



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 : 14196

To cite this version :

Redeuil, Sandra. *Effet de la supplémentation en tryptophane de l'aliment sur le comportement du chien : étude bibliographique.*
Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2015, 124 p.

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

EFFET DE LA SUPPLEMENTATION EN TRYPTOPHANE DE L'ALIMENT SUR LE COMPORTEMENT DU CHIEN : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

REDEUIL Sandra

Née, le 23 septembre 1988 à Orléans (45)

Directeur de thèse : Mme Nathalie PRIYMENKO

JURY

PRESIDENT :

M. Claude MOULIS

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Nathalie PRIYMENKO

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. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- 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 François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *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 Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
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 **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
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)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
M. **DAHAN Julien**, *Médecine Interne*
Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*
M. **HERRY Vincent**, *Pathologie des ruminants*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Claude Moulis,

Professeur de pharmacognosie à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

*Qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse,
Hommages respectueux.*

A Madame le Docteur Nathalie Priymenko,

Maître de Conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Enseignant-chercheur en nutrition, botanique et toxicologie végétale
Alimentation

*Pour sa disponibilité, son implication, son soutien et son écoute pendant ces deux années.
Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.*

A Monsieur le Docteur Patrick Verwaerde,

Maître de Conférence en Anesthésie et Réanimation médicale et chirurgicale à l'Ecole
Nationale Vétérinaire de Toulouse
Anesthésie, Réanimation

*Qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse malgré un emploi du temps fourni.
Sincères remerciements.*

A mon père,

Sans toi je n'en serais jamais arrivé là. Je ne vous remercierai jamais assez pour cette vie que vous m'avez offerte avec Maman. J'ai eu beaucoup de chance, la douleur n'en est que plus grande aujourd'hui. Merci de m'avoir toujours encouragée à faire ce que j'aimais, de m'avoir accompagnée et soutenue dans tous mes choix, de ne jamais m'avoir laissée tomber même quand les erreurs venaient de moi. Merci de me montrer que l'amour ne se dit pas toujours mais qu'il se prouve tous les jours. Tu es mon modèle, mon guide. L'admiration que je te porte est sans faille.

A Sœur ainée,

Ma frangine, ma sista, je chéris ce lien qui nous unit depuis toujours, qui a évolué avec nous et s'est renforcé au fil des années. Merci d'être à la fois ma star et ma groupie, la fille la plus drôle du monde mais aussi mon meilleur public !! Merci pour mon éducation cinématographique, musicale, artistique au sens large en fait ! Merci d'être une vraie grande sœur, de chasser mes démons, de m'apporter ton aide dans toutes les étapes de ma vie et d'accepter la mienne par moment...Je nous sens plus soudées que jamais...*Nous allons surmonter ces petites pécadilles et nous serons à nouveau heureux ; vous comprenez ? HEUREUX ! E-R-E !!*

A ma Doudou,

Ma nièce préférée (et pas uniquement parce que t'es la seule!) Merci d'être juste mon petit rayon de soleil, d'avoir été le bébé le plus mignon du monde, la petite fille la plus curieuse, aujourd'hui l'ado la plus drôle et la plus tolérante aux moqueries de sa tante, et demain le cauchemar de toutes les autres femmes tellement tu vas faire des ravages espèce de petite bombe ^^ je te le dis jamais parce que je suis naze comme tatie mais je t'aime très fort ma poulette !

A ma famille,

A **Tonton JM**, à cause de toi je ne pourrai plus voir un contorsionniste à la télé sans penser : « à 40 ans, lui, il est flingué... ». A **Tatie Jojo**, sans qui les films d'horreur n'auraient pas la même saveur (pardon pour toutes ces tortures, mais c'est trop bon !). A **Tatie Kiki**, pour l'éternel clown que tu es et qui me fera toujours mourir de rire. Merci à tous les trois de ramener un peu de Maman près de moi à chacune de vos visites. A **Tatie Sylvie**, pour nos petits déjeuners à Coutras qui resteront mes meilleurs souvenirs de vacances. A **Tonton Domi**, pour ta tendresse pudique qui m'a toujours touchée. A **Tonton Philippe**, le Titou !

A **Tatie Marie** et **Tonton Fred** aussi !

A mes cousines, mes chounes adorées et leurs pièces rapportées!! A **Bibi et Damien**, je repense souvent à votre mariage avec beaucoup de nostalgie. Merci d'être aussi drôles! A **Allison et Johan**, même si on se voit peu, c'es toujours comme si on s'était quitté la veille ! A **Chichou**, pour nos nombreux souvenirs d'enfance, à s'adorer, à se crêper le chignon et à faire nos enregistrements dont je tairai le contenu ! Je te souhaite beaucoup de bonheur et espère que le pire est derrière toi.

Pleins de bisous aux rase-moquettes de la family : **Lilou, Sarah, Zasy, Lucian, Malou, Anaë** et bientôt **Alice** ! Sans oublier nos deux petits anges...

A **Johanna**, ma cousine d'amour et ma meilleure amie. Merci pour toutes les fois où on a ri, pleuré, parfois même les deux en même temps, dans les meilleurs moments comme dans les plus difficiles, pour avoir toujours répondu présente, pour me comprendre comme personne. Je suis très admirative de la personne que tu es devenue (oui parce qu'à la base, t'étais rien qu'un monstre qui cassait mes jouets ^^ et oui je te resservirai cette histoire jusqu'à nos 60 ans...après j'arrête promis !). Et surtout... « on a entenduuu !! ».

A **Tonton Tarzan, Patrick et Evy**. Vous aussi, vous êtes ma famille. Toujours présents dans les meilleurs comme dans les pires moments. On ne vous remerciera jamais assez pour toute cette bienveillance.

A mes amis,

A **Morgane**, ma biche, ma pine-co de toujours ! A nos années lycée, à nos missions pas toujours réussies et nos soirées clubbing mémorables. A nos coups de soleil bretons, à toutes nos soirées au téléphone à détailler nos vies, à nos vacances chez toi et toutes tes surprises ! A ce moment auprès de Maman...Merci d'être ma bouffée d'oxygène ma biche !

A ma **BiBounette**. A ta façon d'avoir « gérer ma vie sans faire d'ingérence », de m'avoir guidé, épaulé, secoué, déculpabilisé quand j'en avais besoin. Au WEIEL, à Lacanau, à l'Espagne (et ses orangeries), à Oléron (et les confidences du retour), aux gnocchis-party plus ou moins censurées, aux boums en pyjama ! A ton rire qui m'a permis de te géolocaliser si souvent. Aux millions de failles temporelles ! Mais aussi à **Colette** et la vidéo du fantôme qui me fait souvent rire toute seule quand j'y pense et j'ai l'air bête...Et bien entendu, à **Popo**, ma rousse préférée, la tendresse incarnée. Merci les copines et...félicitations !!!!

A **Pauline**, mon poussin, mon chat, mon coup de foudre d'amitié. A nos innombrables soirées filles, à notre chat Ryan Gosling, à ta façon de regarder un film d'horreur de dos en hurlant, à la Ze glace, à Adèle à tue-tête dans la voiture, à ton amitié avec Jacko. Ne pars pas trop loin de moi, ou au moins pas trop longtemps s'il te plait...

A **Maïlys**, mon bichon des îles. A notre rôle central au sein de l'Amicale, à notre année en groupe de TD, à notre choré de boum, aux guets-apens de soirée, à ton chat autiste, à ta capacité à préparer un truc super appétissant aux urgs quand moi j'ai préparé un sandwich...A nos siestes de bovine et aux manifestations d'amour de Gnocchi que tu n'as jamais comprises ! A ta générosité et tes nombreuses invitations à la Réunion : prépare ma chambre !

A ma **Large-du-Haut**. Aux soirées « bières-musicales », à nos cafés du midi (souvent manqués !), à ta façon de manger du surimi, à Pierre Perret dans la voiture, à ton p'tit chat (trop mignon !), à ta franchise qui rend les choses teellement plus simples ! A **Flo**, dont le fonctionnement mental me fera toujours rêver...

A ma **Bujette**. A ce pauvre kiwi écrasé resté si longtemps dans ta cuisine, aux debriefings post-boums, à tes bleus improbables, à ta douceur en toutes circonstances, à ta cervelle de moineau, aux cafés en pyjama pas démaquillées de la veille, et à l'annonce de LA nouvelle !!

A **Audrey**. A nos années prépas, à notre brève collocation, à tes pas dans lesquelles j'ai si souvent tenté de marcher...

A toute la bande : **Caro**, pour notre entente parfaite en clinique, pour m'avoir initiée au scooter, pour nos révisions à la coopé et parce que t'es juste une vraie licorne ; **Tiff**, pour nos soirées toutes les deux et celles qu'on aurait dû faire (merci pour ton indulgence ma poulette...); **Sarah**, pour chacune de nos retrouvailles ; **Mathilde C.**, pour toutes nos

discussions censurables ; **Amandine**, pour avoir accepté un paon pendant tes manip' de thèse !

A mes poulottes : à **Perrine**, ma fillotte, Maman Redeuil ne sera jamais loin ! ; à **Mathilde** et ta crédulité magique ; à **Tisch-Touch** et nos histoire de mecs ; à **Chloé** et ta folie discrète mais bel et bien là !

A mon blond de doc, **Thomas**. A l'accueil et ta surveillance nocturne, à Lacanau, à nos danses sales. A **Sevan**. A ta tendresse, à tes bouderies, aux chansons de Disney qui sont quand même mieux chantées par nous...

A **Floutri**. A nos déhanchés, à notre capacité trop nulle à attendre que Mailys rentre en Métropole pour nous voir, à l'ambiance dancefloor que tu amènes partout où tu vas, à nos discussions un peu plus sérieuses aussi...A **Grougrou** et **Blaaaaa** : je vous aimais déjà séparément mais ensemble et complices comme on voit rarement, vous êtes encore plus magiques ! Je n'ai qu'une chose à ajouter : BLUE HOTEEEEL !

A **Myriam**, pour tous les moments passés ensemble ; **Marie**, pour ta parfaite imitation de Valérie Lemerrier (« de l'huuuuile ») ; **Sophie**, pour m'avoir toujours accompagnée dans la débilité en fin de soirée ! A **Diane**, pour la force que tu m'as transmise...

Au Bled : **Salim**, pour toujours avoir été à l'écoute, pour ne jamais refusé un Mc Do, pour notre resto-pari ; **Hugo**, pour nos références communes ; **Antoine**, pour notre amour platonique (et **Alex**, pour notre amour platonique) ; **Guigui**, parce que le lie-de-vin, c'est la vie !

A la **team dermato** : à **Claudius**, ma Croûte, ma plus belle découverte de cette année. A notre équipe de choc ! A Charlili : **Charline**, ma bonne étoile, et **Lili**, ma conseillère préférée (le footing Sandra, le footing !). Notre quatuor va tellement me manquer ! A **Jean-Nini** pour les soirées karaoké ! A Eloy pour avoir toléré mes moqueries cette année (j tengo la camisa negra !) Et merci à **Marie-Christine** pour m'avoir permis d'intégrer son équipe avec qui j'ai passé une année formidable !

A tous les copains vétos que je n'oublie pas : **Julie et Maud**, pour notre groupe de TD improbable mais tellement génial ! A Anouk, Mélodie, Von Brugel, Emma, Quentin, Vincent, Matthieu, Flora, Deol, Griff, Marianne G, Cécile et bien d'autres !

A la **famille Sabatier** : Pascal, Valérie, Romain, Fannie et Marion. A votre accueil à chaque fois plus chaleureux, à l'amitié précieuse qui est né entre nous et à nos prochaines retrouvailles ! A **Isa**, Patrwon, pour ton énergie communicative, ta force et tous nos délires. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté, à tous les niveaux !

A **Carole Marquier**, sans qui je n'aurais plus pu avancer...

A Maman,

On m'a dit souvent que j'étais trop « dans les jupes de ma mère ». Je ne regrette rien, le temps était visiblement compté. Notre merveilleuse complicité a fait que mes souvenirs sont nombreux, petits coins de paradis dans lesquels me réfugier quand le présent se fait écrasant. Je n'oublierai rien. Je te promets d'avancer.

Je t'aime de tout mon être, et reste à jamais inconsolable...

Table des matières

Table des illustrations.....	17
Table des abréviations.....	21
Introduction.....	23

Première partie = Le tryptophane, acide aminé précurseur de la sérotonine

<u>Chapitre 1 : le tryptophane dans l'alimentation du chien.....</u>	<u>27</u>
1) Nature et structure du tryptophane.....	27
a. Structure.....	27
b. Proportion au sein des protéines.....	28
c. Acide aminé essentiel.....	28
2) Teneurs en tryptophane des aliments.....	29
a. Teneurs en tryptophane des principaux aliments.....	29
b. Importance du ratio Trp/LNAA.....	30
c. Les aliments les plus riches en tryptophane.....	30
3) Besoin alimentaire du chien en tryptophane.....	30

Chapitre 2 : Absorption et métabolisme du tryptophane.....33

- 1) Passage de la barrière intestinale.....33
- 2) Passage à travers la barrière hémato-méningée et facteurs de variation.....35
- 3) Etapes de la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane dans le SNC.....40
- 4) Autres voies métaboliques du tryptophane.....43

Chapitre 3 : Action de la sérotonine et influence sur le comportement.....47

- 1) Récepteurs sérotoninergiques : localisation et mode d'action.....47
 - a. Les hétérorécepteurs de la sérotonine.....49
 - b. Les autorécepteurs et la régulation de la libération sérotoninergique.....51
- 2) Rôles physiologiques de la sérotonine.....55
- 3) Troubles du comportement impliquant le système sérotoninergique : interactions avec les molécules de l'organisme.....61
 - a. Stress.....61
 - ❖ L'axe corticotrope et le stress.....62
 - ❖ Interactions système sérotoninergique / axe corticotrope et conséquence sur la réponse au stress.....63

b. Anxiété.....	65
❖ Définition.....	65
❖ Test utilisant l' « elevated-plus-maze ».....	66
❖ Test utilisant l' « open-field ».....	66
c. Agressivité.....	69
❖ La sérotonine : molécule clé dans la régulation de l'agressivité.....	69
❖ Interactions moléculaires dans les mécanismes de l'agressivité.....	73
➤ Sérotonine et androgènes.....	73
➤ Sérotonine et dopamine.....	74
➤ Sérotonine et vasopressine.....	75
➤ Sérotonine et histamine.....	76

Deuxième partie = Supplémentation alimentaire en tryptophane :
conséquences sur le comportement du chien

Chapitre 1 : Utilisation du tryptophane chez les autres espèces.....79

- 1) Etudes de l'effet du tryptophane sur les primates.....79
- 2) Effet sur l'animal de laboratoire.....80
- 3) Effet sur le comportement des animaux d'élevage.....80
- 4) Exemple de l'utilisation de compléments alimentaires enrichis en tryptophane chez le cheval de sport.....82

Chapitre 2 : Etudes réalisées sur le chien.....87

- 1) Effet du tryptophane sur la prise alimentaire du chien.....89
- 2) Teneur en protéines et supplémentation en tryptophane : effet sur le comportement du chien.....93
- 3) La supplémentation en tryptophane et son effet sur l'anxiété du chien.....107

Conclusion.....115

Bibliographie.....117

Table des illustrations

FIGURES

Figure 1 : Structure moléculaire du tryptophane.....	27
Figure 2 : Effet de l'alimentation et de l'exercice sur la capture du tryptophane par le SNC..	35
Figure 3 : Exemples de structure chimique de LNAA : Tyrosine [1], Phénylalanine [2], Leucine [3], Isoleucine [4] et Valine [5].....	37
Figure 4 : Corrélation entre le tryptophane cérébral [a] ou sérotonine cérébrale [b] avec le ratio Trp/LNAA plasmatique.....	38
Figure 5 : Ratio Trp/LNAA en fonction de la composition de 4 rations, à savoir une ration riche en carbohydrates (70 g de glucides, 25 g de graisse, 1,6 g de protéines) en vert, une ration riche en protéines (50 g de glucides, 25 g de graisse, 22 g de protéines) en rose, et les mêmes rations supplémentées en tryptophane (400 mg de tryptophane) respectivement en rouge et orange.....	39
Figure 6 : Etapes de la synthèse de la sérotonine.....	40
Figure 7 : Voies métaboliques impliquant le tryptophane.....	47
Figure 8 : Localisation des différents noyaux sérotoninergiques au sein de l'encéphale.....	47
Figure 9 : Schéma montrant un neurone sérotoninergique avec la localisation supposée de ses différents récepteurs et transporteurs, et un neurone post-synaptique non sérotoninergique.....	49
Figure 10 : Mode d'action des autorécepteurs 5-HT _{1A} : la fixation de 5-HT sur ces récepteurs inhibe la synthèse de sérotonine par le neurone 5-HT.....	52
Figure 11 : Mode d'action des autorécepteurs 5-HT _{1B} : la fixation de 5-HT sur ces récepteurs inhibe la libération de sérotonine au niveau synaptique	52
Figure 12 : Mode d'action des transporteurs sérotoninergiques au niveau synaptique [1] et au niveau des dendrites et des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques [2] : ils recapturent la sérotonine.....	53
Figure 13 : Les récepteurs sérotoninergiques et les comportements dans lesquels ils sont impliqués.....	55
Figure 14 : Axe corticotrope et stress.....	62

Figure 15 : Schéma du dispositif appelé « elevated-plus-maze test ».....	66
Figure 16 : Schéma du dispositif appelé « open-field test ».....	67
Figure 17 : Les noyaux de l'hypothalamus.....	73
Figure 18 : Effet de la supplémentation en tryptophane sur les concentrations en ghréline.....	90
Figure 19 : Scores moyens correspondant aux agressions territoriales des chiens du groupe 1 en fonction de l'aliment proposé : pauvre, intermédiaire ou riche en protéines.....	97
Figure 20 : Scores moyens correspondant aux agressions territoriales pour le groupe 1 – dominant \blacklozenge et pour le groupe 1 – craintif \blacklozenge	98
Figure 21 : Scores moyens correspondant aux agressions de dominance pour le groupe 2 en fonction des trois aliments proposés.....	99
Figure 22 : Scores moyens correspondant à l'hyperactivité des chiens du groupe 3 en fonction des trois régimes proposés.....	100
Figure 23 : Schéma résumant le déroulement de l'étude de Bosch <i>et al.</i> Les M représentent les mesures de cortisol salivaire. Les D représentent les dosages d'acides aminés plasmatiques.....	108
Figure 24 : RCCU calculés à partir des dosages de cortisol et créatinine urinaires à 7 semaines du début de chaque régime alimentaire.....	112

TABLEAUX

Tableau 1 : Teneur de différents aliments en acides aminés essentiels (en mg/g de protéines brutes).....	29
Tableau 2 : Teneurs minimales recommandées en acides aminés chez le chien en g/100 g de matière sèche.....	31
Tableau 3 : Présentation des types de neurones de l'hypothalamus en fonction de leur réponse au changement de température et de l'effet qu'ils subissent lors de la stimulation électrique du noyau du <i>raphe magnus</i> et de la formation réticulée (→ aucun changement ; ↓ inhibition ; ↑ excitation).....	58
Tableau 4 : Concentrations moyennes en sérotonine sérique, plasmatique et plaquettaire des chiens agressifs (n=28) et des chien non agressifs (témoins ; n=10).....	70
Tableau 5 : Comparaison des concentrations en sérotonine plasmatique entre cocker et chiens d'autres races.....	72
Tableau 6 : Quantité d'aliment spontanément ingéré des chiens de l'étude de Fragua (exprimée en g/poids métabolique).....	89
Tableau 7 : Critères d'évaluation comportementale utilisés dans l'étude de Dodman, 1996.....	94
Tableau 8 : Composition des trois régimes testés dans l'étude de Dodman.....	95
Tableau 9 : Composition chimique des quatre aliments de l'étude. Les valeurs sont exprimées en g/kg.....	103
Tableau 10 : Moyennes des scores comportementaux des 33 chiens de l'étude en fonction des quatre aliments proposés.....	104
Tableau 11 : P-value définissant quantitativement les différences de comportement observées selon les régimes alimentaires. Exemple : les comportements de dominance sont significativement plus fréquents avec l'aliment HP-Trp qu'avec l'aliment LP-Trp avec une P-value = 0,003.....	105

Tableau 12 : Moyennes des concentrations plasmatiques en tryptophane et en sérotonine des 33 chiens en fonction du régime alimentaire proposé.....	105
Tableau 13 : Concentrations plasmatiques en tryptophane et ratio Trp/LNAA des 30 chiens prélevés, dont 15 nourris avec l'aliment témoin, et 15 nourris avec l'aliment enrichi en tryptophane.....	108
Tableau 14 : Concentrations moyennes en cortisol salivaire avant et après test comportemental.....	109

Table des abréviations

Trp : Tryptophane

LNAA : Large Neutral Amino Acid

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

5-HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

SERT : Serotonin Transporter

Neurone 5-HT : Neurone sérotoninergique

5-HTT : Transporteur sérotoninergique (5-HT Transporter)

SNC : Système Nerveux Central

PCPA : p-chlorophénylalanine

CRH : Corticotropin-Releasing Hormone

ACTH : Adenocorticotropin Hormone

EPM : Elevated Plus Maze

8-OH-DPAT : 8-hydroxy-2(di-n-propylamino)tétraline

m-CPP : m-chlorophénylpipérazine

5-HIAA : acide hydroxy-5-indole acétique

LAT1 : L-type amino acid transporter

Introduction

Chez le chien de compagnie, les troubles comportementaux sont nombreux et fréquents, justifiant de plus en plus la mise en place de thérapies comportementales et parfois médicamenteuses. Les problèmes d'agressivité peuvent même amener à l'euthanasie de l'animal lorsque celui-ci s'avère dangereux pour son entourage. On comprend alors l'enjeu de la prise en charge des troubles. Après avoir écarté les désordres endocriniens majeurs et établi des règles de vie avec l'animal visant à rectifier les troubles comportementaux, le vétérinaire a accès à diverses molécules psychotropes agissant à plusieurs niveaux : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la fluoxétine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase comme la sélegiline, les neuroleptiques comme l'acépromazine ou encore les anxiolytiques comme les benzodiazépines. Cependant, à cause de leurs effets secondaires ou encore de leur potentiel effet addictif, beaucoup de propriétaires ne sont pas prêts à donner ces substances psychoactives à leur animal de compagnie.

Le tryptophane, acide aminé essentiel, est un précurseur de la sérotonine, neurotransmetteur impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques comme le cycle éveil-sommeil, la thermorégulation ou l'appétit, mais également dans de nombreux troubles comportementaux comme la dépression, l'agressivité ou l'anxiété.

L'objet de ce travail bibliographique est d'envisager le tryptophane alimentaire comme alternative aux substances psychoactives et de faire un état des lieux des études réalisées à ce jour visant à prouver son efficacité sur les comportements indésirables du chien de compagnie. Nous n'exposerons pas de manière exhaustive l'ensemble des mécanismes dans lesquels est impliqué le tryptophane. Il s'agit de comprendre la place du tryptophane dans l'organisme, le rôle de la sérotonine dans les désordres comportementaux, pour ainsi mieux appréhender l'intérêt de la supplémentation en tryptophane dans la gestion des troubles du comportement.

Dans une première partie, nous allons introduire la notion d'acide aminé essentiel et nous intéresser à la place du tryptophane dans l'organisme et dans les aliments. Nous détaillerons le métabolisme du tryptophane et les diverses étapes de la synthèse de la sérotonine. Le dernier chapitre de cette partie sera consacré à la sérotonine et ses récepteurs, leurs modes d'action, leurs localisations. Quelques exemples de mécanismes physiologiques impliquant la sérotonine et ses récepteurs seront présentés, puis nous détaillerons enfin quelques comportements dont l'incidence implique un dérèglement du système sérotoninergique et ses interactions avec certaines hormones ou neurotransmetteurs : le stress, l'anxiété et l'agressivité.

La deuxième partie portera sur la supplémentation alimentaire en tryptophane d'abord dans d'autres espèces : nous ferons une synthèse de diverses études portant sur l'effet de la supplémentation alimentaire en tryptophane sur le comportement animal. Nous verrons l'exemple de l'utilisation de compléments alimentaires riches en tryptophane, chez le cheval de sport. Le chapitre suivant détaillera les rares études réalisées chez le chien et leurs conclusions, ouvrant la discussion sur les possibles effets de la supplémentation alimentaire en tryptophane sur le comportement du chien de compagnie.

PREMIERE PARTIE

LE TRYPTOPHANE :

Acide aminé précurseur de la sérotonine

Chapitre 1 : Le tryptophane dans l'alimentation du chien

1) Nature et structure du tryptophane

a. Structure

Le tryptophane, l'acide indolyl propionique aromatique, a été identifié en 1901 par Hopkins et Cole (1). Il a été isolé la première fois par digestion trypsique, d'où son nom « tryptophane ».

C'est un acide aminé aromatique, apolaire, de formule brute $C_{11}H_{12}N_2O_2$ dont la structure moléculaire est représentée par la figure 1 :

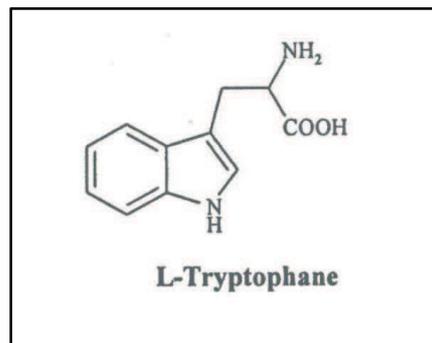


Figure 1 : Structure moléculaire du tryptophane, d'après (2)

Le radical du tryptophane comprend un seul carbone suivi d'un noyau indole (noyau benzène lié à un noyau pyrrole) hydrophobe permettant la formation de liaisons faibles, ou liaisons « hydrophobes » avec d'autres acides aminés hydrophobes comme la leucine, contribuant ainsi aux structures tertiaire et quaternaire des protéines.

