill, 1956 ; 515 p.
3. Selye H. The evolution of the stress concept. *Amer Scient* 1973 ; 61 : 692-9.
4. Mason JW. A re-evaluation of the concept of « non-specificity » in stress theory. *J Psychiatr Res* 1971 ; 8 : 323-33.

5. Mason JW, Maher JT, Hartley LH, Mougey EH, Perlow MJ, Jones LG. Selectivity of corticosteroid and catecholamine responses to various natural stimuli. In : Serban G, ed. *Psychopathology of human adaptation*. New York : Plenum Publishing Corporation, 1996 : 147-71.
6. Levine S, Coe C, Wiener SG. Psychoneuroendocrinology of stress : a psychobiological perspective. In : Brush FR, Levine S, eds. *Psychoneuroendocrinology*. New York : Academic Press, 1989 : 341-77.
7. Lazarus RS. From psychological stress to the emotions : a history of changing outlooks. *Ann Rev Psychol* 1993 ; 44 : 1-21.
8. Dantzer R. *L'illusion psychosomatique*. Paris : Éditions Odile Jacob, 1989 ; 315 p.
9. Mormède P. Les réponses neuroendocriniennes de stress. *Rec Med Vet* 1988 ; 164 : 723-41.
10. Mormède P, Dantzer R, Bluthé RM, Caritez J. Differences in adaptive abilities of three breeds of Chinese pigs. Behavioral and neuroendocrine studies. *Genet Sel Evol* 1984 ; 16 : 85-102.
11. Stanton HC, Mueller RL. Sympathoadrenal neurochemistry and early weaning of swine. *Amer J Vet Res* 1976 ; 37 : 779-83.
12. Madec F, Cariolet R, Tillon JP. Approche épidémiologique du comportement adaptatif du porc en élevage intensif. *Rec Med Vet* 1988 ; 164 : 779-92.
13. Vieuille-Thomas C, Courboulay V, Fabre A, Madec F, Meunier-Salaün MC, Signoret JP. Adaptation des truies gestantes en élevage intensif. Mise au point de critères d'évaluation. In : Picard M, Porter RH, Signoret JP, eds. *Comportement et bien-être animal*. Paris : Inra, 1994 : 143-60.
14. Blecha F. Stress et immunité chez l'animal de ferme. *Rec Med Vet* 1988 ; 164 : 767-72.
15. Dantzer R, Mormède P. Psychoneuro-immunology of stress. In : Leonard B, Miller K, eds. *Stress, the immune system and psychiatry*. Chichester : John Wiley & Sons Ltd, 1995 : 47-67.
16. Dantzer R. Behavioral, physiological and functional aspects of stereotyped behavior : a review and a re-interpretation. *J Anim Sci* 1986 ; 62 : 1776-86.
17. Bouissou MF. Le stress social. *Rec Med Vet* 1988 ; 164 : 801-12.
18. Mormède P, Lemaire V, Castanon N, Dulluc J, Laval M, Le Moal M. Multiple neuroendocrine responses to chronic social stress: interaction between individual characteristics and situational factors. *Physiol Behav* 1990 ; 47 : 1099-105.
19. Tarrant PV. Stress de transport chez les animaux de ferme. *Rec Med Vét* 1988 ; 164 : 823-34.
20. Monin G. Stress d'abattage et qualité de la viande. *Rec Med Vet* 1988 ; 164 : 835-42.
21. Morisse JP, Cotte JP, Huonnic D. Importance des modalités de collecte des taurillons sur les viandes à pH élevé. In : Picard M, Porter RH, Signoret JP, eds. *Comportement et bien-être animal*. Paris : Inra, 1994 ; 211-6.
22. Mormède P, Soissons J, Bluthé RM, et al. Effect of transportation on blood serum composition, disease incidence and production traits in young calves. Influence of the journey duration. *Ann Rech Vet* 1982 ; 13 : 369-84.
23. Le Neindre P, Trillat G, Chupin JM, et al. Les ruminants et l'homme : un vieux lien qu'il faut entretenir. In : Picard M, Porter RH, Signoret JP,

éds. *Comportement et bien-être animal*. Paris : Inra, 1994 : 91-108.

24. Bouissou MF, Vandenheede M, Romeyer A. Les réactions de peur chez les ovins : quantification et facteurs de variation. In : Picard M, Porter RH, Signoret JP, éds. *Comportement et bien-être animal*. Paris : Inra, 1994 : 109-25.

25. Mills AD, Launay F, Turro I, Jones RB, Williams JB, Faure JM. Sélection divergente sur la peur et la sociabilité chez la caille japonaise *Coturnix japonica*. Réponses et conséquences. In : Picard M, Porter RH, Signoret JP, éds. *Comportement et bien-être animal*. Paris : Inra, 1994 : 127-39.

26. Grandin T. Stress de manipulation des animaux. *Rec Med Vet* 1988 ; 164 : 813-21.

Résumé

L'axe corticotrope et le système nerveux autonome sont les principaux systèmes neuroendocriniens impliqués dans les réponses physiologiques de stress. La mesure des concentrations hormonales dans le sang ou la salive (en particulier les glucocorticoïdes) ou de leurs effets (hyperglycémie, augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle, variations de la numération et de la formule leucocytaires par exemple) permet de mettre aisément en évidence les situations de stress aigu. Les modifications chroniques sont beaucoup moins bien documentées chez les animaux domestiques. Les ruptures d'adaptation se manifestent le plus souvent par des manifestations pathologiques comme les comportements anormaux (stéréotypie, cannibalisme) ou des maladies dites « d'adaptation » qui reconnaissent des étiologies plurifactorielles et sont mises en évidence par des enquêtes épidémiologiques.

Les facteurs de stress en élevage sont nombreux et résultent des interactions des animaux avec leur environnement, avec les autres animaux (comportement social) et avec l'homme, en particulier dans les périodes de transition qui cumulent de nombreuses agressions (manipulations, transport, traitement, changement d'ambiance et d'alimentation, etc.). La réactivité des animaux est exacerbée en raison de leur maintien dans un environnement appauvri où les contacts avec l'homme sont réduits au strict minimum. La solution des problèmes de stress implique une démarche pluridisciplinaire entraînant des actions sur l'animal lui-même (amélioration génétique, apprentissages), la recherche d'environnement et de conduite d'élevage qui répondent mieux aux besoins fondamentaux des animaux, la formation des hommes qui doivent prendre en compte la nature sensible de l'animal et être initiés aux techniques qui réduisent le stress dans leurs interactions avec les animaux. Une telle réduction devrait être profitable au bien-être de l'animal et à la rentabilité de l'élevage.