Son poids moléculaire est de 204,23 Da et son pHi (potentiel hydrogène isoélectrique, à savoir le pH sous lequel le tryptophane est électriquement neutre) est de 5,89. Il est détruit par une hydrolyse acide, comme tous les acides aminés aromatiques.

b. Proportion au sein des protéines

Chez l'Homme, le tryptophane représente environ 1% des acides aminés des protéines de l'organisme : c'est le plus rare des 20 acides aminés dans la séquence primaire des protéines (3), ce qui fait de lui un des acides aminés limitant dans la synthèse protéique.

c. Acide aminé essentiel

Le tryptophane fait partie des 9 acides aminés essentiels du chien avec l'arginine, la lysine, la méthionine, l'histidine, la leucine, l'isoleucine, la valine et la phénylalanine. Ces acides aminés sont dits essentiels car ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme donc doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation. L'absence de l'un d'eux dans la ration alimentaire déséquilibre le bilan azoté (2). Le tryptophane de l'organisme provient donc exclusivement de la dégradation des protéines d'origine alimentaire.

2) Teneurs en tryptophane des aliments

a. Teneurs en tryptophane des principaux aliments

Le tableau 1 présente les teneurs en acides aminés essentiels de différents types d'aliment, en mg par gramme de protéines brutes.

	Histidine	Isoleucine	Leucine	Lysine	Méthionine	Phénylalanine	Thréonine	Tryptophane	Valine	Teneur protéique pour 100g
Lait de vache	29	65	109	83	35	107	48	15	72	3,33
Œuf de poule	26	72	98	70	59	108	55	18	87	12,9
Viande de bœuf	39	58	91	108	44	92	54	13	62	21,7
Poulet à rôti	30	64	89	702	47	84	51	14	59	20,6
Poisson osseux	29	54	95	109	58	82	60	12	63	17,5
Grain de blé	23	45	77	32	43	90	37	13	53	11,5
Farine blanche	22	43	82	23	41	89	32	12	49	10,6
Grain de riz	26	47	95	42	36	103	46	12	69	7,4
Seigle	22	43	76	45	38	97	40	13	60	8,7
Maïs	30	50	143	34	38	99	46	8,7	60	9,2
Avoine	23	48	87	47	23	97	49	16	67	12,6
Soja	25	53	84	56	35	95	44	13	52	36,9
Haricots secs	33	70	106	88	23	112	54	11	76	21,3
Pois sec	34	82	102	93	35	113	67	15	79	22,9
Lentille	30	86	90	80	20	95	47	10,5	59	23,5
Pois chiche	27	57	74	69	27	82	35	8	49	19,8
Pomme de terre	20	52	70	65	25	90	45	15	65	2
Arachide	28	49	80	43	29	108	34	13	57	26
Tournesol	28	61	76	40	19	85	39	14	56	26,5
Noix	26	47	79	31	33	90	37	12	53	14,4
Amande	21	47	78	31	34	95	33	9,3	60	18,3
Noisette	23	64	74	32	27	82	33	18	73	14,1

Tableau 1 : Teneur de différents aliments en acides aminés essentiels, en mg/g de protéines brutes,

d'après (4)

Les protéines animales sont en général plus riches en tryptophane que les protéines végétales. Dans le Tableau 1, rapportant la teneur en tryptophane de différents aliments, on note que l'œuf de poule et la noisette sont les aliments les plus riches en tryptophane ; suit l'avoine, puis le lait de vache, les poissons et les viandes.

b. Importance du ratio Trp/LNAA

Les aliments les plus riches en tryptophane ne sont pas forcément ceux qui en apporteront le plus à l'organisme : le ratio Trp(Tryptophane)/LNAA(Large Neutral Amino Acids) est plus important à considérer que la concentration effective en tryptophane. En effet, les LNAA comprennent les grands acides aminés neutres tels que la tyrosine, la phénylalanine et les acides aminés à chaîne ramifiée comme la leucine, l'isoleucine et la valine. Tous ces acides aminés entrent en compétition avec le tryptophane pour le passage de la barrière hémato-méningée : les mécanismes et l'importance de ce passage dans la synthèse de la sérotonine seront détaillés dans le chapitre 2.2. Aussi, pour qu'une forte quantité de tryptophane passe la barrière hémato-méningée, il faut non seulement que sa concentration sanguine soit importante, mais également que la concentration en LNAA soit la plus faible possible. Aussi, lorsque le ratio Trp/LNAA, qui est le rapport entre la concentration plasmatique en tryptophane et la concentration plasmatique en LNAA, est faible, cela signifie que la concentration plasmatique en tryptophane est faible et/ou que la concentration en LNAA est élevée. Dans ce cas, les LNAA auront alors un avantage pour le passage de la barrière hémato-méningée. A l'inverse, les aliments dont le ratio Trp/LNAA est élevé sont donc ceux qui favorisent le passage du tryptophane à travers la barrière hémato-méningée, étape clé dans la synthèse de la sérotonine.

c. Les aliments les plus riches en tryptophane

Ainsi, l'œuf et la noisette font tous deux partie des aliments les plus riches en tryptophane, mais l'œuf possède un ratio Trp/LNAA plus élevé que la noisette. De plus, même si la noisette a une teneur en tryptophane plus élevée que le lait de vache, elle est moins riche en tryptophane que l'albumine, une des protéines du lactosérum de vache. Chez l'Homme, la supplémentation en albumine augmente d'environ 16% le ratio plasmatique Trp/LNAA, 90 minutes après sa consommation (5).

On peut donc conclure que l'œuf de poule et le lactosérum de lait de vache sont non seulement les aliments les plus riches en tryptophane, mais aussi ceux dont le ratio

Trp/LNAA est le plus élevé. Ces aliments favorisent donc la synthèse de sérotonine à partir du tryptophane.

3) Besoin alimentaire du chien en tryptophane

Le tableau 2 présente les besoins en acides aminés du chien adulte selon les données de la Fédération Européenne de l'Industrie des Aliments pour Animaux Familiers (FEDIAF) de 2013 :

Nutriments	Adultes	Croissance <14 sem et reproduction	Croissance > 14 sem
Protéines	18	25	20
Arginine	0,52	0,82	0,69
Histidine	0,23	0,39	0,25
Isoleucine	0,46	0,65	0,50
Leucine	0,82	1,29	0,80
Lysine	0,42	0,88	0,70
Méthionine	0,31	0,35	0,26
Méth + cystéine	0,62	0,70	0,53
Phénylalanine	0,54	0,65	0,50
Phényl +Tyrosine	0,89	1,30	1,00
Thréonine	0,52	0,81	0,64
Tryptophane	0,17	0,23	0,21
Valine	0,59	0,68	0,56

Tableau 2 : Teneurs minimales recommandées en acides aminés chez le chien en gramme par 100 g de matière sèche, d'après (6)

Nous pouvons voir que le tryptophane représente 0,94% des besoins en protéines du chien. Il est l'acide aminé essentiel dont la teneur minimale recommandée pour le chien est la plus faible.

Chapitre 2 : Absorption et métabolisme du tryptophane

1) Passage de la barrière intestinale

Le tryptophane provenant exclusivement de la dégradation des protéines alimentaires, la première étape de son absorption par l'organisme est la digestion protéique : en effet, les protéines et polypeptides ne sont pas absorbables tels quels par les entérocytes (7).

Ce sont les protéases qui assurent la digestion peptidique et il en existe deux types : les endopeptidases, clivant les liaisons peptidiques au sein des protéines, et les exopeptidases, attaquant les liaisons terminales, à savoir les peptides possédant un radical COOH ou NH₂ libre.

La première enzyme à intervenir est la pepsine, dont le précurseur, le pepsinogène, est libéré par les cellules principales de l'estomac sous l'action de la gastrine et transformé en pepsine sous l'action de l'acide chlorhydrique. La pepsine clive les liaisons impliquant uniquement les acides aminés aromatiques : la phénylalanine et la tyrosine. Cette digestion protéique est donc limitée.

La trypsine poursuit la digestion protéique dans la lumière intestinale (duodénum et jéjunum) : elle est issue du pancréas sous forme de trypsinogène et activée par l'entérokinase au niveau de la bordure en brosse des entérocytes. Elle attaque les liaisons peptidiques dans lesquelles sont impliquées la lysine et l'arginine, du côté C-terminal. La trypsine active ensuite les autres enzymes nécessaires à la digestion des protéines : chymotrypsine, élastase, carboxypeptidase.

Des oligopeptides sont alors obtenus, pouvant être absorbés par les entérocytes s'ils sont composés de moins de trois acides aminés (di- ou tri-peptides). L'absorption par les entérocytes est assurée par différentes protéines de transport spécifiques de certains groupes d'acides aminés : par exemple, les acides aminés aromatiques ont des transporteurs

spécifiques, de même que les acides aminés aliphatiques, basiques ou acides. Le transport à travers la membrane des entérocytes est dépendant ou non du gradient des ions sodium. La sortie des acides aminés des entérocytes se déroule passivement par accumulation d'acides aminés dans la cellule muqueuse (2). Environ 5% des acides aminés sont utilisés par l'entérocyte lui-même à des fins énergétiques et pour son renouvellement cellulaire.

Les oligopeptides sont hydrolysés au sein des entérocytes par des di et tripeptidases : seuls les acides aminés gagnent la circulation sanguine.

2) Passage à travers la barrière hémato-méningée et facteurs de variation

La barrière hémato-méningée (BHE) est « l'ensemble des structures séparant le compartiment liquidien sanguin de l'encéphale des deux autres compartiments liquidiers du système nerveux central, à savoir le liquide extracellulaire du tissu cérébral et le liquide cérébro-spinal (LCS) » (8). Les échanges entre LCS et liquide extracellulaire du cerveau se font passivement, par simple diffusion, tandis que la BHE interdit tout échange par diffusion simple entre le sang et le liquide extracellulaire du cerveau : c'est elle qui assure une stabilité de l'environnement interne du cerveau. Elle est composée de cellules unies par des jonctions serrées, formées essentiellement de phospholipides (couche bimoléculaire) ce qui signifie que les substances hydrosolubles ne peuvent pas passer librement la BHE.

La synthèse de sérotonine dans le SNC dépend donc du passage du tryptophane à travers la barrière hémato-méningée. Ce passage est sous l'influence de plusieurs facteurs : l'espèce, la race, le sexe, le statut social, l'âge, l'activité et le niveau d'éveil (9).

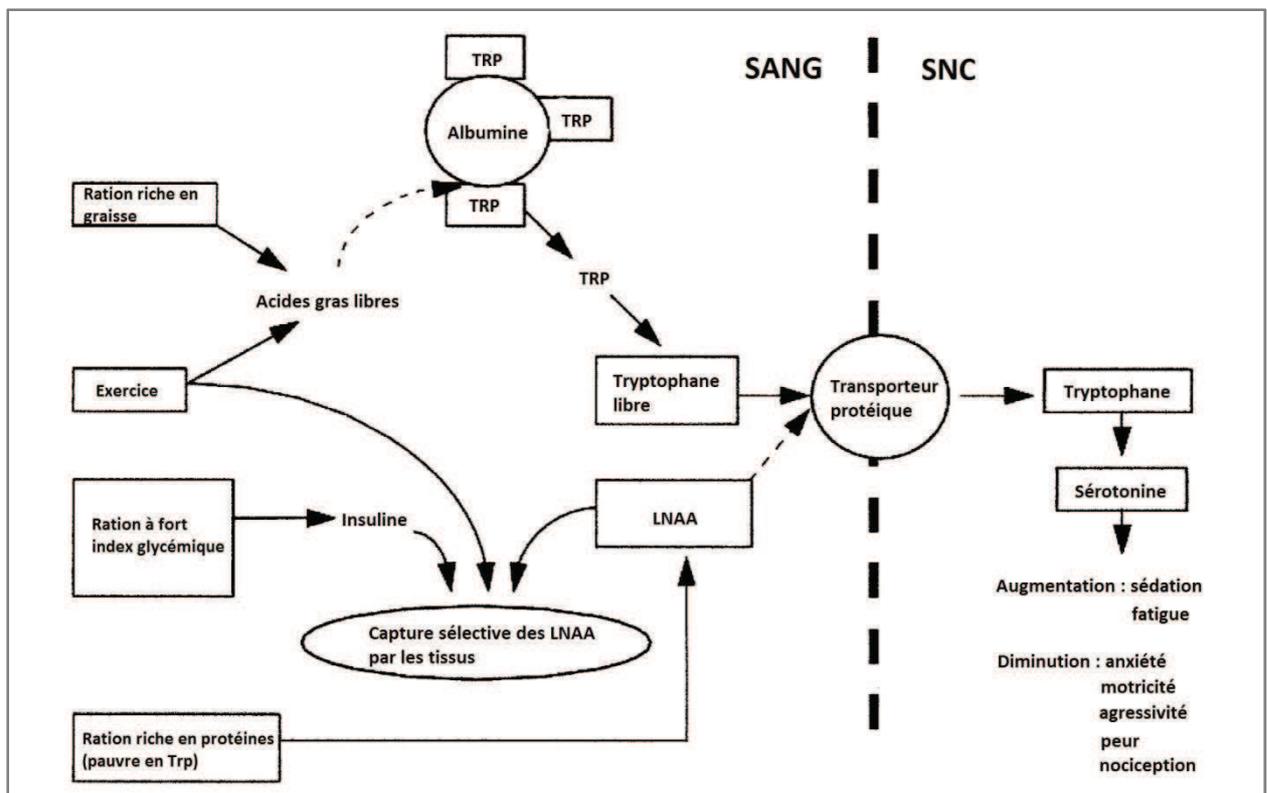


Figure 2 : Effet de l'alimentation et de l'exercice sur la capture du tryptophane par le SNC, d'après (10).

La figure 2 montre que seul le tryptophane libre est disponible pour le passage à travers la barrière hémato-méningée ; or, le tryptophane libre représente seulement 15-20% du tryptophane total circulant, contre 75-80% lié à l'albumine. Le tryptophane est en effet le seul acide aminé se liant à l'albumine (11).

Cependant, le tryptophane a une faible affinité pour l'albumine et cette liaison est sous l'influence de trois facteurs (12) :

- i. Le taux de lipolyse, car les acides gras estérifiés rompent la liaison entre le tryptophane et l'albumine en entrant en compétition avec le tryptophane pour la liaison avec l'albumine plasmatique. Par exemple, l'augmentation du taux d'acides gras plasmatiques après ingestion d'une ration riche en graisse ou après un exercice physique peut engendrer une augmentation du taux de tryptophane libre, donc plus disponible pour le passage de la barrière hémato-méningée, et ainsi, entraîner une hausse de la synthèse de sérotonine dans le SNC.
- ii. Le contact du complexe tryptophane-albumine avec le glycocalyx membranaire des cellules endothéliales. Ce contact entraîne la dissociation du complexe (13). La dissociation est facilitée par un faible débit sanguin. Ainsi, les variations du flux sanguin peuvent affecter l'apport local en tryptophane.
- iii. La capture du tryptophane par les différents tissus.

Il a été estimé que 70 à 80% du tryptophane plasmatique total serait disponible pour le transport à travers la barrière hémato-méningée, donc que l'albumine jouerait un rôle mineur dans la détermination du taux de tryptophane susceptible de passer la barrière (14).

L'élément déterminant dans le passage du tryptophane à travers la barrière hémato-méningée est que ce passage se fait grâce à des transporteurs actifs des acides aminés (LAT1), ayant également une affinité pour les LNAA (Large Neutral Amino Acids) tels que la tyrosine, la phénylalanine et les acides aminés à chaîne ramifiée comme la leucine, l'isoleucine et la valine, dont les structures moléculaires sont représentées dans la figure 3.

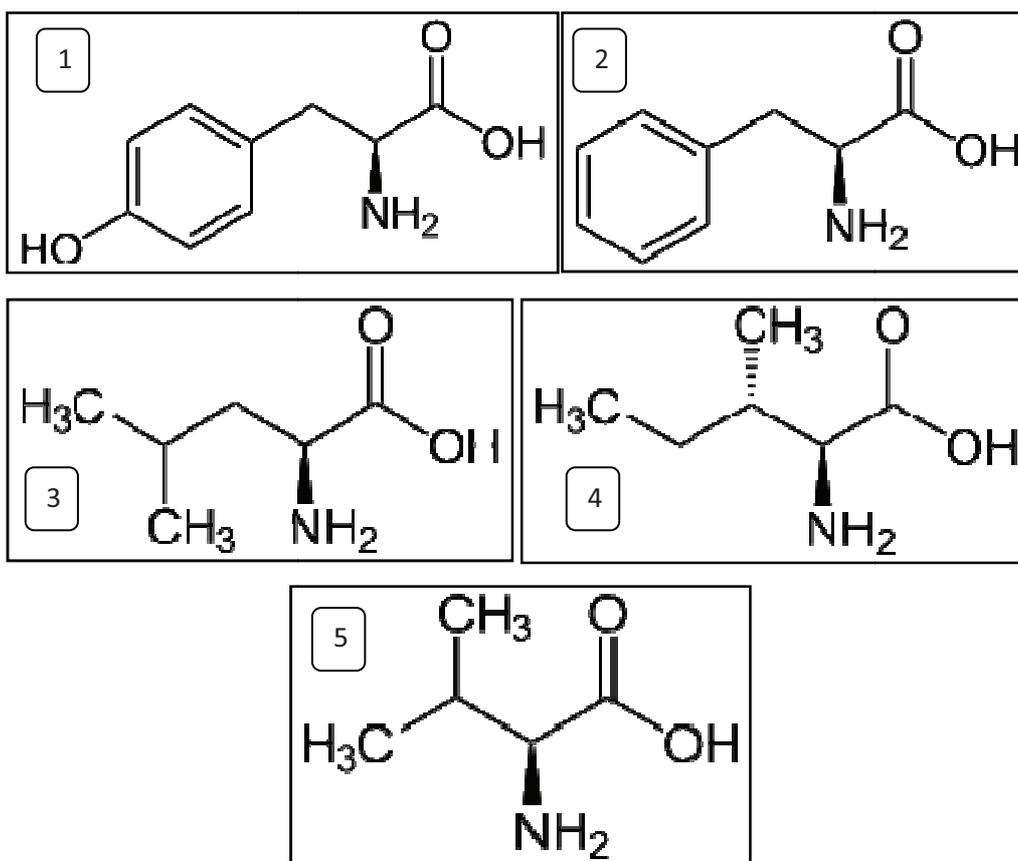


Figure 3 : Exemples de structure chimique de LNAA

Tyrosine [1] - Phénylalanine [2] - Leucine [3] - Isoleucine [4] - Valine [5]

(Structures extraites du site Wikipédia)

Ainsi, le tryptophane entre en compétition avec ces acides aminés pour le passage à travers la barrière hémato-méningée. Pour optimiser le passage d'une quantité donnée de tryptophane, il faut que le ratio Trp/LNAA (ratio concentration plasmatique en tryptophane/concentration plasmatique en LNAA) soit élevé. Une étude de 1983 de Leathwood et Ashley (citée dans (15)) a permis de montrer une corrélation entre le ratio Trp/LNAA plasmatique et la concentration en tryptophane dans le cerveau et une corrélation entre le ratio Trp/LNAA et taux de sérotonine dans le cerveau. Des rations ayant différentes compositions (tryptophane seul ou mixé avec différents acides aminés) ont été données à des rats, à jeun depuis 18h. Les taux plasmatiques de tryptophane et de LNAA ont été mesurés, ainsi que les concentrations cérébrales en tryptophane et en sérotonine. Les résultats sont exposés dans la figure 4.

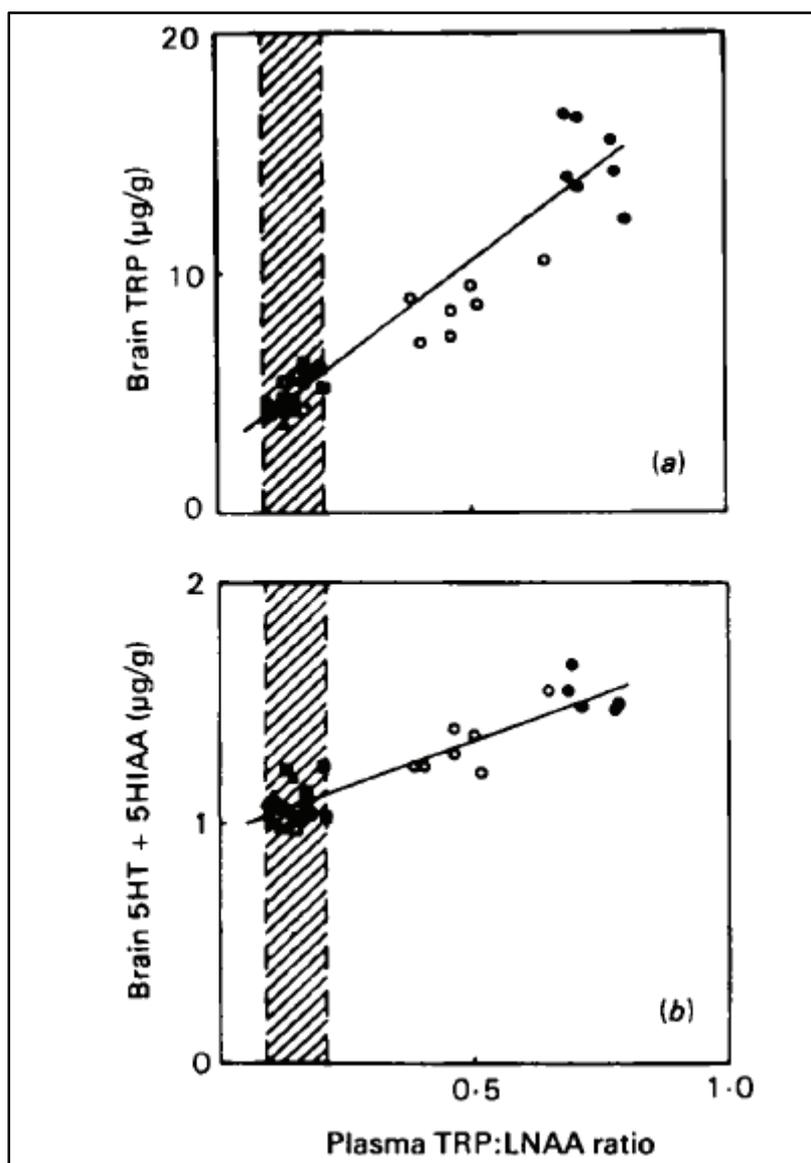


Figure 4 : Corrélation entre le tryptophane cérébral (a) ou sérotonine cérébrale (b) avec le ratio Trp/LNAA plasmatique, d'après (15)

La Figure 4 montre qu'il y a une relation de proportionnalité entre ratio Trp/LNAA et le taux de tryptophane et de sérotonine dans le cerveau. Plus le taux de LNAA augmente, moins il y a de sérotonine synthétisée dans le système nerveux central.

Il est fréquemment dit que boire du lait sucré faciliterait l'endormissement : ceci n'est pas infondé, puisque la sérotonine est impliquée dans le sommeil. On a vu que la sérotonine était synthétisée à partir du tryptophane, acide aminé abondamment présent dans le lait,

plus précisément dans le lactosérum du lait de vache. On sait également que pour qu'il y ait synthèse de sérotonine dans le SNC, il faut que le tryptophane passe la barrière méningée et, par conséquent, il faut réduire au maximum les LNAA entrant en compétition avec le tryptophane pour le passage à travers la BHE. Or, La présence de glucides dans l'aliment (ici le saccharose ajouté au lait) apporte un avantage au tryptophane pour le passage de la BHE en diminuant la concentration de LNAA plasmatiques : le pic d'insuline provoqué par les glucides augmente la capture des LNAA par les muscles squelettiques, mais pas celle du tryptophane lié à l'albumine, qui représente environ 80% du tryptophane plasmatique. Ceci confère alors un avantage sélectif au tryptophane pour le passage de la barrière hémato-méningée (16). Cette observation avait d'abord été faite par Ashley dans une publication de 1982, qui avait mesuré les concentrations plasmatiques en tryptophane et en LNAA et calculé le ratio Trp/LNAA en fonction de la teneur en glucides de la ration (figure 5) (15).

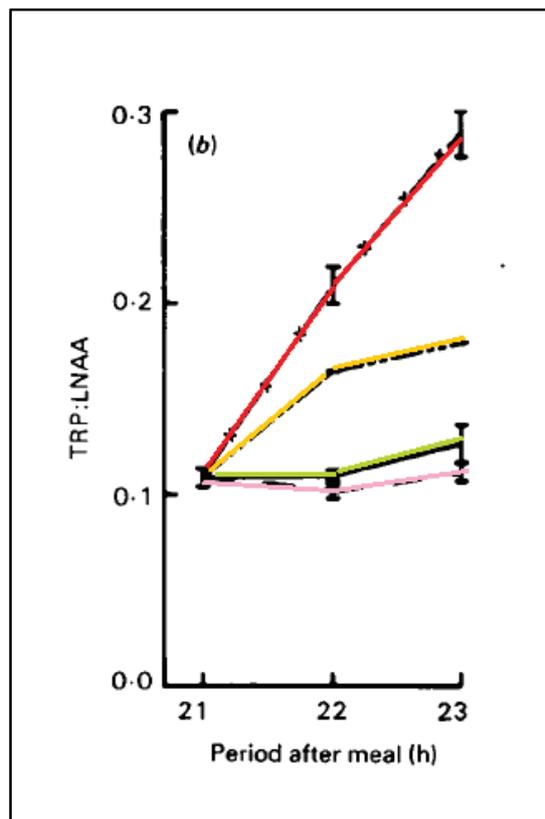


Figure 5 : Ratio Trp/LNAA en fonction de la composition de 4 rations, d'après (15)

Ration riche en carbohydrates (70 g de glucides, 25 g de graisse, 1,6 g de protéines) en vert

Ration riche en protéine (50 g de glucides, 25 g de graisse, 22 g de protéines) en rose

Les mêmes rations supplémentées en tryptophane (400 mg de tryptophane) respectivement en rouge et orange.

Ce travail montre que la ration riche en glucides supplémentée en tryptophane (en rouge) augmente significativement le ratio Trp/LNAA comparée à la ration riche en protéine supplémentée en tryptophane (en orange). Ces résultats sont en adéquation avec les conclusions de Wurtman, selon lesquelles le pic d'insuline, faisant suite à un repas riche en glucides, augmente le ratio Trp/LNAA (16).

3) Etapes de la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane dans le SNC

La biosynthèse de la sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), à partir du tryptophane se déroule dans les cellules sérotoninergiques du système nerveux, les cellules entérochromaffines et les mastocytes, en deux étapes schématisées dans la figure 6.

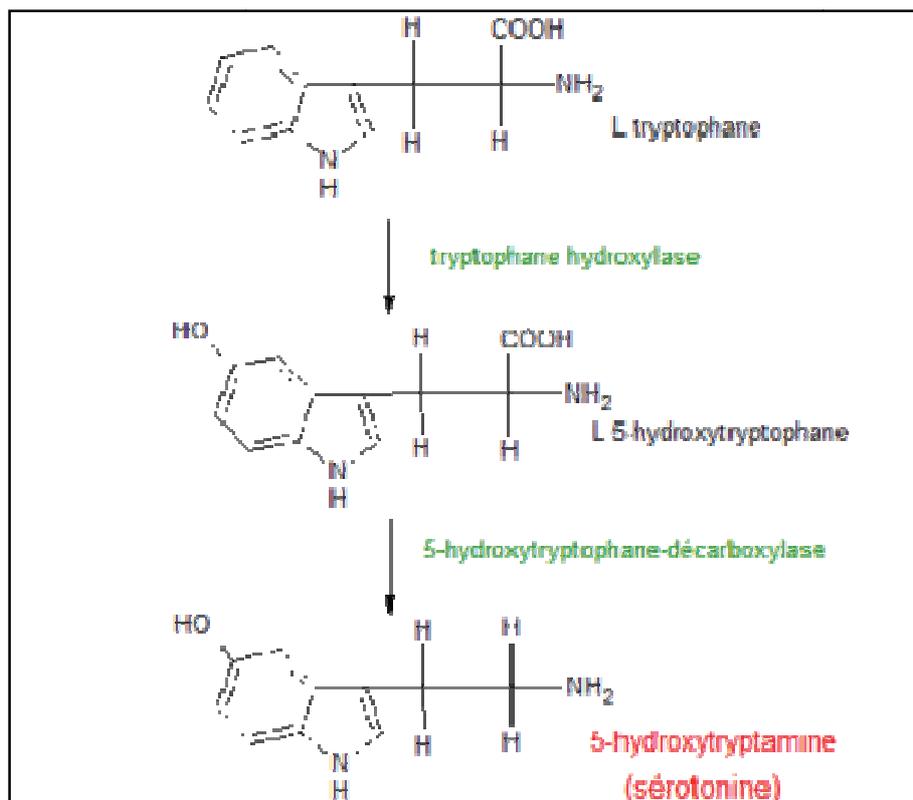


Figure 6 : Etapes de la synthèse de la sérotonine

(Source de la figure : Wikipédia)

La première étape, la plus limitante, est l'hydroxylation du tryptophane en 5-hydroxytryptophane, réaction catalysée par la tryptophane hydroxylase. Cette enzyme n'est pas saturée par le tryptophane, en conditions physiologiques (17). C'est une étape limitante car elle nécessite la présence de tétrahydrobioptérine, d'oxygène, de NADPH₂ et de fer ou de cuivre (18). La tryptophane hydroxylase est spécifique des cellules synthétisant la sérotonine. Cette première réaction est sous l'influence de plusieurs facteurs, à savoir la concentration en tryptophane plasmatique, et notamment en tryptophane libre comme nous le verrons par la suite, la phosphorylation Ca²⁺-dépendante de la tryptophane hydroxylase et la disponibilité des cofacteurs de l'enzyme (15).

La deuxième étape est la décarboxylation du 5-hydroxytryptophane en sérotonine, catalysée par une décarboxylase. Cette réaction peut se mettre en place dans toutes les cellules des mammifères.

La biosynthèse de la sérotonine se déroule dans les neurones sérotoninergiques, mais aussi dans les cellules entérochromaffines du tube digestif (95%), les mastocytes et les ostéoclastes du tissu osseux. La sérotonine est ensuite stockée essentiellement dans le sang, plus précisément dans les plaquettes sanguines qui ne la synthétisent pas mais la fixent à partir du plasma, par un mécanisme de transport actif à partir des cellules entérochromaffines (19). Les plaquettes étant détruites par les macrophages de la rate et du foie, Esparmer en 1950 a mesuré des taux de sérotonine élevés dans la rate (1).

L'élimination de la sérotonine, après sa libération dans la fente synaptique, est assurée par sa recapture par un transporteur membranaire spécifique (SERT pour SERotonin Transporter) permettant le retour de la sérotonine dans les terminaisons pré-synaptiques des neurones. La dégradation de la sérotonine dans ces terminaisons est ensuite assurée par la monoamine oxydase de type A : cette dégradation produit de l'acide 5-hydroxyindole acétique excrété au niveau rénal. Il est donc mesurable dans les urines, ce qui fait de lui un marqueur de l'activité sérotoninergique.

4) Autres voie métaboliques du tryptophane

Après avoir traversé la BHE, le tryptophane est utilisé dans différentes voies métaboliques (figure 7).

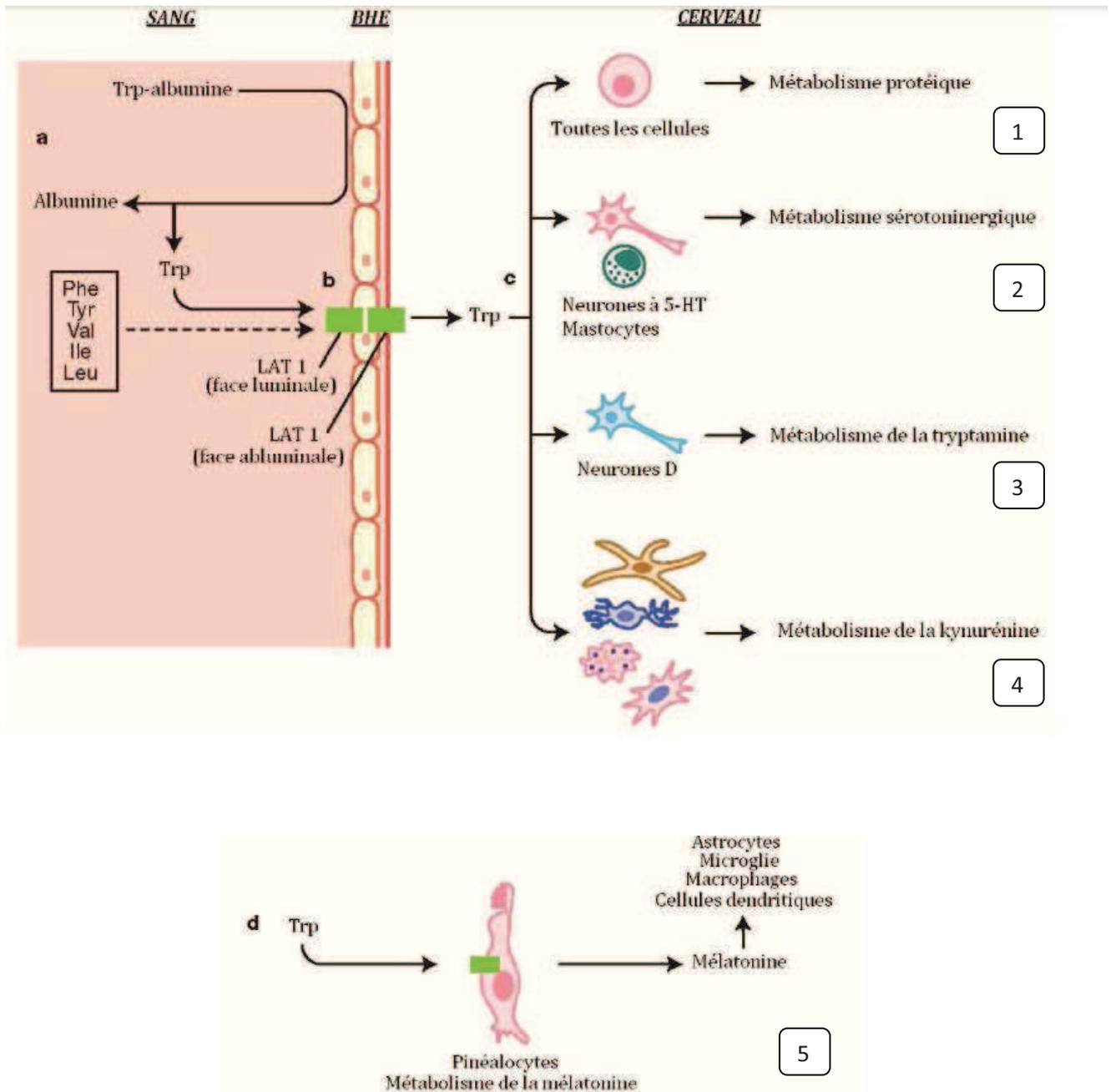


Figure 7 : Voies métaboliques impliquant le tryptophane, d'après (13)

Le tryptophane est majoritairement utilisé pour la synthèse protéique dans l'ensemble des cellules de l'encéphale [1].

Nous avons détaillé précédemment le métabolisme de la sérotonine dans les neurones sérotoninergiques et les mastocytes [2].

Dans les neurones D, neurones comparables aux neurones dopaminergiques, le tryptophane est impliqué dans la synthèse de tryptamine, de phényléthylamine, de tyramine et d'octopamine [3]. La tryptamine provient de la décarboxylation directe du tryptophane. Elle est présente en très faible quantité dans le système nerveux mais peut moduler l'action de la sérotonine comme neurotransmetteur (20).

La mélatonine est synthétisée à partir du tryptophane dans la glande pinéale, glande non protégée par la BHE [5]. La sécrétion de mélatonine se fait pendant la nuit, est inhibée par la lumière et régule les rythmes circadiens de l'organisme (1).

La voie [4] de la figure 7 représente une voie de dégradation du tryptophane : la voie de la kynurénine. Elle se déroule dans des neurones, les astrocytes, la microglie et les cellules dentritiques. Elle est, après la synthèse protéique, la deuxième voie métabolique du tryptophane. Environ 95% du tryptophane non utilisé pour la synthèse protéique est converti en kynurénine, contre seulement environ 1 à 5% en sérotonine.

Deux enzymes sont impliquées dans la synthèse de kynurénine à partir du tryptophane : la tryptophane-2,3-dioxygénase (TDO) et l'indoléamine-2,3-dioxygénase (IDO) (13).

La TDO est une hémoprotéine produite par le foie principalement, même si sa présence dans le SNC de la souris a été démontrée par une étude récente (Kanai, Nakamura & al. 2009). L'activité de cette enzyme est modulée par le tryptophane : l'administration de tryptophane augmente l'activité de la TDO, engendrant une baisse de la concentration en tryptophane disponible pour la synthèse de sérotonine et de kynurénine dans le SNC. Ainsi, l'activité de la TDO permet une régulation fine de la concentration centrale en tryptophane. De plus, il a

été montré que la TDO est activée par les glucocorticoïdes, lui conférant ainsi un rôle majeur dans la modulation du métabolisme du tryptophane en réponse à un facteur de stress.

L'IDO est aussi une hémoprotéine mais exprimée dans les cellules immunocompétentes (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) suite à l'activation du système immunitaire. En effet, elle est activée par les cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma (IFN γ). Cette enzyme est donc fortement impliquée dans la régulation du tryptophane en situation de stress : l'activation des axes du stress a d'importantes répercussions sur la libération des facteurs de l'immunité, influençant ainsi le métabolisme du tryptophane via la voie de la kynurénine. Ce mécanisme serait à l'origine du dérèglement du métabolisme du tryptophane chez les patients humains souffrant d'obésité d'après un travail récent (21) : de nombreux facteurs pro-inflammatoires sont sécrétés dans le tissu adipeux blanc des sujets humains obèses, augmentant l'activité de l'IDO et donc la dégradation du tryptophane par la voie de la kynurénine. Certains produits de cette dégradation s'avèrent neurotoxiques.

L'IDO catalyse la transformation du tryptophane en N-formylkynurénine, mais pas seulement, elle peut agir sur plusieurs indolamines dont la sérotonine : une hausse locale en IDO diminue significativement le taux de sérotonine. Dans le cerveau, elle est présente dans tous les types cellulaires (neurones et cellules gliales) mais son activité est considérablement réduite en conditions non-inflammatoires.

Ces deux enzymes catalysent la même réaction mais possèdent des propriétés biologiques distinctes liées à leur distribution dans l'organisme et leurs conditions d'activation. En condition physiologique, le métabolisme du tryptophane est majoritairement régulé par la TDO. A l'inverse, lorsqu'un processus inflammatoire est en œuvre, l'IDO prend une part plus importante dans la régulation du métabolisme du tryptophane.

La kynurénine produite est métabolisée au sein de deux voies : une voie générant de la 3-hydroxykynurénine et de l'acide quinolinique, dite voie « neurotoxique », pouvant entraîner un dysfonctionnement cellulaire, voire un mécanisme de mort cellulaire via le système

glutamatergique et le stress oxydant ; une seconde voie, dite « neuroprotectrice », aboutissant à la production d'acide kynurénique, composé semblant être capable d'inhiber les effets toxiques des composés produits par la voie neurotoxique.

Chapitre 3 : Action de la sérotonine et influence sur le comportement

1) Récepteurs sérotoninergiques : localisation et mode d'action

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques (ou neurones 5-HT) sont rassemblés en 9 noyaux (22) comme représenté sur la figure 8 :

- les noyaux du *raphe magnus*, *pallidus* et *obscurus* contenant des neurones dont les axones se terminent dans la moelle épinière.
- les noyaux du *raphe dorsal* et *médian* sont composés de neurones dont les fibres se terminent dans de nombreuses régions du cerveau antérieur et, en particulier, dans des structures limbiques impliquées dans les émotions, à savoir le cortex préfrontal, le septum, l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus et les noyaux amygdaliens.

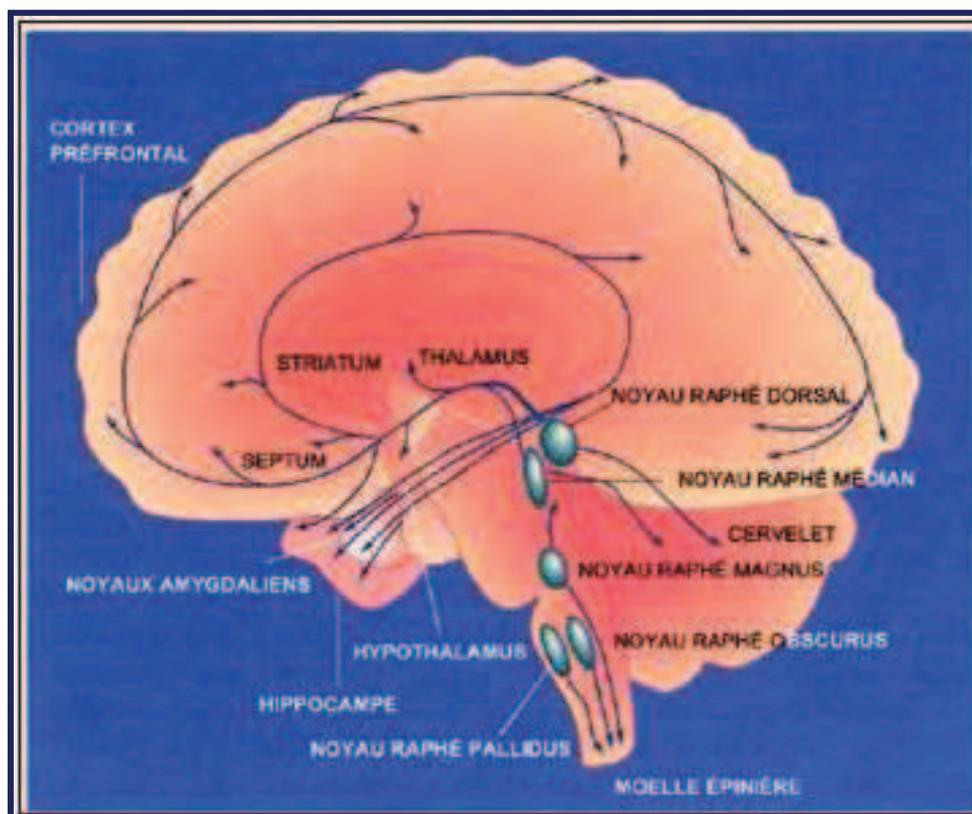


Figure 8 : Localisation des différents noyaux sérotoninergiques au sein de l'encéphale, d'après (22).

Les neurones 5-HT libèrent de la sérotonine, d'une part, au niveau des corps cellulaires des neurones, de façon indépendante de l'activité électrique du neurone, et d'autre part, au niveau des terminaisons axonales, en réponse à l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la fente synaptique (22). La sérotonine agit alors sur le neurone post-synaptique, provoquant excitation ou inhibition de ce neurone. La sérotonine est donc un neurotransmetteur, disposant de plusieurs récepteurs spécifiques de divers cibles, exerçant une action excitatrice ou inhibitrice en fonction de la nature du récepteur sérotoninergique sur lequel elle se fixe.

Quatorze récepteurs sérotoninergiques ont été identifiés à ce jour (23) :

- les récepteurs 5-HT₁ divisés en 5 sous-unités : 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F},
- les récepteurs 5-HT₂, avec 3 sous-unités : 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C},
- les récepteurs 5-HT₃,
- les récepteurs 5-HT₄,
- les récepteurs 5-HT₅, avec 2 sous-unités : 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B},
- les récepteurs 5-HT₆,
- les récepteurs 5-HT₇.

Si ces récepteurs 5-HT sont exprimés par les neurones non-sérotoninergiques post-synaptiques, les neurones « cibles » de la sérotonine, ces récepteurs sont appelés « hétérorécepteurs ». S'ils sont exprimés par les neurones sérotoninergiques eux-mêmes, ils sont appelés « autorécepteurs » : la sérotonine exerce alors un rétrocontrôle sur le neurone qui l'a émise. Un type de récepteur peut être auto ou hétéro-récepteur en fonction de sa localisation au sein de la fente synaptique.

La figure 9 schématise deux neurones exprimant des récepteurs sérotoninergiques : le neurone central est le neurone sérotoninergique, « émetteur » : il synthétise et libère de la sérotonine. Celui de droite est le neurone post-synaptique non-sérotoninergique, « cible », exprimant différents récepteurs à la sérotonine au niveau de la fente synaptique.

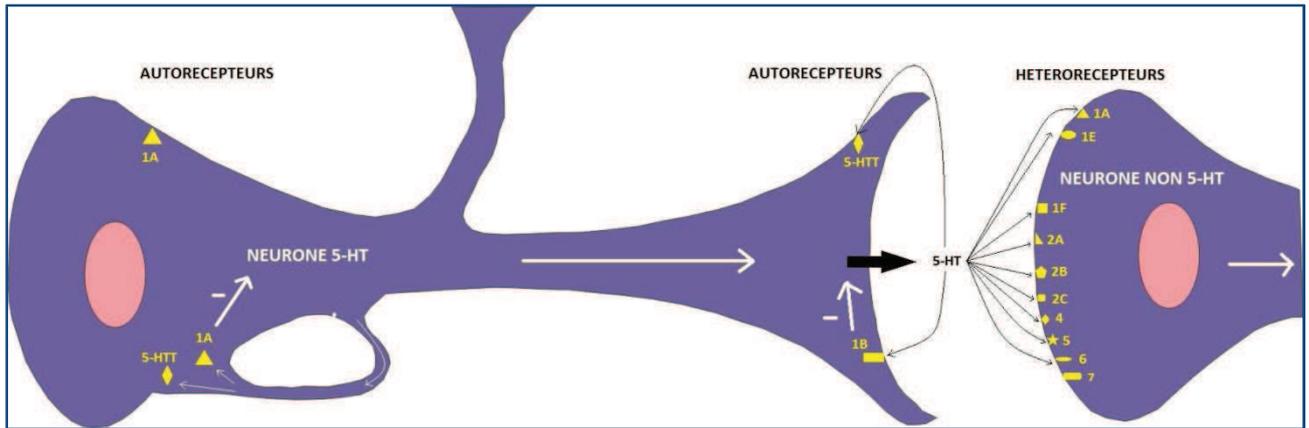


Figure 9 : Schéma montrant un neurone sérotoninergique avec la localisation supposée de ses différents récepteurs et transporteurs et un neurone post-synaptique non-sérotoninergique, d'après

(23).

a) Les hétérorécepteurs de la sérotonine

L'ensemble des récepteurs post-synaptiques ou hétérorécepteurs de la sérotonine peut être divisé en deux superfamilles : les récepteurs couplés aux protéines G et les récepteurs canaux ioniques. L'activité des récepteurs 5-HT_{1,2,4,5,6,7} dépend de la modulation de l'adénylate cyclase ou du phosphoinositol, via une protéine G, alors que les récepteurs 5-HT₃ sont des protéines canaux ioniques.

Nous allons nous intéresser à trois groupes fonctionnels de récepteurs post-synaptiques à la sérotonine : les récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂ et 5-HT₃.

Les **récepteurs 5-HT_{1(A&B)}** sont des récepteurs couplés à des protéines G. Ils ont une très forte affinité pour la sérotonine. Leur mode d'action est le suivant (22) :

- fixation de la sérotonine sur le récepteur ;
- modification de la configuration spatiale du récepteur ;
- modification de la configuration active de la protéine G ;
- ouverture du canal potassique sous l'action de la protéine G activée ;
- flux sortant de potassium d'où hyperpolarisation de la membrane.

Cette hyperpolarisation de la membrane post-synaptique empêche la propagation du message nerveux : la sérotonine est donc inhibitrice. Le neurone cible est alors au repos.

Les récepteurs 5-HT_{1A} sont des hétérorécepteurs exprimés dans le système limbique au niveau post-synaptique. Ils sont la cible privilégiée des anxiolytiques et antidépresseurs.

Les **récepteurs 5-HT₂** ont une affinité plus faible pour la sérotonine et ne sont stimulés que lorsque les récepteurs 5-HT₁ sont saturés. Leur mode d'action est le suivant :

- fixation de la sérotonine sur le récepteur ;
- activation de la protéine G ;
- fermeture du canal K⁺ sous l'action de la protéine G activée.

Dans ce cas, les ions K⁺ s'accumulent dans l'espace intracellulaire, d'où une diminution de la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane. Ainsi, le seuil d'excitabilité du neurone est abaissé. La sérotonine agit donc comme un **messager exciteur**.

L'activation des récepteurs couplés à une protéine G, les 5-HT₁ et 5-HT₂, provoque une réaction lente, dont le signal n'engendre pas de potentiel d'action. Cette activation a seulement pour effet de moduler la polarisation de la membrane.

Enfin, les **récepteurs 5-HT₃** sont des récepteurs ionotropes, c'est-à-dire des protéines canaux ioniques. Leur mode d'action est le suivant :

- fixation de la sérotonine sur le récepteur ;
- ouverture du canal ;
- entrée massive d'ions Na⁺, d'où une dépolarisation de la membrane synaptique.

La réaction est déclenchée en quelques fractions de seconde. La sérotonine joue ici un rôle de neuromédiateur, car elle transmet un signal susceptible de déclencher la propagation d'un message nerveux et est donc, dans ce cas, **neuromodulatrice**.

Ces récepteurs 5-HT₃ se situent sur l'extrémité des fibres sensibles extrinsèques vagues et splanchniques. Leur stimulation engendre une sensation de nausée et provoque le vomissement car elle envoie un signal à la moelle épinière jusqu'au centre du vomissement. Ainsi, les sétrons, antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃, sont utilisés pour combattre nausées et vomissements postopératoires ou induits par les traitements anticancéreux.

b) Les autorécepteurs et la régulation de la libération sérotoninergique

Les autorécepteurs sont exprimés dans les corps cellulaires et les dendrites des neurones sérotoninergiques. On les trouve dans le noyau du *raphe*, l'hippocampe, les amygdales et les noyaux de la base (24).

Ce sont les récepteurs de type 5-HT₁, donc inhibiteurs. Lorsque la concentration de sérotonine extracellulaire atteint une valeur seuil, ils fixent la sérotonine, provoquant une hyperpolarisation de la membrane cellulaire et donc une inhibition de la propagation du message nerveux par le neurone sérotoninergique (22). La libération sérotoninergique au niveau synaptique est alors diminuée voire annulée. La sérotonine, via ces autorécepteurs, est donc à l'origine de sa propre inhibition.

Les autorécepteurs 5-HT_{1A} sont somatodentritiques, comme schématisé sur la figure 10. Activés par la sérotonine, ils inhibent directement l'excitation neuronale et ainsi la libération de sérotonine dans la fente synaptique.

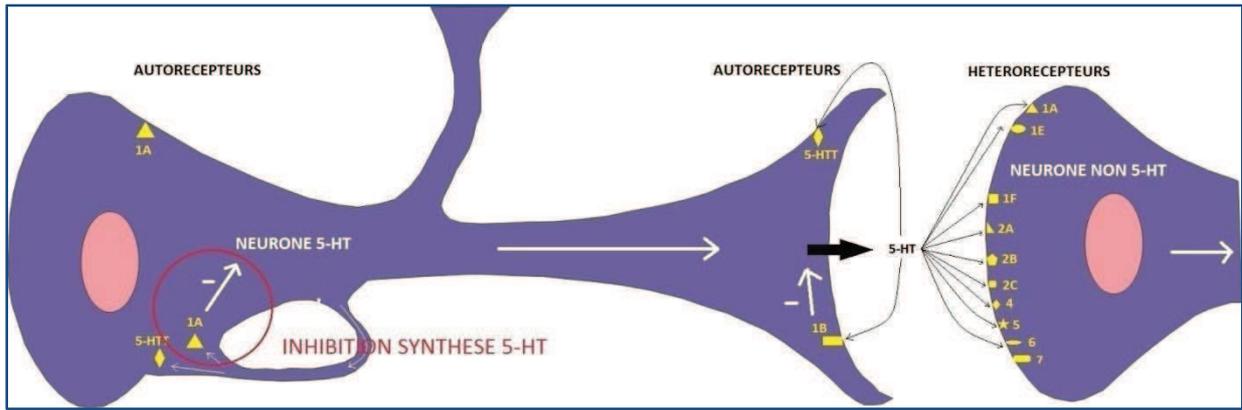


Figure 10 : Mode d'action des autorécepteurs 5-HT_{1A}: la fixation de 5-HT sur ces récepteurs inhibe la synthèse de sérotonine par le neurone 5-HT, d'après (23).

Les autorécepteurs 5-HT_{1B} sont situés au niveau de la terminaison axonale (figure 11). La fixation de la sérotonine à ces récepteurs interrompt l'excitation de la cellule nerveuse, conduisant à une inhibition directe de la libération de 5-HT.

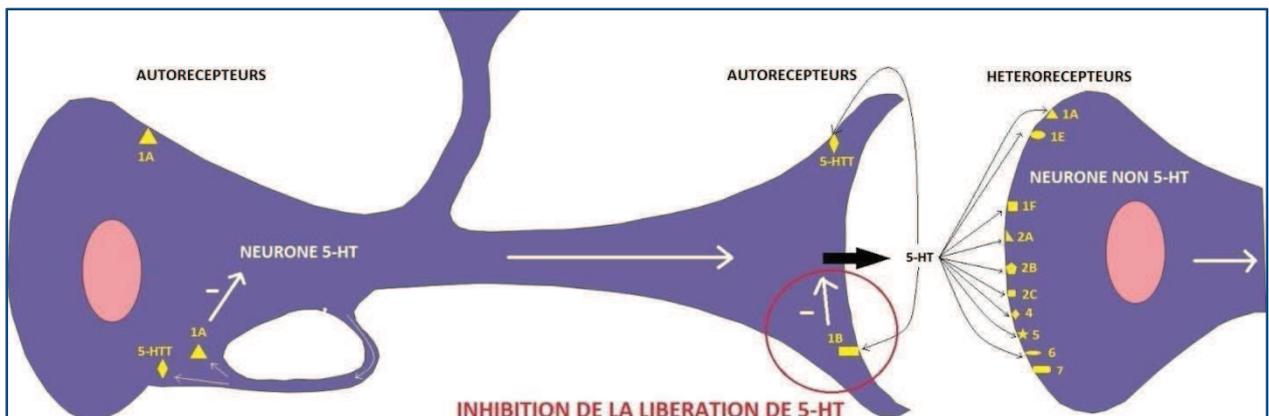


Figure 11 : Mode d'action des autorécepteurs 5-HT_{1B}: la fixation de 5-HT sur ces récepteurs inhibe la libération de sérotonine au niveau synaptique, d'après (23).

Un troisième mécanisme de régulation (figure 12) consiste en la recapture de la sérotonine par les transporteurs sérotoninergiques (5-HTT pour « 5-HT transporters ») dans la fente synaptique [1], ainsi qu'au niveau des dendrites et des corps cellulaires des neurones 5-HT [2]. Ce processus de recapture est essentiel au retour de la cellule à l'état de repos et à sa capacité à être de nouveau excitée par un potentiel d'action. Cette recapture évite également une sur-stimulation des récepteurs.

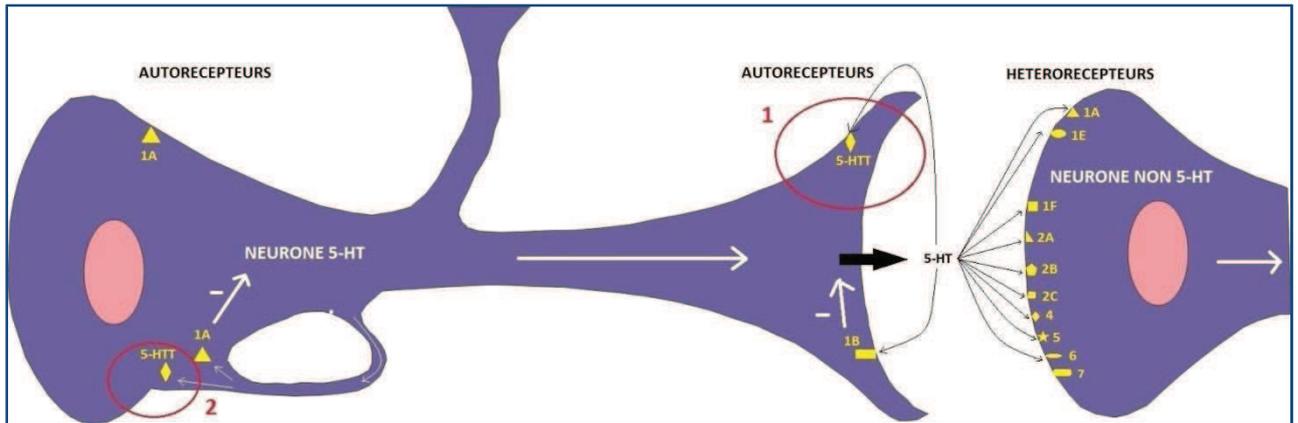


Figure 12 : Mode d'action des transporteurs sérotoninergiques au niveau synaptique [1] et au niveau des dendrites et des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques [2] : ils recaptent la sérotonine, d'après (23).

La diversité des récepteurs sérotoninergiques explique la pluralité d'action de la sérotonine. Ce neurotransmetteur est à l'origine d'un rétrocontrôle négatif via les autorécepteurs et les 5-HTT. Il faut cependant garder en tête que de nombreux autres systèmes (GABA, noradrénergique, dopaminergique, ...) régulent l'activité des neurones sérotoninergiques et que l'interaction entre tous ces facteurs détermine l'activité du système sérotoninergique.

2) Rôles physiologiques de la sérotonine

Au sein du SNC, la sérotonine joue de nombreux rôles, pluralité liée à une large innervation du SNC par les projections sérotoninergiques ainsi qu'à une grande diversité de récepteurs, de distribution et mode d'action différents (25). Elle intervient tant au niveau périphérique : agrégation plaquettaire, vasoconstriction, bronchoconstriction, contraction utérine et péristaltisme intestinal, qu'au niveau central : humeur, perception de la douleur, thermorégulation, sommeil, appétit, fonction sexuelle, ... (26).

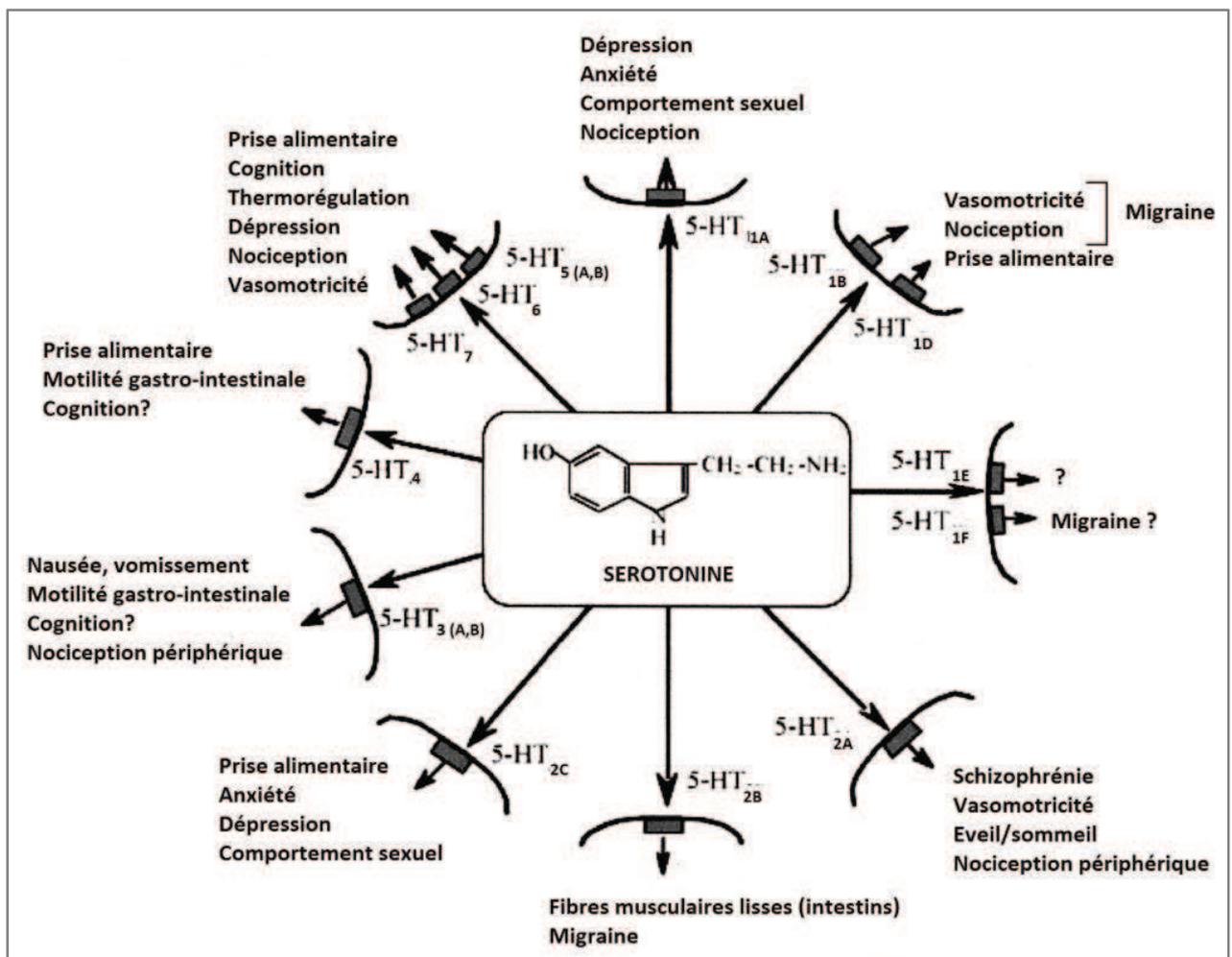


Figure 13 : Les récepteurs sérotoninergiques et comportements dans lesquels ils sont impliqués d'après (26)

Ce paragraphe ne présente pas les rôles de la sérotonine de façon exhaustive, ce composé étant impliqué dans de nombreux processus complexes ne faisant pas l'objet de théories uniques et précises. Nous nous limiterons à développer l'implication de la sérotonine dans le cycle veille/sommeil et dans la thermorégulation.

La sérotonine est impliquée dans des fonctions physiologiques comme le **cycle veille/sommeil** (27). Il a été montré en 1964 que chez le chat, la destruction du noyau du *raphe*, dont le péricaryon contient la majorité des récepteurs sérotoninergiques, engendrait une insomnie d'environ 10-15 jours chez le sujet étudié, menant à la mort par épuisement (27). Cette étude tend à montrer une corrélation entre sérotonine et sommeil, mais peut être discutée car la destruction du noyau du *raphe* n'a pas engendré qu'une destruction des neurones sérotoninergiques, le noyau du *raphe* étant composé de plusieurs types neuronaux. Chez le rat, les neurones sérotoninergiques représentent un tiers des neurones du noyau du *raphe* : on trouve également des neurones dopaminergiques, des interneurones GABAergiques ou encore des neurones exprimant le neuropeptide Y (NPY) (28).

Cependant, l'injection parentérale de PCPA (p-chlorophénylalanine) chez le chat entraîne une insomnie totale (29) : la PCPA est un inhibiteur spécifique de la tryptophane-hydroxylase, enzyme impliquée dans la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane. L'insomnie aurait donc effectivement pour origine une baisse de la synthèse de sérotonine.

Cette insomnie a été démontrée comme réversible par Denoyer et al. en 1989, par des microinjections de L-5-hydroxytryptophane (0,2-0,5 µg) dans l'aire préoptique de l'hypothalamus des chats de l'étude. De longues périodes de sommeil ont été restaurées par le L-5-hydroxytryptophane qui un précurseur de la synthèse de la sérotonine.

L'apparition de la voltamétrie, méthode d'électroanalyse permettant d'identifier et de mesurer quantitativement un grand nombre de composés (cations, composés organiques, ...), a permis de constater une augmentation de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques pendant l'éveil, et une diminution de cette activité pendant le sommeil jusqu'à un arrêt durant le sommeil paradoxal (30). Ce phénomène s'explique par le fait que

« l'éveil provoque sa propre inhibition selon une régulation de type homéostatique » : l'activation des récepteurs sérotoninergiques pendant l'éveil engendre la synthèse et la libération de sérotonine dans l'aire préoptique de l'hypothalamus. Via des voies GABAergiques, cette libération de sérotonine inhibe les mécanismes responsables de l'éveil, ce qui va stimuler les centres responsables du sommeil (au niveau du thalamus par exemple) (31).

Une composante du sommeil paradoxal est l'atonie musculaire : durant cette phase de sommeil, le sujet est totalement immobile. Or, l'activité des neurones sérotoninergiques est nulle durant cette phase, ce qui a conduit à suspecter une implication de la sérotonine dans l'**activité motrice** (32) (33).

La sérotonine est impliquée dans la **thermorégulation**. L'hypothalamus est le principal centre d'intégration de la thermorégulation de l'organisme. Les réponses thermorégulatrices de l'hypothalamus sont sous l'influence de la formation réticulée du mésencéphale et du noyau *raphe magnus* (34). L'étude de Brück et Hinckel, consistant en une électrostimulation de la formation réticulée et du noyau *raphe magnus* de cochons d'inde anesthésiés, a mis en évidence une influence de ces deux structures sur la thermorégulation, via les voies noradrénergiques et sérotoninergiques respectivement. Trois groupes de neurones (notés a, b, c) ont été différenciés au sein de l'hypothalamus en fonction de leur réponse thermorégulatrice (tableau 3).

Groupe	Réponse thermique	Nombre de type de neurones	Localisation	Effet de la stimulation de la formation réticulée	Effet de la stimulation du noyau <i>raphe magnus</i>
a	Réponse au froid	3	Aire préoptique et hypothalamus antérieur	→	↓
b	Pas de réponse	11	Hypothalamus antérieur	→	→
c	Réponse à la chaleur	6	Hypothalamus antérieur et postérieur	↓	↑

Tableau 3 : Présentation des types de neurones de l'hypothalamus en fonction de leur réponse au changement de température et de l'effet qu'ils subissent lors de la stimulation électrique du noyau du *raphe magnus* et de la formation réticulée. (→ aucun changement ; ↓inhibition ; ↑excitation), d'après (34).

Les neurones de type a sont impliqués dans la réponse thermorégulatrice au froid : face à un refroidissement de la peau, leur activité est stimulée. Ils favorisent donc la thermogenèse, réponse adaptative de l'organisme à un refroidissement de la peau. Au contraire, les cellules

du groupe c engendrent une réponse thermorégulatrice face à la chaleur : lors d'un réchauffement de la peau, leur activité augmente. Ces neurones favorisent la thermolyse.

Le tableau 3 montre que la stimulation de la formation réticulée du mésencéphale n'a pas d'influence sur les neurones de type a et b, mais inhibe les cellules de type c. Ces résultats sont en accord avec le fait que la formation réticulée est composée de cellules contenant de la noradrénaline et il a été montré que la noradrénaline agissait comme un inhibiteur de la réponse thermorégulatrice à la chaleur (35,36).

L'étude a montré également que les neurones de type a sont sous l'influence du noyau *raphe magnus* : la stimulation de ce dernier engendre une inhibition des neurones de ce groupe. Le noyau *raphe magnus* influence également l'activité des neurones de type c : il augmente l'activité de ce dernier lorsqu'il est stimulé. Ainsi, le noyau *raphe magnus*, essentiellement composé de neurones sérotoninergiques, stimule la réponse thermorégulatrice à la chaleur, et inhibe la réponse au froid. Ce résultat est en accord avec l'étude de Hori et Nikayama (35) montrant que la sérotonine accélère la réponse thermorégulatrice à la chaleur et inhibe l'activité des neurones répondant au froid, au sein de l'aire préoptique de l'hypothalamus. La sérotonine serait le principal neurotransmetteur impliqué dans la réponse à la chaleur des neurones hypothalamiques. Les cellules sérotoninergiques du noyau *raphe magnus* reçoivent des projections des récepteurs cutanés sensibles au chaud et au froid (37). La régulation de la réponse à la chaleur est donc le résultat de la balance entre les activités des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques.

D'autres fonctions vitales comme la **neurogenèse** (38) font intervenir la sérotonine : la formation du noyau du *raphe* et la synthèse de la sérotonine étant très précoces au moment du développement, l'hypothèse de l'implication de la sérotonine dans la maturation du cerveau a été émise (cité dans (28)).

Il a été également montré que l'action analgésique de la morphine était corrélée à l'activation des neurones sérotoninergiques via l'augmentation de l'activité de la tryptophane hydroxylase : la sérotonine serait donc impliquée dans les **mécanismes liés à la douleur**. La morphine augmente le turn-over et la libération de sérotonine au niveau cérébral (39). Réciproquement, la sérotonine faciliterait l'action de la morphine chez les sujets non neuropathes (à savoir les sujets dont la douleur n'est pas liée à une altération physique d'un ou plusieurs nerfs) (40). Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'effet de la morphine est partiellement inhibé par un traitement préalable à la PCPA (p-chlorophénylalanine, inhibiteur spécifique de la tryptophane-hydroxylase) (cité dans (28)). L'injection périphérique de 5-hydroxytryptophane, précurseur de la sérotonine, entraîne une élévation du seuil de sensibilité à des stimuli nociceptifs (28).

Nous verrons dans les chapitres suivants les conséquences d'un dysfonctionnement du système sérotoninergique sur le comportement de diverses espèces animales. Nous verrons notamment son rôle dans l'anxiété et le stress, ainsi que dans l'agressivité.

3) Troubles du comportement impliquant la sérotonine et ses récepteurs

a. Stress

Le stress peut être défini comme « un changement environnemental, qu'il soit interne ou externe, subi par un organisme, étant à l'origine d'une perturbation de son homéostasie (41). Il s'ensuit une série de réactions physiologiques comme l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, entraînant une adaptation de la fonction cardio-respiratoire ou encore musculaire, ainsi qu'une adaptation comportementale, permettant, dans des conditions optimales, une réaction adaptée au danger à l'origine du stress. Ce n'est que lorsque cette stimulation est excessive ou prolongée et qu'elle dépasse les capacités du corps à y répondre que le stress devient délétère » (42). Il peut alors être impliqué dans l'apparition d'état pathologique, comme la dépression ou l'anxiété.

En Russie, depuis 1967, un processus de domestication des renards de Sibérie (*Vulpes vulpes*) a été entamé par Dmitri Belyaev (43), basé sur la sélection de renards peu craintifs face à l'Homme. Plusieurs études ont été menées concernant l'évolution de ces renards, notamment sur les origines moléculaires de leur changement comportemental (44) : il semblerait que l'encéphale et l'hypothalamus des renards domestiqués contiennent davantage de sérotonine et ses métabolites que ceux de leurs cousins sauvages. De plus, l'activité de la monoamine oxydase, enzyme responsable de la dégradation de la sérotonine, est significativement diminuée chez l'espèce domestiquée (44). Ces conclusions sont en faveur de l'implication du système sérotoninergique dans la domesticabilité et la réduction de la peur chez le renard de Sibérie (45).

Nous allons ici nous intéresser au rôle de la sérotonine dans les phénomènes de stress. Cette étude passe d'abord par un rappel rapide de la chimie du stress, en prenant l'exemple du fonctionnement de l'axe corticotrope, puis par l'étude des interactions entre axe corticotrope et système sérotoninergique, pour enfin décrire l'action de la sérotonine lors d'un stress.

❖ L'axe corticotrope et le stress

L'exposition à un facteur stressant initie une cascade réactionnelle physiologique débutant dans l'hypothalamus, plus particulièrement dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus : lorsque cette zone est stimulée, de la CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) est libérée, activant la libération d'ACTH (AdenoCorticoTropin Hormone), au niveau hypophysaire. Cette dernière hormone active la synthèse de glucocorticoïdes par les cellules du cortex des glandes surrénales. Un rétrocontrôle est exercé par les glucocorticoïdes sur l'axe corticotrope (figure 14).

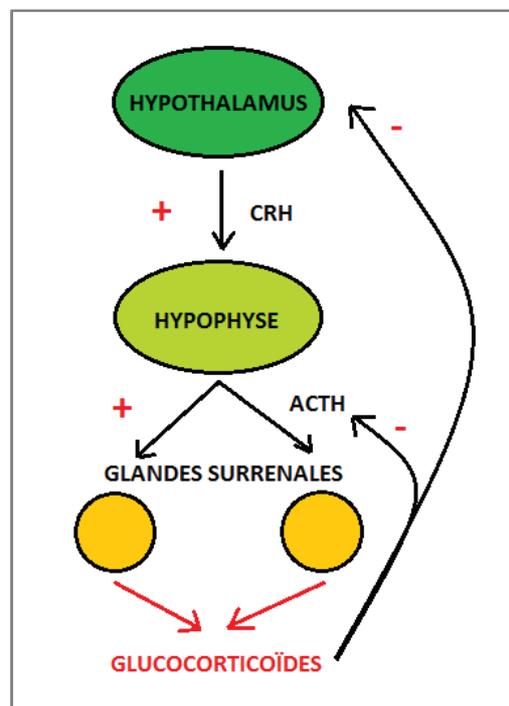


Figure 14 : Axe corticotrope et stress, d'après (42)

Ainsi, l'axe corticotrope aboutit à la synthèse d'hormones à l'origine de sa propre inhibition, rétablissant l'homéostasie de l'organisme.

Les corticoïdes ont notamment une action sur la mobilisation énergétique, modulent le système immunitaire, la croissance des muscles et des os, ainsi que des cellules épithéliales, l'érythropoïèse et le système cardiovasculaire, permettant une réaction adaptée au phénomène stressant lorsque celui-ci est modéré et bref (46).

❖ Interactions système sérotoninergique / axe corticotrope et conséquence sur la réponse au stress

Le système limbique, comprenant notamment l'hippocampe et l'aire septale, est une structure cérébrale impliquée dans de nombreux comportements et dans de nombreuses émotions comme l'agressivité ou la peur, et dans les troubles liés au stress (42). Il est massivement innervé par des projections sérotoninergiques (47) et est particulièrement sensible aux glucocorticoïdes (48).

Plusieurs études ont tenté de préciser les interactions entre le système sérotoninergique et l'axe corticotrope, chacun étant régulé par l'autre, notamment lors d'un stress.

Un défaut d'activité sérotoninergique, résultant d'un défaut de disponibilité des précurseurs, d'un défaut de synthèse ou de libération de la sérotonine, ou encore d'une anomalie d'un ou de plusieurs récepteurs, pourrait être mis en cause lors de dépression liée à un stress chronique. Une augmentation de l'activité de l'axe corticotrope serait également impliquée dans ce même phénomène (42).

En effet, les corticoïdes ont une influence sur le système sérotoninergique, particulièrement sur un récepteur impliqué dans le stress et la dépression : le récepteur 5-HT_{1A}. Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 3.1), les récepteurs 5-HT_{1A} agissent comme des autorécepteurs au niveau pré-synaptique dans le noyau du *raphe* : la sérotonine exerce un rétrocontrôle sur sa propre libération via ces récepteurs. Ainsi, chez les souris «knock-out»* pour les récepteurs 5-HT_{1A} on observe une augmentation de la libération de sérotonine dans l'espace synaptique (49). Cette propriété est utilisée pour certains traitements antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, connus pour induire une désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} sans influencer sur les hétérorécepteurs 5-HT_{1A} de l'hippocampe (50).

* Le «knock-out» d'un gène est l'invalidation d'un gène, par remplacement des deux copies d'un gène par un autre allèle, le plus souvent inactif.

L'augmentation de la cortisolémie secondaire au stress engendrerait une diminution de la transcription des gènes codant pour ces récepteurs, les corticoïdes influant indirectement sur la transcription de l'ARNm du récepteur 5-HT_{1A} (51). Ainsi, l'inhibition de l'activité de ces autorécepteurs entraîne une augmentation de la libération de sérotonine au niveau synaptique. La hausse de la cortisolémie due au stress aigu est donc à l'origine d'une augmentation de la libération de sérotonine au niveau cérébrale. Une expérience réalisée sur des rats (52) a effectivement montré que l'exposition à un phénomène stressant, comme par exemple un pincement de queue, entraîne une augmentation de la libération de sérotonine dans diverses régions cérébrales. Ce phénomène serait non seulement dû à l'inactivation des récepteurs 5-HT_{1A}, mais également à l'action directe des corticoïdes sur l'activité de la tryptophane hydroxylase et ainsi sur le turnover sérotoninergique (42). L'ablation chirurgicale des surrénales suivie d'une administration exogène de corticostérone entraîne la même stimulation sérotoninergique (53), ce qui tendrait à montrer que les corticoïdes sont bien à l'origine de ce phénomène. Réciproquement, le système sérotoninergique agit sur l'axe corticotrope : l'injection intravasculaire d'ipsapirone, agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, augmente les concentrations plasmatiques d'ACTH et de cortisol (54). Ainsi en inhibant les récepteurs 5-HT_{1A}, les corticoïdes sont une fois encore à l'origine de leur rétrocontrôle.

Des interactions réciproques entre système sérotoninergique et axe corticotrope visent à rétablir l'homéostasie lors d'un stress modéré ou bref. Le stress chronique induit une désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} (42). Il est intéressant de noter que le stress et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), utilisés comme traitement contre la dépression, ont le même effet sur les autorécepteurs 5-HT_{1A}. La différence se situe sur la sélectivité de cette inhibition. Comme nous l'avons noté précédemment, les ISRS désensibilisent les autorécepteurs du noyau du *raphe* mais n'ont aucune action sur les hétérorécepteurs 5-HT_{1A} post-synaptique du système limbique : ils n'altèrent donc pas la neurotransmission sérotoninergique. Au contraire, l'exposition à un stress chronique et donc à des doses de cortisol élevées et répétées désensibilisent les auto- et hétérorécepteurs 5-HT_{1A}, ce qui altère la neurotransmission sérotoninergique au niveau limbique, à l'origine des troubles anxieux ou dépressifs.

b. Anxiété

❖ Définition

L'anxiété chez l'animal a été évoquée pour la première fois par Nivan et Gray en 1983 : cette émotion était jusqu'à cette date, considérée comme exclusivement humaine car elle impliquait la perception du futur (55). L'anxiété animale correspond à des symptômes et des manifestations comportementales similaires à ceux rencontrés chez l'Homme anxieux, modulés par les mêmes drogues (56). L'anxiété de l'animal passe uniquement par son expérience du passé, tandis que le langage et la pensée symbolique de l'Homme permet une appréhension du futur indépendante de l'expérience passée (56).

Une définition de l'anxiété animale a été donnée à partir de divers études (57-60) :

« L'anxiété peut être définie comme un état émotionnel, réactionnel, généralisé, et caractérisé par l'augmentation de probabilités de déclenchement de réactions émotionnelles analogues à celles de la peur, en réponse à un danger inconnu, à des menaces de punition, de frustration ou d'échec, à des situations de nouveauté ou d'incertitude, ou toute autre variation du milieu, voire simplement à l'attente des divers stimuli plus que les stimuli eux-mêmes, ceci introduisant la notion de prévision. » (56)

Belzung et Griebel (2001) ont proposé de définir l'anxiété comme la réponse, physiologique et/ou comportementale d'un sujet à une menace réelle ou potentielle qui pourrait venir troubler son homéostasie. Lorsque cette réponse est excessive ou maladaptée, on peut parler d'anxiété « pathologique » : au niveau clinique, cela se traduit par divers désordres comme les phobies, l'anxiété généralisée, le stress post-traumatique, la panique et les troubles obsessionnels compulsifs (61).

Plusieurs tests comportementaux ont été mis au point et utilisés afin d'évaluer le niveau d'anxiété des animaux mais seuls deux d'entre eux sont évoqués ici.

❖ Test utilisant l' « elevated-plus-maze »

L' « elevated plus maze » (EPM) est un dispositif composé de quatre branches surélevées (voir schéma) dont deux possèdent des parois verticales (« closed arms ») et sont rassurantes pour l'animal, et deux ne possèdent aucune paroi (« open arms »), ce qui confronte l'animal au vide et le place dans une situation stressante. L'animal est au départ placé au centre des quatre branches. On évalue l'efficacité d'un traitement anxiolytique à l'aide du pourcentage d'entrées dans les « open arms » et du pourcentage de temps passé dans ces branches par rapport aux entrées et au temps passé dans l'ensemble des branches (62).

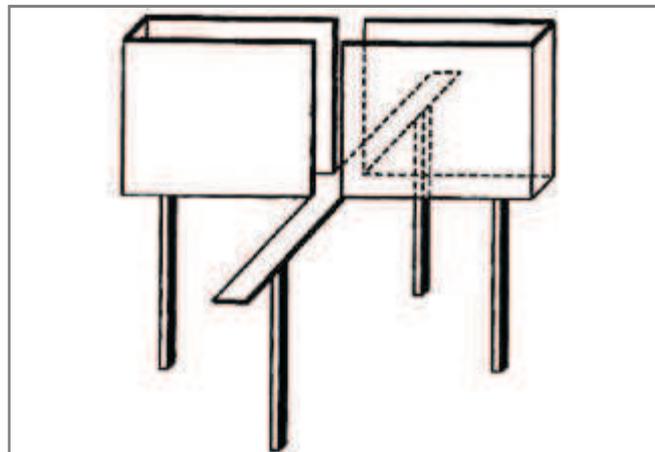


Figure 15 : Schéma du dispositif appelé « elevated-plus-maze test », d'après (56)

❖ Test utilisant l' « open-field »

L'open field est un test évaluant le comportement exploratoire de l'animal dans un espace clos. Il s'agit d'une arène circulaire composée de plusieurs zones : l'animal est placé au départ dans une zone proche d'un mur. Le ratio de la distance parcourue vers le centre sur la distance parcourue totale est calculé, le centre de l'arène étant ouvert, donc plus anxiogène que les zones proches des murs. Un animal anxieux passera davantage de temps près des murs que vers le centre de l'arène. Le nombre de fèces émises lors de l'exploration est souvent également relevé.

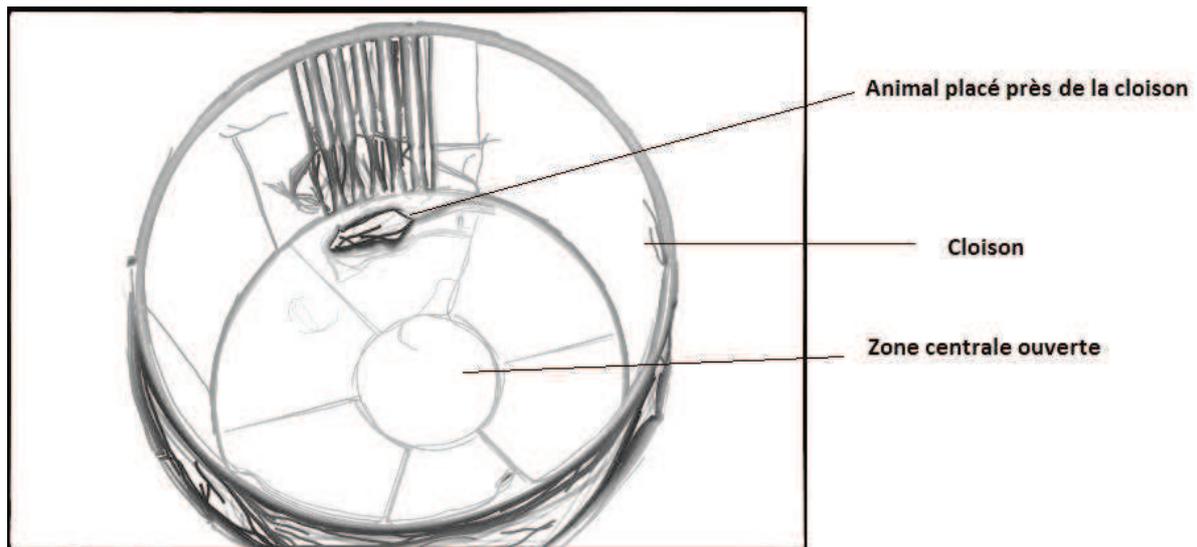


Figure 16 : Schéma du dispositif appelé "open field test"

Plusieurs études ont montré l'implication de la sérotonine et de ses récepteurs dans les phénomènes d'anxiété grâce à l'EPM. Il a été montré qu'un déficit en récepteurs 5-HT_{1A} entraîne une augmentation de l'émotivité des souris testées dans l'EPM (63) : en effet, les souris «knock-out» pour les récepteurs 5-HT_{1A} entrent et passent significativement moins de temps dans les « open arms» que les souches sauvages. Il semblerait donc que l'action globale des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} soit anxiolytique dans l'EPM.

En complément de ces résultats, l'injection de 8-OH-DPAT (agoniste de 5-HT_{1A}) après une période unique de restriction spatiale (situation stressante) permet aux animaux une exploration normale de l'open-field 24h post-injection. L'injection de zimelidine (inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine) ou de 8-OH-DPAT dans l'hippocampe dorsal entraîne un retour à une exploration normale dans l'EPM suite à une période de restriction spatiale : la stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'hippocampe engendre une atténuation des comportements induits par le stress (64).

Chez l'Homme, les comportements anxieux ont été reliés à des dysfonctionnements du système sérotoninergique, impliquant notamment les récepteurs 5-HT_{1A}. Trois mois d'isolement social ont été à l'origine d'une diminution du nombre de récepteurs 5-HT_{1A} dans l'hippocampe (64) et peuvent entraîner des comportements anxieux. Certains agents anti-

parkinsoniens, agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques (et pas des post-synaptiques), sont anxiolytiques dans certains modèles expérimentaux d'anxiété (65).

L'hyperactivité de 5-HT₂ du noyau du raphé dorsal lors d'état anxieux limite la transmission via les récepteurs 5-HT_{1A}. Chez les personnes dépressives et suicidaires, on trouve une plus grande quantité de récepteurs 5-HT₂ dans le cerveau. Le stress aigu et chronique, ainsi que les glucocorticoïdes augmentent en effet le nombre de récepteurs 5-HT₂ dans le cortex cérébral (64).

La m-chlorophénylpiperazine (mCPP) est un agoniste de certains récepteurs post-synaptiques sérotoninergiques comme 5-HT_{1C} et 5-HT₃ et un des métabolites pharmacologiquement actifs de deux antidépresseurs non commercialisés en France : le nefazodone et le trazodon. Lorsqu'elle est administrée, elle provoquerait une attaque panique chez les patients humains atteints de troubles de panique et stress post-traumatique (66).

En conclusion, il est difficile d'établir une action stricte de la sérotonine dans les états anxieux : plusieurs études montrent que les agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} semblent impliqués dans l'anxiolyse. La sérotonine via les récepteurs 5-HT₂ hypersensibles peut être anxiogène dans un premier temps, puis anxiolytique par désensibilisation secondaire de ces récepteurs soumis à une stimulation chronique : ce mécanisme est appelé « down regulation » (56). L'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sur les troubles anxieux de l'Homme tendent à montrer une action inhibitrice de la sérotonine sur l'anxiété.

c. Agressivité

Nous allons voir dans cette partie que diverses études ont montré le rôle central que joue le système sérotoninergique dans la modulation de l'agressivité chez le chien. Cependant, ce n'est pas le seul système impliqué dans les mécanismes qui provoquent l'agressivité : les interactions entre sérotonine et autres neurotransmetteurs ou hormones sont déterminantes dans l'expression des comportements.

Nous allons dans un premier temps décrire quelques études exposant le rôle majeur que joue la sérotonine dans l'agressivité, et dans un deuxième temps, tenter de comprendre par quelques exemples en quoi l'action de la sérotonine est modulée par les diverses autres molécules de l'organisme.

❖ La sérotonine : une molécule clé dans la régulation de l'agressivité

Comme nous l'avons vu dans les précédentes parties, la sérotonine a une action inhibitrice sur le cerveau : elle est impliquée dans la régulation des émotions et du comportement, incluant les comportements agressifs chez l'Homme comme chez l'animal (67). Chez les animaux, il a été montré qu'une altération de la fonction sérotoninergique engendre par exemple une violence meurtrière chez les rongeurs. De faibles taux de 5-HIAA (acide hydroxy-5-indole-acétique), produit de dégradation de la sérotonine, dans le LCS ont été reliés à une baisse de la capacité à contrôler les pulsions et une hausse de l'agressivité chez les singes adolescents. Une association entre impulsivité, actes dangereux et faibles taux de 5-HIAA dans le LCS a été démontrée chez les femelles primates. Chez l'Homme, une faible concentration en 5-HIAA est associée aux agressions, aux suicides, aux meurtres impulsifs et aux récidives de meurtres (67).

Il semblerait que de faibles concentrations en sérotonine dans le liquide cérébro-spinal (LCS) des chiens étudiés par León et al. aient été en rapport avec une plus forte agressivité et impulsivité (68). L'étude de León & al. avait deux objectifs : d'une part, obtenir des mesures

de sérotonine circulante dans le sang de différents chiens et, d'autre part, de préciser la relation entre le système sérotoninergique et l'agressivité. Pour cela, des mesures de concentration en sérotonine ont été réalisées sur des échantillons de sérum, de plasma et de plaquettes de chiens, divisés en deux groupes : un groupe de témoins n'ayant jamais eu de problème d'agressivité, et un groupe de chiens suivis pour agressivité par la clinique de l'université de Saragosse en Espagne. Les résultats de l'étude sont exposés dans le tableau 4.

Concentration en sérotonine	Groupe	Moyenne	P-value
Sérique (ng/mL)	Agressif	209,6 (15,9)	< 0,05
	Témoin	282,5 (28,1)	
Plasmatique (ng/mL)	Agressif	24,4 (3,2)	< 0,001
	Témoin	51,8 (5,7)	
Plaquettaire (ng/10 ⁸ plts)	Agressif	61,6 (6,0)	< 0,05
	Témoin	90,8 (10,7)	

Tableau 4 : Concentrations moyennes en sérotonine sérique, plasmatique et plaquettaire des chiens agressifs (n=28) et des chiens non-agressifs (témoins) (n=10), d'après León et al. (2012)

Cette étude a montré qu'il existe un effet significatif ($p < 0,01$) du facteur « agressivité » sur les concentrations sanguines en sérotonine. En effet, les chiens agressifs ont des concentrations en sérotonine dans le plasma, le sérum et les plaquettes plus basses que les chiens non-agressifs.

L'activité du système sérotoninergique est sous la dépendance de plusieurs facteurs, dont : la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane et sa dégradation, la recapture de sérotonine dans la fente synaptique et la densité et sensibilité des récepteurs sérotoninergiques. Ces différents facteurs et leur disponibilité sont fonction du polymorphisme des gènes impliqués dans leur synthèse. Par exemple, une des enzymes les plus importante dans le métabolisme de la sérotonine est la monoamine oxydase A : son

polymorphisme peut expliquer un comportement impulsif anormal, incluant l'agressivité (69). Il y a donc chez les sujets agressifs une altération d'un point du mécanisme, conduisant à une baisse de la concentration en sérotonine circulante. Une autre étude de Rosado et al. a montré qu'il y avait une capture de la sérotonine par les plaquettes plus importante chez les animaux agressifs (70). Plusieurs stratégies pharmacologiques visant à augmenter les concentrations cérébrales de sérotonine, comme l'utilisation de précurseurs de la sérotonine, d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} ou 5-HT_{1B}, ont permis de réduire l'agressivité chez les rongeurs de laboratoire (71).

Une des causes du déficit en sérotonine des animaux agressifs semble être génétique (71). Cette hypothèse s'appuie sur des études menées sur des souris déficientes en certains gènes spécifiques affectant directement ou indirectement les concentrations ou le métabolisme de la sérotonine.

On a vu précédemment que le récepteur 5-HT_{1B} fonctionne comme un autorécepteur inhibant la libération de sérotonine dans la fente synaptique. Les souris mâles n'exprimant pas le gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B} (5-HT_{1B} -/-) sont plus agressifs que les souris témoins. Les femelles 5-HT_{1B} -/- en lactation attaquent également plus rapidement et plus violemment les mâles inconnus que les femelles témoins. L'administration d'un agoniste non sélectif du récepteur 5-HT_{1B} (l'eltoprazine) réduit significativement les comportements agressifs, à la fois chez les souris déficientes en récepteurs 5-HT_{1B} et chez les souris témoins, probablement en agissant sur les récepteurs 5-HT_{1A} : ceci signifie que même si les récepteurs 5-HT_{1B} sont impliqués dans les comportements violents, ils ne sont pas les seuls à intervenir (71).

Soutenant l'hypothèse génétique du déficit en sérotonine des animaux agressifs, une étude espagnole (72) a été menée dans le but d'objectiver la différence de concentration en sérotonine dans le plasma des cockers anglais agressifs par rapport à celle des chiens agressifs d'autres races. Le cocker, comparé aux autres races, est en effet fréquemment rencontré en consultation pour des problèmes d'agressivité impulsive (73).

L'agressivité impulsive est définie comme la réduction voire l'absence de signaux précédant une attaque. Ce type d'agressivité est le premier motif d'euthanasie pour cause comportementale (74) d'où l'importance de la compréhension de son mécanisme. Marta Amat avait mené une étude en 2009 montrant que le cocker anglais avait davantage de problème d'impulsivité que les autres races. Une étude de 2013 tend à expliquer ce phénomène.

Dix-neuf cockers anglais présentés pour agression au *Animal Behavior Service of the School of Veterinary Science in Barcelona* (ABSSVSB) ont été comparés à 20 chiens agressifs d'autres races présentés pour ce même motif à ce même centre. Les concentrations en sérotonine plasmatique des chiens des deux groupes ont été mesurées. Les résultats de cette étude sont rapportés dans le tableau 5.

	Groupe des cockers	Groupe des autres chiens
Concentration moyenne en sérotonine plasmatique (ng/mL)	318,6 (292,47)	852,77 (449,84)

Tableau 5 : comparaison des concentrations en sérotonine plasmatique entre cockers et chiens d'autres races
d'après (72)

Les résultats montrent une différence significative entre les deux groupes ($P < 0.05$) : les cockers ont des concentrations plasmatiques en sérotonine bien inférieures à celles des autres chiens. Ces résultats sont cohérents avec une éventuelle origine génétique de l'agressivité chez le cocker, en relation avec une diminution des concentrations en sérotonine circulante.

❖ Interactions moléculaires dans les mécanismes de l'agressivité

➤ Sérotonine et androgènes

Plusieurs régions cérébrales sont impliquées dans les mécanismes de l'agressivité, comme par exemple l'hypothalamus. La zone intermédiaire hypothalamique (comprenant les noyaux dorsal, dorsomédial, arqué, postérieur, ventromédial, rétrochiasmatique et tubéromamillaire latéral) et le pôle ventrolatéral du noyau ventromédial hypothalamique sont communément appelés « aire d'attaque » (figure 17) (71).

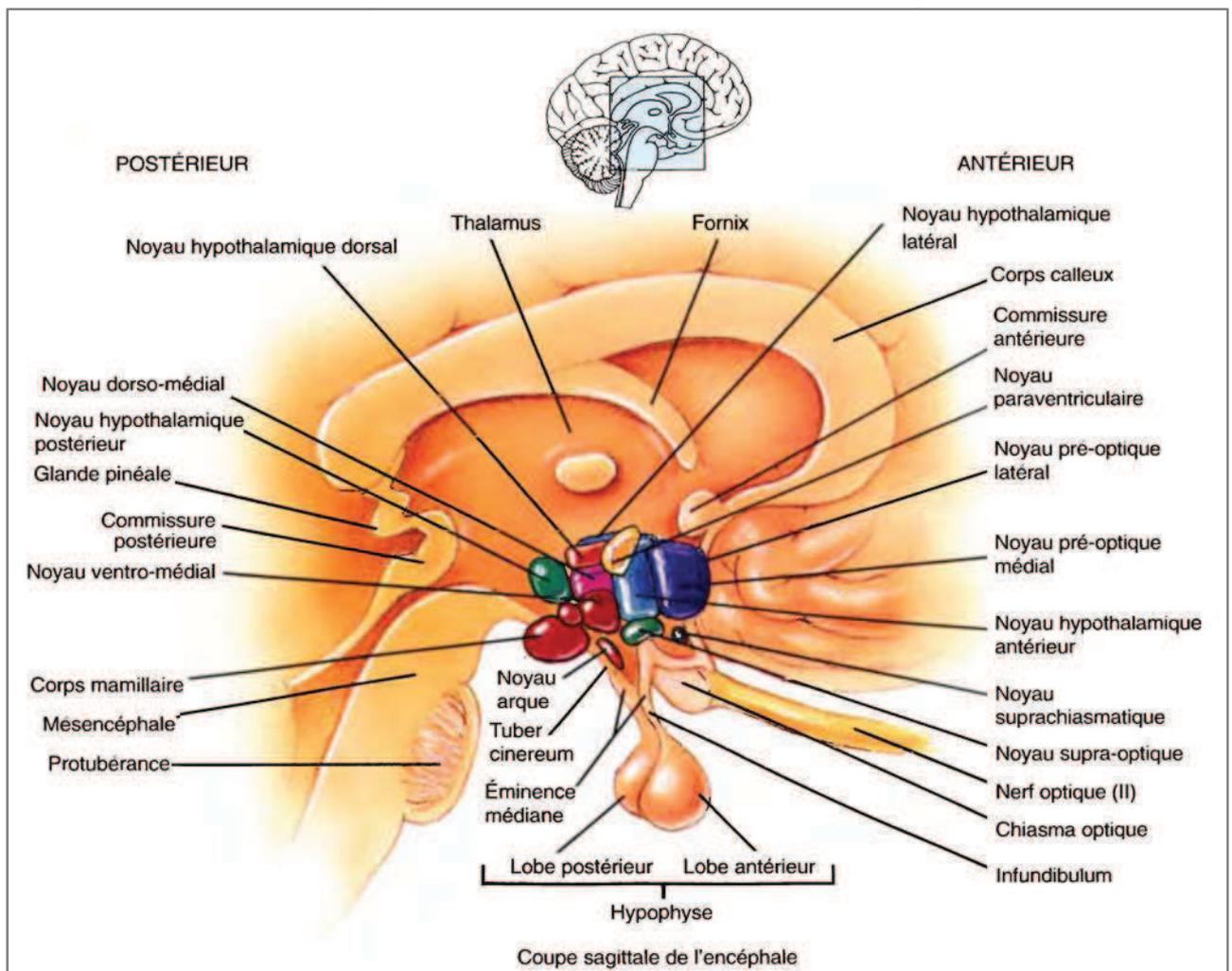


Figure 17 : Les noyaux de l'hypothalamus, d'après (76)

Le nom « aire d'attaque » provient du fait qu'une électrostimulation de ces zones provoque un comportement d'attaque chez le rat (75). Une anomalie structurale ou fonctionnelle de ces zones et de leurs interconnexions peut augmenter l'incidence d'un comportement agressif. Les connexions neuronales afférentes et efférentes de ces régions expriment largement les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}, ainsi que des récepteurs aux hormones stéroïdes. Le système sérotoninergique et les androgènes sont concomitamment impliqués dans les comportements agressifs.

La castration supprime les certains comportements agressifs chez les mâles de nombreuses espèces. Les androgènes ont en effet tendance à favoriser l'agressivité, tandis que la sérotonine aurait tendance à l'inhiber. L'exposition précoce des animaux aux androgènes affecte l'expression et la distribution des sous-types des récepteurs sérotoninergiques. La testostérone, aussi bien que l'œstradiol, augmente la traduction de l'ARNm des récepteurs 5HT_{2A} et la densité des sites de fixation à ce récepteur dans le cerveau des rats mâles. Androgènes et œstrogènes modulent l'effet des agonistes des récepteurs 5HT_{1A} et 5HT_{1B} sur l'agressivité murine (71).

➤ Sérotonine et dopamine

Sérotonine et dopamine sont également étroitement liées et impliquées dans les comportements agressifs dans de nombreuses espèces dont le chien (67). Anatomiquement, les centres sérotoninergiques sont groupés en deux principaux noyaux : le noyau du *raphe* médian et le noyau du *raphe* dorsal. Or, le noyau du *raphe* dorsal possède des projections innervées par le système dopaminergique.

Ces interactions ne peuvent être énoncées de façon exhaustive étant donné le nombre important de récepteurs que chaque neurotransmetteur possède au sein de l'organisme. Cependant, plusieurs études pharmacologiques ont démontré que la dopamine est impliquée dans certains comportements, inhibés par la sérotonine et vice-versa.

La dopamine joue un rôle dans la modulation des comportements agressifs : une hyperactivité du système dopaminergique a été reliée à une augmentation de l'agressivité impulsive, chez le rat (77). Une libération importante de dopamine a été mesurée avant, pendant et après une attaque, chez les rats agressifs (78). Les travaux de Van Erp et Miczek (2000) ont montré que le taux de sérotonine au niveau préfrontal diminuait de 80% au moment et après un conflit, tandis que le niveau de dopamine préfrontale augmentait de 120% après le conflit. Ils suggèrent que la stimulation de l'axe dopaminergique lors de comportements agressifs serait corrélée à l'inhibition de l'axe sérotoninergique (79). Ces résultats complètent ceux de Millan, Dekeyne et Gobert (1998), qui ont démontré que l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} engendrait une augmentation des concentrations en dopamine dans le cortex préfrontal des rats testés, indiquant ainsi qu'une inhibition de l'activité dopaminergique frontale est exercée par le système sérotoninergique (80). L'agressivité résulterait donc de la balance entre activité sérotoninergique et activité dopaminergique.

➤ Sérotonine et vasopressine

La vasopressine joue un rôle crucial dans différents types de comportements dont l'agressivité. Synthétisée dans les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus, elle est libérée au niveau de l'hypophyse postérieure et a un rôle anti-diurétique sur sa cible rénale. Cependant, des études menées sur le campagnol ont montré des effets de la vasopressine comme neuromodulateur sur l'agressivité. Ses récepteurs cibles sont centrés sur l'hypothalamus et son action semble être médiée par la sérotonine (81). En effet, des récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{1B} et le récepteur AVPV_{1A} (récepteur à la vasopressine) ont été identifiés dans l'hypothalamus : des microinjections de vasopressine dans l'hypothalamus ont révélé que l'activation du 5HT_{1A} inhibe l'agressivité (82).

➤ Sérotonine et histamine

Sérotonine et histamine sont toutes deux issues de la dégranulation des mastocytes. Des études en pharmacologie et en génétique ont montré l'implication de l'histamine dans les comportements agressifs, via les récepteurs H1. Des administrations d'histamine intracérébroventriculaires ont engendré une baisse de la concentration en sérotonine dans l'hypothalamus de rats (83). De même, un déficit en récepteurs H1 chez la souris engendre une baisse de l'agressivité et augmente le turn-over de la sérotonine dans plusieurs zones de l'encéphale (84).

L'ensemble de ces substances influe sur les comportements agressifs en modulant l'activité de la sérotonine : modulation de la concentration en sérotonine, du turn-over, de son métabolisme, ou modulation de l'activation des récepteurs, de leur densité, de leur affinité pour leur substrat. La sérotonine est donc impliquée dans la modulation des comportements agressifs : cependant, il semblerait que le dogme selon lequel l'activité de la sérotonine serait inversement proportionnelle à l'agressivité est aujourd'hui obsolète (23).

Nous pouvons conclure de cette première partie que le tryptophane est un acide aminé essentiel précurseur de la sérotonine, neurotransmetteur dont la synthèse, se déroulant au niveau du système nerveux central, est déterminée par le passage du tryptophane à travers la barrière hémato-méningée. Ce passage est sous l'influence de nombreux facteurs, notamment les autres composés de la ration alimentaire. La sérotonine, une fois synthétisée, est impliquée dans de nombreux processus physiologiques comme le cycle veille/sommeil, la thermorégulation ou encore le stress. Elle est modulée par de nombreuses molécules et une altération de sa fonction peut engendrer l'apparition de comportements indésirables comme l'anxiété, le stress chronique ou l'agressivité. Nous allons voir dans une deuxième partie si l'augmentation de l'apport alimentaire en tryptophane peut avoir une influence sur ces comportements problématiques chez l'animal de compagnie et sous quelles conditions.

DEUXIEME PARTIE

SUPPLEMENTATION ALIMENTAIRE EN

TRYPTOPHANE :

Conséquences sur le comportement du chien

La première partie a permis de décrire la cascade de réactions permettant la synthèse de sérotonine à partir du tryptophane alimentaire, ainsi que les mécanismes d'action de la sérotonine sur certains comportements animaux. Nous avons vu que la sérotonine était un neurotransmetteur impliqué notamment dans la sédation, l'inhibition des comportements anxieux et agressifs chez diverses espèces animales. Ainsi, dans une seconde partie, nous allons voir les différentes applications pratiques en terme de gestion des comportements indésirables, chez l'animal de sport ou d'élevage, pour enfin nous intéresser à l'espèce cible de notre étude : le chien de compagnie.

Chapitre 1 : Etudes faites sur les autres espèces

1) Etudes de l'effet du tryptophane et de la sérotonine sur les primates

L'action du tryptophane alimentaire a été étudiée chez l'Homme, les études étant centrées sur la dépression et le suicide, l'agressivité ou encore le sommeil. La complémentation en tryptophane semblerait augmenter le bien être des dépressifs (85), réduire les comportements suicidaires, agressifs (67) et violents chez l'Homme (23).

Des résultats similaires ont été trouvés chez les primates en captivité. En effet, l'observation de singes Vervets captifs en milieu restituant leur environnement naturel a permis d'étudier l'influence du tryptophane alimentaire sur leur comportement (86). Lorsqu'un aliment supplémenté en tryptophane était proposé aux singes, une diminution de l'incidence des comportements d'agressions lors de la compétition pour la nourriture était observée entre les individus, mâles et femelles confondus. Au contraire, une alimentation appauvrie en tryptophane augmentait le niveau d'agressions entre mâles. Une autre application de la supplémentation en tryptophane a été proposée dans une étude non publiée, citée dans (87) : l'auto-mutilation est un problème régulièrement rencontré chez les primates en captivité et peut engendrer des blessures sévères. L'administration de tryptophane chez des singes captifs sujets à l'auto-mutilation a significativement réduit les morsures dirigées contre soi et les stéréotypies.

2) Effet sur l'animal de laboratoire

Chez les animaux de laboratoire, de nombreux tests comportementaux comme l'elevated-plus-maze, le test light/dark et le test resident-intruder ont permis de montrer une influence de la supplémentation alimentaire sur l'agressivité, le stress et l'anxiété. Ainsi, des souris mâles supplémentées en tryptophane (2,08 g/L de tryptophane dans l'eau de boisson) ont montré moins d'agressivité territoriale dans le test resident-intruder (88). Une carence en tryptophane chez les rats de laboratoire augmente la sensibilité au stress : les animaux nourris avec une ration appauvrie en tryptophane ont montré une réactivité plus forte à un stimulus acoustique (89). Cependant, les études de Janczak et al. tendent à montrer que la supplémentation en tryptophane diminuerait le comportement exploratoire des souris dans l'elevated-plus-maze, attitude interprétée comme une augmentation de la peur chez les sujets testés. Ce type de résultat est corrélé aux conclusions d'une étude menée sur les renards argentés (45) : la supplémentation en tryptophane réduit le comportement exploratoire des renards mâles, mais augmente celui des femelles. L'augmentation de l'exploration chez celles-ci témoigne d'une plus grande confiance et d'une diminution de la peur lorsqu'elles sont complémentées en tryptophane. La réponse au tryptophane alimentaire dans les situations de stress serait donc modulée par les hormones sexuelles, comme nous l'avons précédemment pour les comportements agressifs.

3) Effet sur le comportement des animaux d'élevage

La supplémentation en tryptophane alimentaire a été également étudiée chez les animaux d'élevage, le stress et l'agressivité ayant des conséquences importantes sur la production. Ainsi les porcs soumis au stress du pré-abattage présentent moins de comportements agressifs lorsqu'ils sont supplémentés en tryptophane à raison d'environ 55mg/kg de poids vif cinq jours avant abattage (90) : cette supplémentation n'a cependant aucun effet sur l'incidence de viande PSE (Pale, Soft and Exsudative). En outre, il a été démontré que la supplémentation en tryptophane alimentaire des porcs en croissance augmenterait la concentration de 5-hydroxyindole dans différentes régions cérébrales, ce qui réduirait

significativement les réponses au stress, augmenterait la prise alimentaire en stimulant la sécrétion de ghréline, et par conséquent optimiserait la croissance de ces animaux (91).

Une diminution de l'agitation des poulets d'élevage lors de leur manipulation a été relevée lorsque les poulets étaient supplémentés en tryptophane (92) : cet effet a été interprété par les auteurs comme une réduction du stress et de la peur. Un aliment contenant 5g de tryptophane par kg d'aliment a été donné à un élevage de 10 000 poules pondeuses, réparties dans plusieurs salles et souffrant d'hystérie collective (93) : les symptômes d'hystérie ont diminués deux jours après l'arrêt d'un traitement de six jours. Une augmentation de la prise alimentaire a été notée, ainsi qu'une augmentation de 23% de la production d'œufs. Les symptômes sont réapparus graduellement après arrêt du traitement. De la même façon, l'incidence des coups de bec chez les poulets mâles a été diminuée grâce à une supplémentation en tryptophane dans une étude de 1991 (94), surtout chez les oiseaux les plus dominants.

Les veaux récemment sevrés, supplémentés en tryptophane, passeraient davantage de temps couchés que les veaux non supplémentés ; leur temps d'exploration est significativement diminué, de même que leurs vocalises, ce qui a été interprété comme témoin d'une réduction du stress chez ces animaux (95).

Chez les truites arc-en-ciel, les poissons supplémentés en tryptophane (0,15 à 1,5% de l'aliment humide) montrent moins de comportements agressifs que les animaux non supplémentés lorsqu'ils sont confrontés à un individu de plus petite taille (96).

Ainsi, nous pouvons constater que l'effet du tryptophane alimentaire a été étudié chez des espèces nombreuses et variées, et on observe une concordance des résultats de l'ensemble de ces études : la supplémentation en tryptophane semble réduire l'incidence des comportements agressifs et diminuer le stress des animaux.

4) Exemple de l'utilisation de compléments alimentaires enrichis en tryptophane chez le cheval de sport

Le L-tryptophane est communément utilisé dans divers compléments alimentaires destinés aux chevaux de compétition ou de travail, dans le but de réduire le stress lié aux entraînements, au transport, à l'exposition à un nouvel environnement, à un espace de vie restreint ou à la compétition elle-même (97). Le stress est en effet délétère pour le cheval, non seulement en réduisant ses performances sportives, mais surtout en ayant une influence directe sur son état de santé.

Etant à l'origine une proie, le cheval est un animal naturellement peureux. Hormis les modifications biologiques que ce stress engendre (augmentation de la cortisolémie et de la lactatémie, augmentation de la fréquence cardiaque, ...), des changements de comportement (réactions brusques, fuite, ...) sont également observés. Dans un contexte de compétition pouvant s'avérer très stressant pour l'animal, la dangerosité potentielle de celui-ci a motivé la mise en place de calmants, notamment sous forme de compléments alimentaires en pâte ou en poudre (B Kalm©, Equivit B-quiet©, Cavalor Calm©...) commercialisés dans le monde entier. La dose de L-tryptophane dans ces compléments varie de 0,8 à 13 mg/kg de poids vif selon les spécialités (10). Certains fabricants recommandent une prise quotidienne (Equina Repax©), d'autres une prise par jour 2-3 jours avant l'évènement stressant (Cavalor Calm©), ou 2-3h avant (B-Kalm©).

Se pose alors la question de l'efficacité et de l'innocuité de ces produits communément employés par les cavaliers.

L'effet de ces calmants sur les chevaux de sport ou de travail a été au centre de plusieurs études.

En 1994, l'étude de Bagshaw (98) a tenté de prouver l'effet de la supplémentation alimentaire en tryptophane sur des chevaux soumis à un stress d'isolement. Dix juments âgées de 14 à 25 ans ont été mises en pâture ensemble puis, chacune à leur tour, isolées

dans une stalle dénuée de litière, de nourriture et d'eau. Aucun contact visuel avec l'extérieur et avec les autres juments n'était permis. Chaque jument passait 15 minutes dans la stalle en isolement, puis un contact visuel avec les autres juments était permis dans cette même stalle durant 4 heures et, enfin, la jument est réintroduite dans le pré avec les autres. Chaque jument reçoit par voie orale, 2 heures avant l'isolement, un traitement contenant 0 ; 0,05 ou 0,1 mg/kg de poids vif de tryptophane. L'observateur ne connaissait pas la composition du traitement.

Ont été évalués et dosés :

- le comportement, à partir d'une grille établie par Waring en 1983 (99),
- le tryptophane, la sérotonine et la dopamine sériques à partir des échantillons de sang veineux prélevés avant et après l'expérience,
- la fréquence cardiaque monitorée tout au long de l'expérience.

Les résultats de cette étude ont amené les auteurs à conclure à une absence d'effet sédatif du tryptophane alimentaire, voire à une légère agitation chez les juments ayant reçu un traitement contenant du tryptophane. Ces résultats ont été critiqués par Clark et Mills en 1997 (10) : les juments testées dans cette étude étaient adultes, et il a été montré qu'avec l'âge, la barrière hémato-méningée est moins perméable au tryptophane. De plus, le changement d'aliment a pu augmenter l'agitation et l'appétit des chevaux selon la composition du nouvel aliment : la variable « locomotion » ne serait pas adaptée pour évaluer le stress des animaux.

En 2008, une étude (97) a tenté de montrer l'influence d'un complément alimentaire, Cavalor Calm®, contenant du Magnésium, du Tryptophane (3,75 mg/kg d'aliment), des vitamines B1, B6 et B12. Six chevaux de police ont été transportés et soumis à l'agitation d'une foule de spectateurs lors d'un match de basketball. Chacun des six chevaux a subi cette situation une première fois sans calmant, puis une deuxième fois un mois plus tard avec Cavalor Calm® trois fois par jour, à raison de 12,5 g, soit trois fois 47 µg/kg de tryptophane, et ce trois jours avant le match de basketball. La durée totale de l'exercice a été de 5 heures, comprenant le transport jusqu'au lieu du match et le match en lui-même.

Les chevaux ont été observés pendant et deux jours après l'exercice. Plusieurs paramètres biologiques ont été dosés dans cette étude (hémogramme avant et après exercice, cortisol sérique, lactates plasmatiques et biochimie complète). Le comportement des chevaux a été observé et évalué par leur propriétaire respectif. Les chevaux ne présentaient pas de trouble du comportement et étaient habitués à ce genre de situation stressante.

Les conclusions de cette étude montrent, tout d'abord, que tous les paramètres biologiques dosés étaient dans les valeurs usuelles de référence pendant toute la durée de l'expérience : les chevaux n'ont donc pas été soumis à un stress hors de proportion. Les différences significatives entre les deux groupes ont été observées en ce qui concerne :

- l'évolution de l'hémogramme : la « formule de stress » comme elle est communément nommée, comprend une érythrocytose (liée à la contraction splénique) et une leucocytose avec neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie, sous l'effet de l'adrénaline et des glucocorticoïdes. Dans l'étude, l'érythrocytose et la leucocytose ont été plus modérées chez les animaux ayant reçu le tryptophane. De plus, le volume globulaire moyen est plus faible chez les chevaux ayant reçu le calmant : ce résultat pourrait être corrélé au fait que lors d'un stress, la contraction splénique engendre une augmentation des érythrocytes macrocytaires « jeunes » dans la circulation sanguine. Ici, cette conséquence du stress n'a pas été observée chez les animaux traités. Les données hématologiques semblent être en faveur d'une réduction du stress chez les animaux médicalisés;
- le comportement des chevaux observé par les cavaliers : les chevaux semblaient plus calmes lorsqu'ils avaient reçu le tryptophane d'après les cavaliers.

Les paramètres biochimiques tels que la créatinine, les enzymes hépatiques et le ionogramme n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes de chevaux.

Cette étude tendrait à montrer un certain effet calmant des composants du complément alimentaire. Cependant, plusieurs éléments empêchent de conclure : seulement six chevaux

ont fait partie de l'étude, et ce sont les mêmes chevaux qui ont subi l'expérience deux fois (y a-t-il un phénomène d'habituation ?) et l'expérience n'est pas réalisée en double aveugle. Enfin, le complément alimentaire étudié contient du L-tryptophane, du magnésium et plusieurs vitamines : on ne peut conclure que l'effet calmant est dû au L-tryptophane seul.

Paradis et al. (100) s'est intéressé en 1991 à l'effet du tryptophane alimentaire à haute dose. Un groupe de poneys Shetland adultes ayant reçu par voie orale une unique dose de 600 mg de tryptophane par kg de poids vif ont montré des signes de détresse respiratoire, d'hémolyse et d'hémoglobinurie. La nécropsie a mis en évidence des lésions de néphrose hémoglobinurique. Un autre groupe de poneys a reçu une dose de tryptophane trois fois plus faible (100 mg/kg de poids vif), mais par voie intraveineuse, sans présenter de symptômes similaires. Paradis a donc conclu à la formation d'un métabolite toxique du tryptophane lorsque donné par voie orale. Ce phénomène a été observé chez les bovins, dont le rumen converti le tryptophane en 3-méthylindole, causant une détresse respiratoire aiguë, caractérisée par un œdème aigu du poumon, baptisé « fog fever » (10). Le métabolisme microbien dans le rumen chez le bovin et le caecum chez le cheval provoque la formation d'indole, dont l'absorption par voie orale engendre une hémolyse sévère responsable de la mort des animaux. Les doses utilisées dans l'étude de Paradis représentent 27 à 750 fois la dose de tryptophane trouvée dans les préparations commerciales utilisées, chez le cheval de sport.

En conclusion, de fortes doses de tryptophane alimentaire engendreraient des hémolyses chez le cheval, tandis que de faibles doses tendraient à réduire le stress selon certains auteurs ou provoqueraient une légère agitation des animaux, d'après d'autres. A ce jour, aucune étude n'a prouvée l'effet calmant du tryptophane alimentaire sur le cheval de sport, bien que celui-ci soit utilisé de façon courante par les cavaliers.

Chapitre 2 : Etudes chez le chien

Peu d'études ont été réalisées sur l'influence d'une supplémentation alimentaire en tryptophane sur le comportement du chien de compagnie. Nous avons vu précédemment que la sérotonine était impliquée dans des troubles comportementaux comme l'agressivité, l'anxiété et le stress. Le tryptophane étant le précurseur de la sérotonine, on peut se poser la question de l'effet de sa supplémentation sur les troubles comportementaux évoqués chez le chien de compagnie.

Le rapport entre taux de protéines brutes d'un aliment et agressivité a été étudié en 1996 (101). Une étude phare (102) a été réalisée sur l'effet de la supplémentation alimentaire en tryptophane sur certains comportements indésirables du chien de compagnie, en fonction du taux de protéines brutes de l'aliment. Ces deux études seront présentées dans le 2) de cette partie. Les effets du tryptophane sur l'anxiété du chien (103) et son comportement alimentaire (104) ont également fait l'objet de travaux, présentés dans le 1) et le 3) de cette partie. Un aliment enrichi en tryptophane associé à l'alpha-casozépine est actuellement commercialisée (105) : nous verrons l'effet de cet aliment sur les chiens ciblés dans le 4). A la lumière de ces différents travaux, nous allons tenter de comprendre l'influence du tryptophane alimentaire sur le comportement du chien de compagnie.

1) Effet du tryptophane dans la ration sur la prise alimentaire du chien

La supplémentation en tryptophane de la ration de porcs en croissance induit une augmentation de la prise alimentaire chez ces animaux, en corrélation avec une augmentation plasmatique de ghréline, hormone stimulant l'appétit, antagoniste de la leptine, hormone de la satiété (106).

Une étude de Fragua de 2011 (104) a eu pour but de déterminer si le même phénomène était observé chez le chien. Seize beagles âgés de un à 7 ans ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de 8 chiens. Les deux groupes ont été nourris avec un aliment pauvre en protéine, et chaque chien du groupe 2 a reçu en plus une capsule d'un gramme de tryptophane à chaque repas. Une période de transition entre l'ancien aliment des chiens et l'aliment de l'expérience a été réalisée pendant 23 jours, puis chaque groupe était nourri exclusivement avec l'aliment de l'étude (+ tryptophane pour le groupe 2) de J23 à J96. De J99 à J103, un test de prise alimentaire à volonté a été réalisé : 600 g d'aliment de maintenance étaient disponibles pour chaque chien durant 20 minutes, puis la nourriture restante était récoltée et pesée. Les résultats de ces quatre jours de test sont reportés dans le tableau 6.

	Groupe témoin		Groupe des chiens supplémentés		P-value
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
Jour 2	58,1	9,25	79,5	7,04	0,094
Jour 3	69,8	13,10	76,5	6,54	0,597
Jour 4	53,9	10,11	76,6	7,63	0,077
Jour 5	50,1	11,01	77,4	9,18	0,035

Tableau 6 : Quantité d'aliment spontanément ingéré des chiens de l'étude de Fragua (exprimé en g/poids métabolique, d'après (104))

Une différence ($P=0,074$) a été observée entre les moyennes (quantité de nourriture prise spontanément par chaque groupe) obtenues pour chaque groupe, exprimées en g par kg de poids métabolique du chien. Le fait d'exprimer le poids des chiens en poids métabolique permet de s'affranchir des variations de taille, de métabolisme et d'activité des chiens de l'étude. La quantité de nourriture prise par les chiens du groupe 2 a été significativement plus élevée que celle prise par le groupe 1. Ainsi, les auteurs de l'étude ont conclu à une influence de la teneur en tryptophane de l'aliment sur la prise alimentaire du chien. Un régime riche en tryptophane augmenterait la prise alimentaire.

Cependant, cette étude ne permet pas de conclure quant à l'origine de ce comportement. L'étude réalisée sur les porcs (106) tendait à montrer que cette augmentation de l'appétit chez les porcs supplémenté en tryptophane était due à l'augmentation de la concentration plasmatique en ghréline, une hormone impliquée dans la faim, antagoniste de la leptine, hormone de la satiété. Dans l'étude de Fragua, la ghréline plasmatique des chiens a également été dosée, avant et après la période de l'étude. Les résultats sont reportés dans la Figure 18.

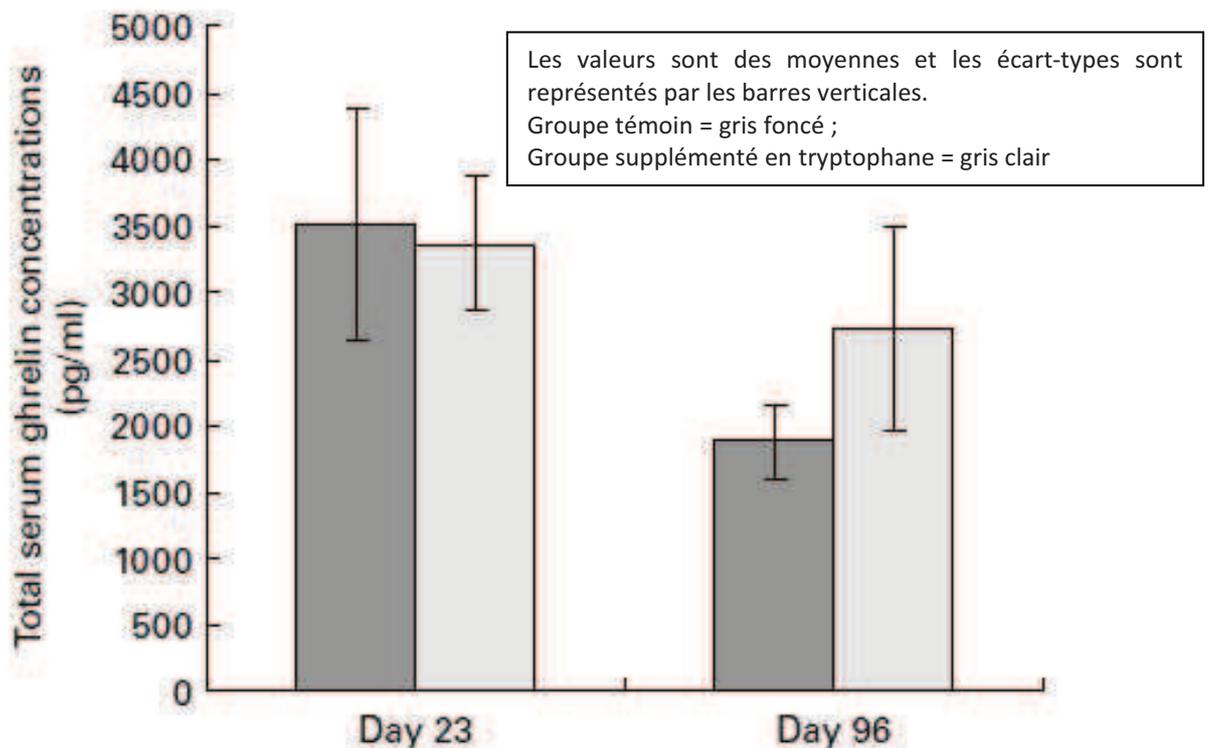


Figure 18 : Effet de la supplémentation en tryptophane sur les concentrations sériques en ghréline,

d'après (104)

On remarque une diminution de la concentration sérique de cette hormone chez tous les chiens après la période de l'étude : les auteurs expliquent ce phénomène par la faible teneur en protéines du régime de l'étude. En effet, une étude réalisée sur l'Homme (107) a montré qu'un régime pauvre en protéines et riche en graisse pouvait avoir pour résultat une diminution de la concentration plasmatique en ghréline et, par conséquent, augmenterait la sensation de satiété post-prandiale. La diminution significative ($P < 0,01$) de la concentration sérique en ghréline pourrait être expliquée par ce processus. Cependant, aucune différence significative ($P = 0,660$) n'a été observée entre les deux groupes de chiens.

Ainsi, l'étude de Fragua tendrait à prouver qu'un régime enrichi en tryptophane augmenterait la prise alimentaire chez le chien, sans avoir pu corrélérer ce phénomène à une augmentation de la sécrétion de ghréline.

2) Teneur en protéines et supplémentation en tryptophane : effet sur le comportement du chien

Dodman et ses collaborateurs ont étudié en 1996 l'influence de la teneur en protéines dans l'aliment sur le comportement du chien, en considérant deux types de comportement jugés indésirables par les propriétaires de chien : l'agressivité et l'hyperactivité.

Dans cette étude, 50 chiens ont été répartis dans 4 groupes : 3 groupes tests comprenant chacun 12 chiens et un groupe témoin composé de 14 chiens. Le groupe 1 était composé de chiens ayant des comportements d'agressivité envers les étrangers qui entrent chez eux : ce groupe correspond aux chiens ayant des problèmes de **territorialité**. Le groupe 2 comprenait 12 chiens ayant des problèmes d'agression envers la famille : ce comportement correspond à un problème de **dominance**. Le dernier groupe test rassemblait des chiens **hyperactifs**. Les chiens du groupe témoin ont été recrutés par l'équipe du Waltham Centre for Pet Nutrition : ces chiens ne présentaient **aucun trouble comportemental**. Chaque groupe de chien était étudié par un vétérinaire comportementaliste, ayant au préalable confirmé les diagnostics comportementaux établis.

Les chiens inclus dans l'étude devaient réunir plusieurs conditions :

- leurs résultats d'analyses de biochimie sanguine devaient se trouver dans les valeurs de référence de l'espèce ;
- les résultats des dosages de T3 et T4 devaient être dans les valeurs de référence de l'espèce ;
- les chiens devaient être adultes (> 1 an) ;
- leurs propriétaires devaient cesser toutes activités visant à modifier le comportement de leur chien ;
- les troubles comportementaux devaient être objectivables et la fréquence des épisodes devait être au minimum de deux épisodes par semaine dans les trois mois précédant le début de l'étude.

Le comportement des chiens durant la période de l'étude a été évalué grâce à des notes données par les propriétaires, selon le tableau 7.

Comportement/Note attribuée	0	10
Territorialité	Pas d'aboiement, pas de posture menaçante lorsqu'un étranger approche ou entre dans la maison	Agressivité incontrôlable quand un étranger entre
Dominance	Aucun grognement, pas de posture de menace, de morsure ou tentative de morsure	Morsures, poursuite, le chien saute sur les propriétaires, ce dans plusieurs situations et le comportement empire lorsque le propriétaire essaie de calmer le chien
Excitabilité	Sommeil, pas de réaction à la sonnette ou aux bruits extérieurs, marche calme derrière le propriétaire, repos en dehors de toute stimulation	Pas de repos, excitabilité excessive au moindre bruit extérieur
Peur	Aucun stress quelque soit la situation	Signes de peur extrême face à toute nouvelle personne ou situation

Tableau 7 : Critères d'évaluation comportementale utilisés dans l'étude de Dodman, 1996

Les chiens des groupes 1, 3 et 4 ont été évalués avec les quatre critères présentés dans le tableau ci-dessus. Les chiens du groupe 2 ont été évalués seulement sur le critère « dominance ».

Constituants/niveau énergétique (g/1000kcal)	Teneur en protéine des trois aliments proposés		
	Basse (17%)	Medium (25%)	Haute (32%)
Energie métabolisable	364	353	334
Protéine brutes	49,5	70,8	92,8
Carbohydrates	126,3	125,2	123,3
MG	44,8	36,8	27,5
Arginine	2,48	3,92	5,29
Histidine	0,96	1,41	1,74
Isoleucine	1,73	2,65	3,23
Leucine	4,16	7,00	8,61
Lysine	1,93	2,98	3,83
Méthionine	0,84	1,30	1,44
Phénylalanine	2,03	3,09	4,02
Thréonine	1,55	2,46	2,95
Valine	2,11	3,17	4,05
Sérine	2,08	3,06	4,02
Acide glutamique	8,73	12,96	16,29
Proline	3,73	5,05	7,03
Glycine	2,87	4,86	5,51
Cystine	0,56	0,74	1,04
Tyrosine	1,47	2,21	2,84
Tryptophane	0,28	0,44	0,48

Tableau 8 : Composition des trois régimes testés dans l'étude de Dodman

Durant deux semaines, les chiens ont été nourris avec leur régime alimentaire habituel. Puis après une période de transition alimentaire de 2-3 jours, trois régimes alimentaires ont été proposés pendant 2 semaines chacun, dans un ordre aléatoire et respectant un carré latin établi de telle manière que chaque combinaison d'aliment soit proposée à chaque chien.

Les propriétaires ignoraient la nature de l'aliment donné durant chaque période. Pendant chaque session de deux semaines, les propriétaires ont évalué le comportement de leur chien grâce au barème présenté dans le tableau 6. La composition de chaque régime est présentée dans le tableau 8.

Une étude statistique préliminaire a permis de s'assurer qu'il n'y avait aucune influence de l'ordre dans lequel étaient donnés les différents régimes. De plus, la quantité de protéines ingérée par chaque groupe a été calculée en fonction de la quantité d'aliment ingérée et de la teneur en protéines brutes de chaque aliment : pour chaque groupe, les chiens nourris avec l'aliment pauvre en protéines avaient effectivement consommé moins de protéines que les chiens nourris avec l'aliment intermédiaire, qui avaient eux-mêmes consommé moins de protéines que les chiens nourris avec l'aliment riche en protéines.

Les données obtenues pour chaque groupe de chiens ont été exploitées par une analyse de la variance à deux facteurs : le facteur « aliment » et le facteur « chien ».

Les résultats pour le groupe 1 sont présentés dans la figure 19.

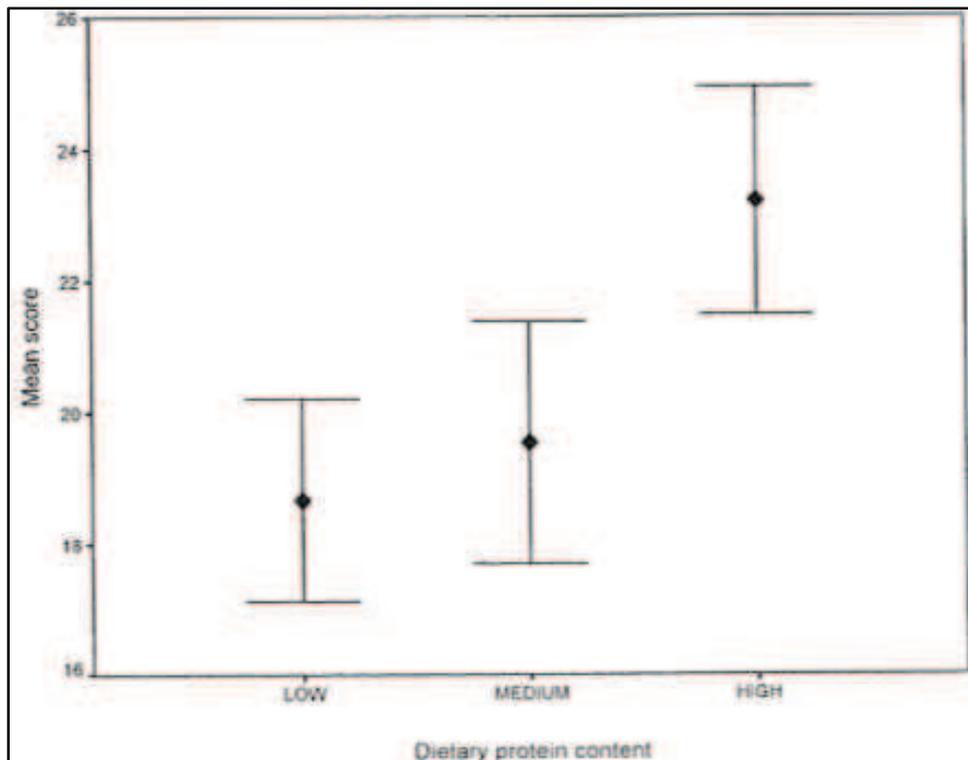


Figure 19 : Scores moyens correspondant aux agressions territoriales des chiens du groupe 1 en fonction de l'aliment proposé : pauvre, intermédiaire ou riche en protéines, d'après (101)

La Figure 19 montre que les scores correspondant aux agressions territoriales pour le groupe 1 ont été significativement plus hauts ($P=0,035$) lorsque les chiens étaient nourris avec l'aliment riche en protéines. L'agressivité territoriale serait donc favorisée par un régime riche en protéines.

Au sein de ce premier groupe, 5 chiens montraient des tendances au comportement dominant (noté groupe 1-dominant) tandis que les 7 autres étaient davantage sujets à l'attaque territoriale motivée par la crainte (noté groupe 1-craintif).

Ainsi, en divisant ce groupe en deux catégories, la Figure 20 est obtenue.

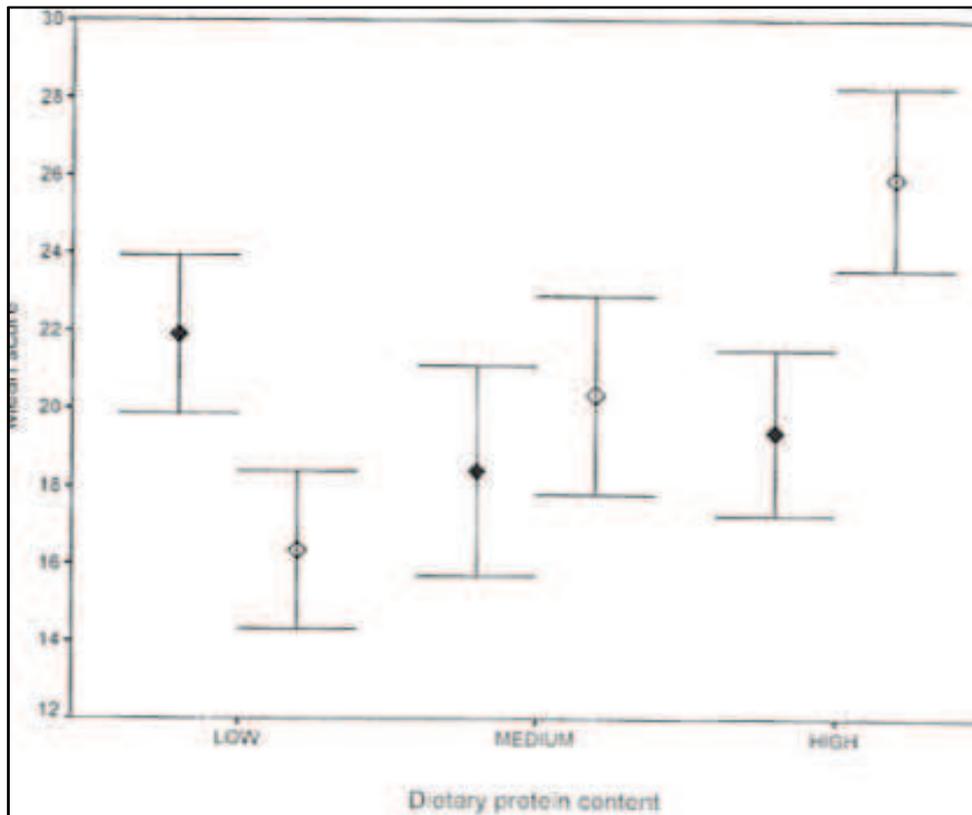


Figure 20 : Scores moyens correspondant aux agressions territoriales pour le groupe 1-dominant \blacklozenge et pour le groupe 1-craintif \lozenge , d'après (101)

Cette analyse montre que le taux d'agressivité territoriale chez les chiens à tendance dominants n'a pas significativement varié en fonction du régime alimentaire ($P=0,054$), tandis que chez les chiens à tendance craintifs, le taux d'agressivité a été significativement plus élevé ($P<0,0001$) lorsque les chiens ont été nourris avec l'aliment riche en protéines.

Le régime alimentaire n'a eu aucune incidence sur le comportement de dominance des chiens : aucune différence significative ($P=0,5$) n'a été mise en évidence entre les trois régimes dans le groupe 2 (Figure 21).

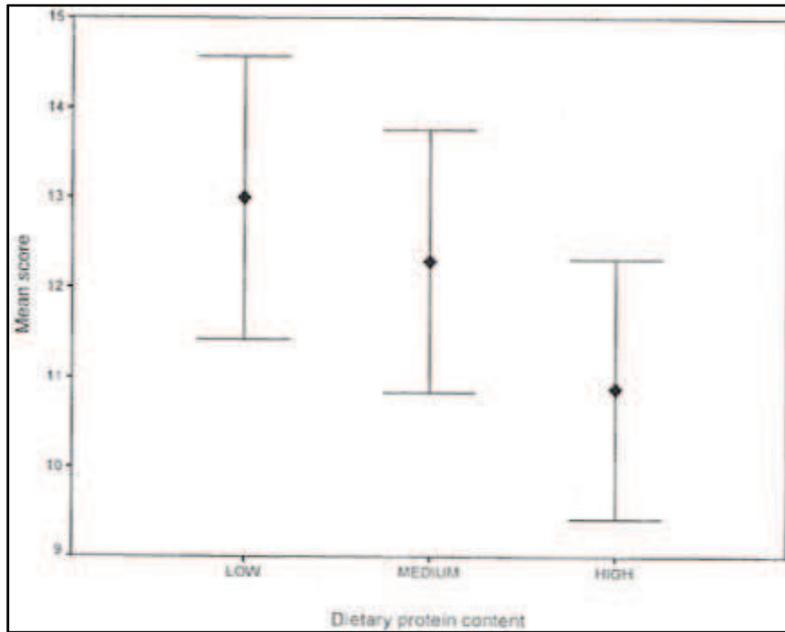


Figure 21 : Scores moyens correspondant aux agressions de dominance pour le groupe 2 en fonction des trois aliments proposés, d'après (101)

Ainsi, le régime alimentaire ne semble pas avoir d'incidence sur les comportements de dominance du chien, de même que sur l'hyperactivité (figure 22).

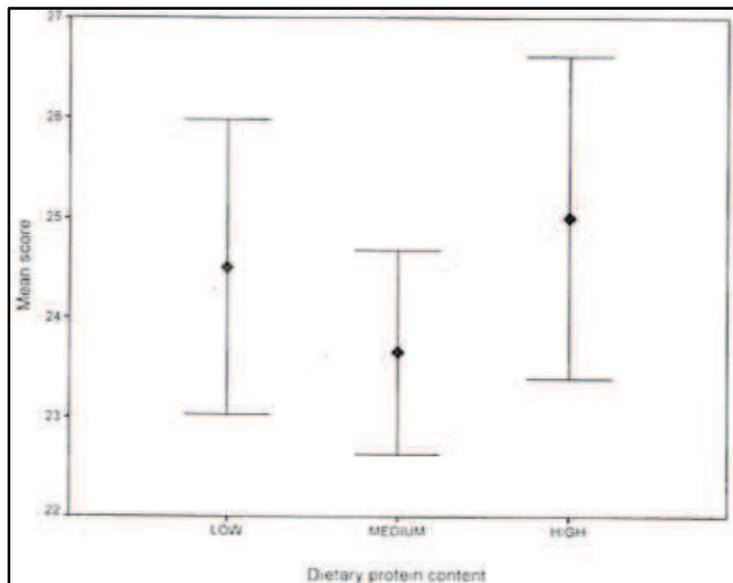


Figure 22: Scores moyens correspondant à l'hyperactivité des chiens du groupe 3 en fonction des trois régimes alimentaires proposés, d'après (101)

Les résultats du groupe 3 ont montré que l'hyperactivité des chiens ne varie pas significativement ($P=0,13$) en fonction de la teneur en protéines de l'aliment (Figure 22).

Les résultats du groupe témoin ont montré qu'il n'y a aucun effet du taux de protéines dans l'aliment sur l'agressivité territoriale ($P=0,39$), sur l'agressivité de dominance ($P=0,24$), sur l'hyperactivité ($P=0,51$) ou sur la crainte ($P=0,61$).

En conclusion de cette étude, le taux de protéines dans l'aliment influe sur les comportements d'agressivité liés à la crainte : plus l'aliment est riche en protéine, plus le comportement agressif s'exprime. Une diminution du taux de protéines semble réduire l'incidence des comportements agressifs liés à la crainte, mais n'a aucune influence sur les comportements de dominance, ainsi que sur l'hyperactivité.

A la lumière de nos connaissances sur le tryptophane et son métabolisme, rapportées dans les parties précédentes, nous pouvons tenter d'expliquer ces résultats de la manière suivante.

Les scores plus faibles d'agressions territoriales chez les chiens du groupe 1 nourris avec l'aliment pauvre en protéines sont probablement liés à l'apport plus faible en protéines de cet aliment : un apport faible en protéines alimentaires facilite le passage du tryptophane à travers la barrière hémato-méningée, comme nous l'avons vu dans la partie 1 chapitre 2.2.

Un apport faible en protéine signifie un faible apport en LNAA, d'où un avantage sélectif pour le tryptophane pour la fixation sur les LAT1, permettant le passage des molécules à travers la barrière. La synthèse de sérotonine à partir du tryptophane est alors augmentée et nous avons vu dans le chapitre 3, que de fortes concentrations plasmatiques en sérotonine diminuent le stress et l'agressivité de plusieurs espèces animales dont fait partie le chien. De plus, lorsqu'une grande quantité de protéines est apportée par l'alimentation, ce fort apport en acides aminés (après digestion des protéines) entraîne une synthèse de protéines accrue dans le foie, d'où une forte utilisation du tryptophane pour la synthèse des protéines, d'où

une concentration plasmatique en tryptophane moindre : le tryptophane n'est alors pas disponible pour la synthèse de sérotonine (108).

Dans cette étude, l'excitabilité des chiens n'a pas varié en fonction du taux de protéines alimentaires. La subjectivité de l'évaluation de l'excitabilité par les propriétaires, ou le taux insuffisant de protéines dans les aliments proposés peuvent en être la cause. De plus, on peut imaginer que si le régime est pauvre en protéines, certes le taux de LNAA est diminué mais le taux de tryptophane l'est également : le passage du tryptophane à travers la BHM est facilité, mais la concentration en tryptophane reste insuffisante pour que les effets soient optimisés. Une supplémentation en tryptophane pourrait éventuellement être associée à la baisse de la teneur en protéines de l'aliment : ceci est l'objet de l'étude que nous allons analyser dans la partie suivante.

L'étude de Dodman *et al.* montre qu'une alimentation pauvre en protéines diminuerait l'incidence des comportements d'agressivité territoriale en réponse à la crainte du chien, phénomène qui pourrait s'expliquer par une hausse du ratio Trp/LNAA favorisant le passage du tryptophane à travers la barrière hémato-méningée, provoquant une hausse de la synthèse de sérotonine. Il n'a pas pu être démontré que le taux de protéines alimentaires influait sur l'hyperactivité ou les agressions de dominance.

DeNapoli et collaborateurs ont mené en 2000 une étude similaire, dans laquelle a été analysé l'effet de la teneur en protéines et de la concentration effective en tryptophane de l'aliment sur le comportement de chiens ayant des troubles comportementaux tels que l'agressivité, par dominance ou liée à la territorialité, ou l'hyperactivité.

Cette étude, de type prospective croisée, a été réalisée sur 33 chiens de propriétaire, tous patients de la Tufts University Veterinary School Behavior Clinic, et le protocole a été approuvé par le comité « Tufts animal care and use ». Chaque chien présentait des critères comportementaux spécifiques de l'agression par territorialité, par dominance ou de l'hyperactivité.

Les chiens ont été répartis dans 3 groupes de 11 chiens ayant un trouble comportemental de même nature : le groupe 1 a réuni les chiens ayant des problèmes d'agression territoriale, le groupe 2 était composé de chiens sujets aux agressions de dominance, et le groupe 3 regroupait les chiens hyperactifs.

Quatre aliments, de compositions différentes, ont été proposés à tous les chiens, chaque aliment étant donné pendant une semaine complète. L'ordre dans lequel étaient distribués les aliments d'une semaine à l'autre était aléatoire, et une transition alimentaire de 3 jours a été effectuée entre chaque régime. Les propriétaires ignoraient la composition de l'aliment donné. La durée minimale de l'étude pour chaque chien a été de 40 jours.

Les quatre aliments proposés étaient désignés comme suit :

- LP-Trp = aliment pauvre en protéines (low protein) non supplémenté en tryptophane
- LP+Trp = aliment pauvre en protéines supplémenté en tryptophane
- HP-Trp = aliment riche en protéines (high protein) non supplémenté en tryptophane
- HP+Trp = aliment riche en protéines supplémenté en tryptophane.

La composition chimique de chaque aliment est présentée dans le tableau 9.

Nutriments	LP-Trp	LP+Trp	HP-Trp	HP+Trp
Protéines brutes	186	188	308	315
MG	171	175	122	111
CB	82	73	16	14
Cendres brutes	50	50	53	54
Energie métabolisable (kcal/kg)	3715	3789	3554	3490
Acides aminés				
Tryptophane	1.8	3.0	2.4	3.7
Arginine	10	10	18	18
Histidine	5	5	7	7
Isoleucine	7	7	12	12
Leucine	15	15	23	23
Lysine	9	9	14	14
Méthionine	3	3	4	4
Phénylalanine	7	7	12	12
Tyrosine	3.1	3.2	5.9	6.1
Thréonine	7	7	12	12
Valine	9	9	16	16
Trp/LNAA	0.04/1	0.07/1	0.04/1	0.06/1

Tableau 9 : Composition chimique des quatre aliments de l'étude. Les valeurs sont exprimées en g/kg, d'après (102)

Le contenu de chaque aliment était inconnu des vétérinaires de l'étude ainsi que des propriétaires. Ces derniers donnaient à leur chien exclusivement l'aliment de l'étude à raison de deux repas par jour. La quantité donnée à chaque chien a été déterminée en fonction du poids corporel, d'après la formule : **Besoin énergétique quotidien (en kcal) = 112 * poids^{0,75}**

Les propriétaires ont scoré leur animal quotidiennement, durant les 40 jours de l'étude, en évaluant cinq types de comportement : la dominance, la territorialité, la crainte, l'hyperactivité, l'excitabilité. Les scores allaient de 0 à 10, la note évoluant proportionnellement à l'expression du comportement observé. Un dosage du tryptophane et de la sérotonine plasmatiques a été réalisé. Chaque comportement a été analysé en fonction du régime alimentaire, en considérant l'ensemble des chiens, sans distinguer les groupes comportementaux. Les différences sont considérées significatives lorsque $P < 0.05$.

Les résultats de l'analyse sont présentés dans les tableaux suivants :

Comportements /Aliments	LP- Trp	LP+Trp	HP-Trp	HP+Trp
Agression de dominance	1,12 +/- 0,17	1,29 +/- 0,17	1,84 +/- 0,17	1,04 +/- 0,18
Territorialité	3,68 +/- 0,15	3,17 +/- 0,15	3,47 +/- 0,15	3,33 +/- 0,16
Peur	2,34 +/- 0,15	2,40 +/- 0,15	2,29 +/- 0,15	2,25 +/- 0,15
Hyperactivité	3,58 +/- 0,10	3,46 +/- 0,10	3,46 +/- 0,10	3,40 +/- 0,10
Excitabilité	3,7 +/- 0,11	3,5 +/- 0,11	3,66 +/- 0,11	3,53 +/- 0,11

Tableau 10 : Moyennes des scores comportementaux des 33 chiens de l'étude
en fonction des quatre aliments proposés, d'après (102)

	P-value avec LP-Trp	P-value avec LP+Trp	P-value avec HP-Trp	P-value avec HP+Trp
HP-Trp (dominance)	0,003	0,024	-	0,001
LP+Trp (territorialité)	0,022	-	-	-

Tableau 11 : P-value définissant quantitativement les différences de comportement observées selon les régimes alimentaires. Exemple : les comportements de dominance sont significativement plus fréquents avec l'aliment HP-Trp qu'avec l'aliment LP-Trp avec une P-value = 0,003, d'après (102)

	LP - Trp	LP + Trp	HP - Trp	HP +Trp	Moyenne
Trp	2.49 +/-0.13	2.53 +/- 0.12	2.78 +/- 0.12	2.66 +/-0.12	2.61 +/- 0.69
Sérotonine	2.78 +/- 0.18	2.59 +/- 0.19	2.79 +/- 0.19	2.72 +/- 0.18	2.70 +/- 0.9

Tableau 12 : Moyennes des concentrations plasmatiques en tryptophane et en sérotonine des 33 chiens en fonction du régime alimentaire proposé, d'après (102)

On peut tout d'abord noter que les scores représentant les comportements de dominance ont été significativement plus élevés avec l'aliment HP-Trp qu'avec les autres aliments : les valeurs P sont rapportées sur la première ligne du tableau 11. En effet, le taux élevé de protéines engendre un taux élevé de LNAA, d'où un ratio Trp/LNAA bas. Le passage de la BHM est alors facilité pour les LNAA et la synthèse de sérotonine est alors diminuée. De plus, la tyrosine et la phénylalanine sont des précurseurs des catécholamines : celle-ci abaisse le seuil d'apparition de l'agressivité. En supplémentant en tryptophane ou en abaissant le taux de protéines totales, la concentration en sérotonine cérébrale augmenterait et contrerait les effets des LNAA.

On voit cependant dans le tableau 12 que les concentrations plasmatiques en tryptophane et en sérotonine ne varient pas significativement en fonction du régime alimentaire du chien. Les échantillons ont été prélevés 1 à 2 heures après repas. Or, le pic de concentration plasmatique en tryptophane n'apparaît qu'après au minimum 5 heures postprandiales. L'instant choisi pour les prélèvements sanguins était donc inadéquat.

Concernant l'agressivité territoriale, une différence significative a été notée entre le régime « LP-Trp » et le « LP+Trp » : lorsque l'aliment est pauvre en protéines, la supplémentation en tryptophane réduit la fréquence des comportements d'agressivité par territorialité ($P=0,022$ d'après le tableau 11). Aucune différence n'a été observée lorsque l'aliment est riche en protéines : la supplémentation en tryptophane n'a eu aucune influence sur le comportement territorial des chiens. L'étude de Dodman et al. a montré une baisse notable de la territorialité chez les chiens nourris avec des aliments pauvres en protéines, résultat que l'on ne retrouve pas ici : la différence entre les régimes non supplémentés en tryptophane (LP-Trp et HP-Trp) n'est pas significative.

L'influence du taux de protéines ou de la supplémentation en tryptophane sur l'hyperactivité n'a pas été démontrée dans cette étude. Ces résultats sont en accord avec certaines études qui ont montré que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine n'avaient aucun effet sur l'hyperactivité des animaux de laboratoire inclus dans l'étude (109).

L'étude de DeNapoli confirme l'hypothèse testée : la supplémentation en tryptophane d'aliments pauvres en protéines permet de diminuer significativement l'incidence des comportements agressifs, par dominance ou territorialité, probablement via une augmentation du ratio Trp /LNAA facilitant le passage du tryptophane à travers la barrière hémato-méningée. Ces aliments peuvent donc entrer dans la prise en charge des comportements agressifs du chien adulte hors reproduction. Aucune influence de ce type de régime alimentaire sur l'hyperactivité n'a été pour l'instant prouvée.

3) La supplémentation en tryptophane et son effet sur l'anxiété du chien

Nous avons vu précédemment que la sérotonine et ses récepteurs sont impliqués dans le phénomène de l'anxiété chez le chien et de nombreuses autres espèces. L'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sur les états anxieux de l'Homme tend à montrer que le fait d'augmenter la concentration de sérotonine au sein de la fente synaptique serait à l'origine de l'anxiolyse. Se pose alors la question de l'effet d'une augmentation des concentrations en précurseur de la sérotonine. Bosch et al. ont étudié en 2009 l'effet d'une supplémentation alimentaire en tryptophane sur l'anxiété chez le chien de compagnie (103). L'étude a été menée en double aveugle sur 300 chiens sélectionnés à la suite des réponses de leurs propriétaires au questionnaire dérivé du Canine Behavioural Assessment and Research Questionnaire (CBARQ) (110) : les questions spécifiques du CBARQ permettent d'attribuer un score aux chiens pour chaque type de comportement exprimé, à savoir la peur des étrangers, la peur non-sociale, l'anxiété liée à la séparation, l'attachement, l'excitabilité et la sensibilité à la douleur. Un score allant de 0 à 4 est attribué pour chaque comportement, 0 lorsque le comportement n'est pas exprimé, 4 lorsqu'il est surexprimé. Les 300 chiens inclus dans l'étude sont ceux dont les scores relatifs à l'anxiété étaient les plus élevés.

Les chiens ont été répartis en deux groupes, l'un recevant un aliment dit « témoin » contenant une quantité de tryptophane respectant les besoins du chien adulte (0.22 g pour 100 g de matière sèche), l'autre recevant un aliment enrichi en tryptophane (200% au-dessus de la quantité de l'aliment témoin, soit environ 0.66 g pour 100 g de matière sèche). Les chiens ont été nourris avec l'aliment de l'étude pendant 8 semaines, et leur comportement était évalué par les propriétaires grâce au CBARQ. Un test comportemental était réalisé avant et après la période de l'étude : quatre minutes de test open-field suivies de 11 minutes de séparation du propriétaire. Un prélèvement de salive a été réalisé sur 73 chiens avant et après le test comportemental afin de doser le cortisol salivaire. Les concentrations plasmatiques en tryptophane et acides aminés à longue chaîne (LNAA) ont été mesurées sur 30 chiens (15 nourris avec l'aliment témoin, 15 nourris avec l'aliment enrichi en tryptophane) avant et après la période de 8 semaines. La figure 23 résume le déroulement de l'étude.

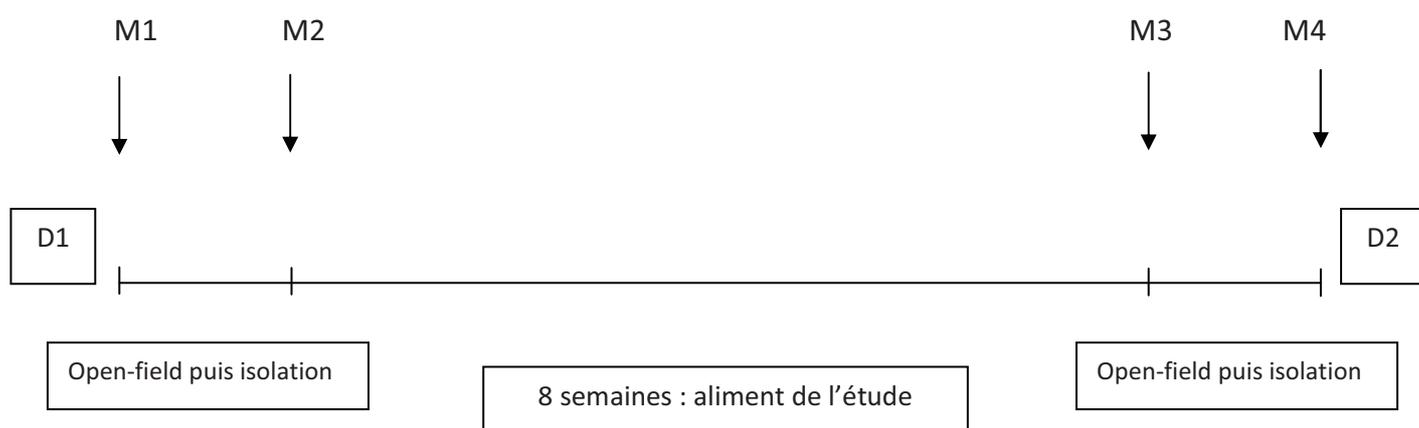


Figure 23 : Schéma résumant le déroulement de l'étude de Bosch et al.

Les M représentent les mesures de cortisol salivaire.

Les D représentent les dosages d'acides aminés plasmatiques.

A l'issue des 8 semaines, les résultats comportementaux de 207 chiens ont été retenus. De manière générale, les propriétaires ont donné des scores significativement plus faibles (plus favorables) à la fin de la période de 8 semaines qu'au début ($P < 0,05$) pour les comportements d'anxiété. Cependant, aucun effet de l'aliment n'a été significatif sur l'anxiété ($P = 0,884$).

Les résultats des dosages de tryptophane et les valeurs calculées des ratios Trp/LNAA sont reportés dans le tableau 13.

	Aliment témoin		Aliment enrichi en tryptophane		P-value
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
Tryptophane	63.1	6.3	86.7	6.8	0.020
Trp/LNAA	0.125	0.011	0.164	0.012	0.034

Tableau 13 : Concentration plasmatique en tryptophane et ratio Trp/LNAA des 30 chiens prélevés, dont 15 nourris avec l'aliment témoin, et 15 nourris avec l'aliment enrichi en tryptophane, d'après

Les concentrations plasmatiques en tryptophane des chiens nourris avec l'aliment enrichi en tryptophane ont été supérieures à celles des chiens du groupe témoin de 37,4% (P=0.020). De même, le ratio Trp/LNAA des chiens supplémentés en tryptophane a été environ 31% plus élevé que celui des chiens non supplémentés (P=0.034).

Les résultats des prélèvements de salive, avant et après les tests comportementaux, sont reportés dans le tableau 14. Les valeurs « avant test » ont été calculées à partir de mesures M1 et M3 (figure 23) et les valeurs après test à partir des mesures M2 et M4.

Concentration en cortisol salivaire (nmol/L)	Avant test	Après test
Moyenne	2,90	4,18
Ecart-type	0,55	0,57
P-value	0,009	

Tableau 14 : Concentrations moyennes en cortisol salivaire avant et après test comportemental, d'après (103)

La concentration salivaire en cortisol a été significativement (P<0,05) plus basse avant les tests comportementaux qu'après les tests.

Aucun effet de l'aliment sur le cortisol salivaire n'a été mis en évidence (P>0,05 entre M1 et M3, et entre M2 et M4).

L'étude de Bosch et *al.* n'a pas mis en évidence d'effet de la supplémentation alimentaire en tryptophane sur les comportements anxieux, contrairement aux conclusions d'autres études réalisées sur les renards (45), les porcs (90) ou encore les poulets d'élevage (92). Les auteurs expliquent ces résultats de diverses manières.

D'abord, les chiens de l'étude ont été recrutés en raison de leur score d'anxiété élevé relativement aux autres animaux évalués, et non pas en raison de troubles d'anxiété avérés et observés par les propriétaires. Ces derniers étant les évaluateurs du comportement de leurs chiens durant l'étude, la réponse à la supplémentation en tryptophane de leurs chiens est plus difficilement décelable pour eux, qui n'avaient pas forcément remarqué le trouble de comportement au départ. Les études de De Napoli par exemple portaient sur des animaux dont les propriétaires avaient consulté en comportement pour des troubles liés à l'agressivité, et le comportement des chiens était évalué par des vétérinaires comportementaux.

Une autre explication portait sur la quantité de tryptophane incorporée au régime supplémenté. La dose a été déterminée à partir des études de Rouvinen et Koopmans respectivement sur les renards et les porcs, postulant qu'une dose 100 à 300% supérieure à la dose de l'aliment témoin était nécessaire pour obtenir une modification du comportement des animaux. Dans l'étude de Bosch, la dose de tryptophane de l'aliment enrichi était 200% plus élevée que celle de l'aliment témoin. De plus, les dosages de tryptophane plasmatique montrent une augmentation des concentrations en tryptophane dans le plasma des animaux nourris avec l'aliment enrichi, ce qui n'atteste pourtant pas d'une augmentation de la concentration en tryptophane dans le SNC. Koopman *et al.* ont montré que les concentrations en tryptophane devaient être doublées au niveau central pour engendrer une augmentation de la concentration en sérotonine (98). L'augmentation de 37,4% de la concentration en tryptophane plasmatique semble insuffisante pour entraîner une modification du comportement des chiens de l'étude.

Les auteurs ont également relevé que les propriétaires avaient attribué des scores plus faibles en fin d'étude : l'effet placebo du changement d'aliment avec un aliment expérimental peut à lui seul expliquer ce phénomène. L'observation accrue des chiens par leurs propriétaires et la prévision de ces derniers quant à la nature de l'aliment donné peut avoir influencé le résultat final.

Nous pouvons noter que cette discussion fait peu référence aux mécanismes à l'origine de l'anxiété. Nous avons vu dans la partie 1 que dans l'anxiété ou le stress chronique, certains récepteurs sérotoninergiques, comme le 5-HT_{1A}, sont désensibilisés, notamment par l'exposition répétée aux corticoïdes, altérant la neurotransmission sérotoninergique. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'augmentation de la sérotonine circulante seule ne peut avoir d'effet sur ce type de phénomène, les récepteurs n'étant pas fonctionnels. Au contraire, nous avons vu que l'agressivité territoriale (non liée à la sexualité) pouvait être la conséquence de déficit quantitative en sérotonine circulante : la supplémentation en tryptophane trouve ici un intérêt. Au contraire, l'agressivité de dominance fait intervenir les androgènes. Ces derniers affectent l'expression de gènes codant pour certains récepteurs sérotoninergiques. Ici, ces récepteurs sont non fonctionnels et on peut supposer qu'une supplémentation en tryptophane n'aurait pas un intérêt majeur dans le traitement de ce trouble.

Ce paragraphe fait état d'hypothèses personnelles visant à ouvrir la discussion sur l'intérêt de la supplémentation en tryptophane en fonction des mécanismes à l'origine des troubles à traiter.

L'effet d'une supplémentation en tryptophane sur l'anxiété n'a donc pas pu être établi. Il en est de même sur l'effet de la supplémentation en tryptophane sur les Troubles Obsessionnels du Comportement (TOC) rencontrés chez le chien (111). Une étude en double aveugle de Kaulfuss a testé l'effet d'un aliment enrichi en tryptophane sur 29 chiens souffrant de comportements répétitifs anormaux comme le tourner-en-rond, la coprophagie, les granulomes de léchage et la fixation des ombres. Les comportements ont été évalués après seulement 2 semaines de régime, ce qui ne permet pas de conclure sur cette étude.

Un travail a été réalisé sur des chiens cette fois diagnostiqués anxieux et sur l'effet d'un aliment commercialisé (105) : l'aliment CALM canine© de Royal Canin. Cet aliment est supplémenté en tryptophane (2,5 g/kg de matière sèche) et en alpha-casozépine (1,24 g/kg de matière sèche). L'alpha-casozépine est un peptide issu de l'hydrolyse de l'alpha S1 caséine bovine dont l'activité physiologique est proche de l'activité anxiolytique des benzodiazépines : sa structure spatiale similaire est à celle de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et son affinité pour les récepteurs GABA-A potentialise l'effet anxiolytique et antistress du GABA.

Vingt-huit chiens ont été inclus dans l'étude : chacun a été nourri 8 semaines avec un aliment témoin, puis 8 semaines avec l'aliment CALM© avec une période de transition d'une semaine entre les deux aliments. Les propriétaires, ignorant l'aliment donné, ont scoré leur chien à l'aide du CBARQ à 7 semaines du début de chaque régime. Après 7 semaines de chaque régime, les chiens ont également subi une coupe d'ongle chez un vétérinaire, situation anxiogène, et leur cortisol urinaire a été mesuré à l'issue de cet acte et le RCCU calculé (Rapport cortisol/créatinine urinaire).

Les auteurs ont observé une baisse des scores donnés par les propriétaires à 7 semaines avec l'aliment CALM comparé à l'aliment témoin, ce qui correspond à une baisse des comportements anxieux observés par les propriétaires. De plus, les résultats de RCCU après 7 semaines de chaque régime sont rapportés dans la Figure 24.

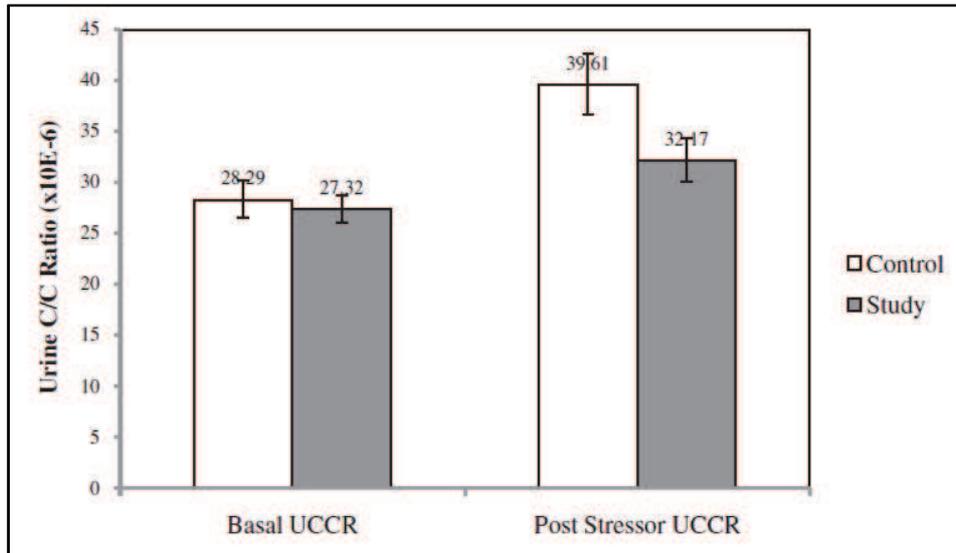


Figure 24 : RCCU calculés à partir des dosages de cortisol et créatinine urinaire à 7 semaines du début de chaque régime alimentaire, d'après (105)

L'augmentation du RCCU suite à la coupe d'ongle chez le vétérinaire a été significativement plus faible lorsque l'animal était nourri avec l'aliment CALM qu'avec l'aliment témoin ($P=0,04$).

Les auteurs concluent de l'étude que l'aliment CALM® est efficace dans la réduction des comportements anxieux, même si un effet placebo ne peut être exclu. L'essai a été réalisé en simple aveugle, le propriétaire étant le seul à ignorer la nature du régime alimentaire donné.

Néanmoins, cette étude ne permet pas de conclure quant à l'influence de la supplémentation en tryptophane sur l'anxiété, étant donnée la supplémentation en alpha-casozépine, ayant également une influence sur l'anxiété.

L'étude de Bosch *et al.* ne permet pas de mettre en évidence un effet de la supplémentation en tryptophane sur les comportements anxieux du chien de compagnie. A l'heure actuelle, la supplémentation en tryptophane chez les chiens anxieux n'est généralement pas utilisée seule, comme nous l'avons vu par l'exemple d'un aliment commercialisé.

Nous pouvons conclure de cette deuxième partie que plusieurs études menées sur des sujets animaux (primates, rats de laboratoire, animaux de production ou encore chevaux de sport) tendent à montrer un effet apaisant de la supplémentation en tryptophane de l'aliment. Cette complémentation semble diminuer l'anxiété et les manifestations du stress, notamment en élevage. Les études menées sur le chien n'ont pas montré ce type d'effet tandis que les comportements d'agressivité semblent inhibés par le tryptophane alimentaire, notamment l'agressivité liée à la territorialité, qui n'est pas sous influence sexuelle, contrairement à l'agressivité de dominance. Le taux de protéines joue un rôle majeur dans l'effet de la supplémentation alimentaire en tryptophane sur le comportement des animaux. Des spécialités vétérinaires à base de tryptophane existent à l'heure actuelle, sans que le tryptophane soit le seul composé à visée calmante. L'efficacité de ces spécialités n'est pas démontrée à ce jour et ne peut être reliée à la seule présence de tryptophane.

Conclusion

La sérotonine et son précurseur, le tryptophane, sont impliqués dans des mécanismes ayant des conséquences sur les comportements de plusieurs espèces dont le chien. La complexité et la diversité de ces mécanismes rendent impossible leur connaissance précise et exhaustive. Nous avons vu que malgré l'implication de défaut de synthèse de sérotonine dans certains comportements indésirables comme l'agressivité, la seule supplémentation en précurseur ne suffit pas toujours à modifier le comportement ciblé.

Nous avons insisté sur une étape clé : le passage du tryptophane à travers la barrière hémato-méningée sous l'influence de plusieurs facteurs : les LNAA, l'insuline, la disponibilité des récepteurs. Une augmentation de la concentration plasmatique en tryptophane seule ne suffit pas à augmenter la synthèse de sérotonine : seul une augmentation du tryptophane central est décisive. Une fois la sérotonine synthétisée, elle agit sur de nombreux récepteurs : l'effet de la sérotonine dépend alors de leur disponibilité et de leurs affinités avec d'autres neurotransmetteurs. Les récepteurs sérotoninergiques n'ont pas tous la même fonction, le même mode d'action et, par conséquent, la sérotonine n'a pas le même effet en se fixant sur un récepteur ou un autre. Sa fonction est donc difficile à établir précisément et exhaustivement. La causalité entre synthèse de sérotonine et incidence d'un type de comportement ne peut être établie, même si les diverses études évoquées dans cette thèse tendent à appuyer l'hypothèse selon laquelle la sérotonine réduit l'agressivité ou l'anxiété chez le chien.

La supplémentation alimentaire en tryptophane serait une alternative intéressante aux molécules psychoactives comme la fluoxétine, dont l'utilisation n'est pas anodine pour beaucoup de propriétaires. La prise de compléments alimentaires effraie moins le consommateur, mais leur efficacité n'est pas toujours démontrée de manière indiscutable.

Malgré de nombreuses études sur les autres espèces permettant de suspecter un effet bénéfique, l'efficacité du tryptophane sur les troubles du comportement reste encore à montrer chez le chien de compagnie. Les études de Dodman et De Napoli sont une base très importante sur laquelle s'appuyer pour des études ultérieures, mettant en jeu de plus grands effectifs et définissant plus précisément les doses efficaces à utiliser en pratique. Beaucoup de spécialités vétérinaires utilisent le tryptophane alimentaire en association avec d'autres molécules influençant le comportement comme l'alpha-casozépine dans l'aliment CALM© de Royal Canin. Cela ne permet malheureusement pas de conclure quant à l'efficacité du tryptophane seul.

Bibliographie

1. **Sainio, E.L., Pulkki, K. and Young, S.N.** L-tryptophan : biochemical, nutritional and pharmacological aspects - Review article. *Amino Acids* n°10. 1995, pp. 21-47.
2. **Duranton, Julien.** Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. *Rythmes biologiques et mélatonine : impact du tryptophane*. Université de Clermont I - Faculté de pharmacie p. 106 : s.n., 2007.
3. **Raisonnier, Pr Alain.** Structures biologiques. *le site de la Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie*. [Online] 2009-2010. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/STbioch/POLY.Chp.11.18.html>.
4. **Sidranski, Herschel.** *Tryptophan : Biochemical and health complications*. s.l. : CRC Press LLC, 2002.
5. **Beulens, JW, et al.** Alpha-lactalbumin combined with a regular diet increases plasma Trp-LNAA ratio. *Physiology and Behavior* n°81. Juin 2004, pp. 585-593.
6. **FEDIAF.** *Nutritional guidelines*. 07/2013.
7. **Ferran, Aude.** Digestion et absorption dans l'intestin grêle. *Physiologie ENVT*. [Online] 2013-2014. [Cited: Janvier 2, 2014.] http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/10-Digestion_et_absorption_des_glucides_et_des_proteines2013.pdf.
8. **Menjot-De-Champfleury, N. and Costalat, V.** Rôle de la barrière hémato-encéphalique. *Site de la Faculté de médecine de Montpellier*. [Online] 2012. [Cited: janvier 8, 2014.] http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/UE_systeme_neurosensoriel/Ressources_locales/Role_de_la_barriere_hematoencephalique.pdf.
9. *Impact of the nutrition on canine behavior : current status and possible mechanisms.* **Bosch, G., et al.** 2007, *Nutrition Research Reviews*, 20, pp. 180-194.
10. **Grimmett, A. and Sillence, M.N.** Calmatives for the excitable horse : A review of L-tryptophan. *The Veterinary Journal* n°170. 2005, pp. 24-32.
11. *The specific binding of L-tryptophan to serum albumin.* **McMenamy, R.H. and Oncley, J.L.** 1958, *The Journal of Biological Chemistry* n°233, pp. 1436-1447.
12. *Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems.* **Chaouloff, F.** 1993, *Brain Research Review*, 18, pp. 1-32.
13. **Laugeray, Anthony.** Etude du rôle de la voie de la kynurénine dans un modèle animal de dépression : le stress chronique imprédictible - Approche biochimique et comportementale. *Thèse pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université François-Rabelais - Spécialité Sciences de la Vie & Santé - Neurosciences*. Soutenue le 30 novembre 2010 à l'Université François-Rabelais de Tours : s.n., 2010.
14. **Pardridge, W.M.** *Physiological Review* n°63. 1983, pp. 1481-1535.

15. **Leathwood, P.D.** Tryptophan availability and serotonin synthesis. *Proceedings of the Nutrition Society n°46*. 1987, pp. 143-156.
16. **Wurtman, Richard J.** Ways that foods can affect the brain. *Nutrition reviews - Supplement* . Mai 1986, pp. 2-5.
17. **Hamon, M. and al.** The respective roles of tryptophan uptake and tryptophan hydroxylase in the regulation of serotonin synthesis in the central nervous system. *Journal of physiology n°77*. 1981, pp. 269-279.
18. **Allain, P.** *Les médicaments 3e édition*. s.l. : CdM Editions, 2008.
19. **Clarac, F. and Ternaux, JP.** *Encyclopédie historique des neurosciences : du neurone à l'émergence de la pensée*. Bruxelles : De Boeck, 2008.
20. **Boulton, A.A.** Trace amines in the central nervous system. *Internationa review of biochemistry : physiological and pharmacological biochemistry*. 1979, pp. 179-206.
21. **Poulain-Godefroy, Odile.** Inflammation et dérégulation du métabolisme du tryptophane dans l'obésité humaine. *CNRS UMR 8199*. [Online] Juillet 8, 2013. <http://www-good.ibl.fr/index.php/metabolisme-du-tryptophane>.
22. **Garnier, M-C. and Ternaux, M.** Les modes d'action de la sérotonine, son implication dans la dépression. *ENS-Lyon*. [Online] 2002. <http://acces.ens-lyon.fr/biotech/neuro/drogues/html/sérotonine.htm>.
23. **Olivier and Oorschot.** 5-HT1B receptors and aggression : a review. *European Journal of pharmacology 526*. 2005, pp. 207-217.
24. **Hamon, M.** *The main features of central 5-HT1A receptors. Serotonergic neurons and 5-HT receptors in the CNS*. Berlin : Handbook of Experimental Pharmacology , 1997.
25. **Lairez, Olivier.** Influence de la sérotonine et de son récepteur 5-HT2A sur le remodelage ventriculaire au cours de l'insuffisance cardiaque. *Thèse pour l'obtention du Doctorat de l'Université de Toulouse - Spécialité : physiopathologie*. Soutenue le 30 novembre 2010 à l'Université Toulouse III - Paul Sabatier : s.n., 2010.
26. **Desmeules, Dr J. and al.** Syndrome sérotoninergique et interactions médicamenteuses. *Pharma-flash vol 33 n°5-6*. 2006, pp. 15-20.
27. **Jouvet, Michel.** Sleep and serotonin : an unfinished story. *Neuropsychopharmacology n°21*. 1999, pp. 24S-27S.
28. **Lacoste, B.** *Substance P, récepteur NK1 et neurones à sérotonine : relations anatomiques et fonctionnelles dans le noyau raphe dorsalis*. Montréal : Thèse en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Neurologiques, 2009.
29. **Koe, BK and Weissman, A.** P-chlorophenylalanine : a specific depletor of brain serotonin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics n°154*. 1966, pp. 499-516.

30. **McGinty, DJ and Harper, RM.** Dorsal raphe neurons : depression of firing during sleep in cats. *Brain Research n°101* . 1976, pp. 569-575.
31. **Jouvet, M.** Structures et mécanismes responsables du cycle Veille Sommeil : la théorie sérotoninergique du sommeil. *Site internet pour la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil*. [Online] 1996. [Cited: août 19, 2014.] https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvet/encyclo_universalis/sero.php.
32. **Jacobs, BL and al.** Serotonin and motor activity . *Current Opinion in Neurobiology n°7 (6)* . Décembre 1997, pp. 820-825.
33. —. Activity of serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacology n°21 (2S)*. 1999, pp. 10S-15S.
34. **Brück, K. and Hinckel, P.** Thermoregulatory noradrenergic and serotonergic pathways to hypothalamic units. *Journal of Physiology n°304*. 1980, pp. 193-202.
35. **Hori, T and Nikayama, T.** Effets of biogenic amines on central thermoresponsive neurones in the rabbit. *Journal of Physiology n°232*. 1973, pp. 71-85.
36. **Jell, RM.** Response of rostral hypothalamic neurones to peripheral temperature and to amines. *Journal of physiology n°240*. 1974, pp. 295-307.
37. **Dickenson, AH.** Specific response of rat raphé neurones to skin temperature. *Journal of physiology n°273*. 1977, pp. 277-293.
38. **Banasr, M. and al.** Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology n°29*. 2004, pp. 450-460.
39. **Glenda, C. and al.** Augmented accumbal serotonin levels decrease the preference for a morphine associated environment during withdrawal. *Neuropsychopharmacology n°24*. 2001, pp. 75-85.
40. **Byrne, K. and al.** Serotonin, morphine, and neuropathic pain : not a simple story. *Anesthesiology n°121*. Août 2014, pp. 217-218.
41. **Léonard, BE.** The HPA and immune axes in stress : the involvement of the serotonergic system . *European Psychiatry n°20 (suppl 3)*. 2005, pp. 302-306.
42. **Lanfume, L. and al.** Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience and Behavioral Reviews n°32*. 2008, pp. 1174-1184.
43. **Balyaev, DK.** Destabilizing selection as a factor in domestication. *Journal of Heredity n°70*. 1979, pp. 301-308.
44. **Popova, NK and al.** Evidence of the involvement of central serotonin in mechanism of domestication of silver foxes . *Pharmacology Biochemistry and Behavior n°40*. 1991, pp. 751-756.

45. **Rouvinen, K and al.** Long-term effects of tryptophan on behavioural response and growing-furring performance in silver fox (*vulpes vulpes*). *Applied Animal Behaviour Science* n°63. 1999, pp. 65-77.
46. **McEwen, BS. and al.** Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. . *Archives of International Medicine* n°153. 1993, pp. 2093-2101.
47. **Moore, RY. and Halaris, AE.** Hippocampal innervation by serotonin neurons of the midbrain raphe in the rat. *Journal of Comparative Neurology* n°164. 1975, pp. 171-183.
48. **Hugin-Flores, ME . and al.** Mineralo- and glucocorticoid receptor mRNAs are differently regulated by corticosterone in the rat hippocampus and anterior pituitary. *Neuroendocrinology* n°79. 2004, pp. 174-184.
49. **Richer, M. and al.** Modification of serotonin neuron properties in mice lacking 5-HT1A receptors. *European Journal of Pharmacology* n°435. 2002, pp. 195-203.
50. **Chaput, Y. and al.** Effects of a selective 5-HT reuptake blocker, citalopram, on the sensitivity of 5-HT autoreceptors: electrophysiological studies in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of pharmacology* n°333. 1986, pp. 342-348.
51. **Meijer, OC. and al.** Transcriptional repression of the 5-HT1A receptor promoter by corticosterone via mineralocorticoid receptors depends on the cellular context. *Journal of Neuroendocrinology* n°12. 2000, pp. 245-254.
52. **Pei, Q. and al.** Tail pinch-induced changes in turnover and release of dopamine and 5-hydroxytryptamine in different brain regions of the rat. *Neuroscience* n°35. 1990, pp. 133-138.
53. **Singh, VB. and al.** Increases in the activity of tryptophan hydroxylase from rat cortex and midbrain in response to acute or repeated sound stress are blocked by adrenalectomy and restored by dexamethasone treatment. . *Brain Research* n°516. 1990, pp. 66-76.
54. **Klaassen, T. and al.** Neuroendocrine response to meta-chlorophenylpiperazine and ipsapirone in relation to anxiety and aggression. *Psychiatry Research* n°113. 2002, pp. 29-40.
55. **Rowan, A.N.** Animal anxiety and suffering. *Applied Animal Behaviour Science* n°20. 1988, pp. 135-142.
56. **Fairon, Marie.** *L'anxiété chez les animaux de compagnie : approches conceptuelle, clinique et thérapeutique.* Faculté de médecine de Créteil : Thèse pour le doctorat vétérinaire, 2006.
57. **Cauzinille, L., Pageat, P. and Lennoz, G.** Dissocier comportement et neurologie est difficile - le comportement est une expression de l'activité neuronale cérébrale. *La semaine vétérinaire* n°1183. 2005, p. 12.
58. **Chaurand, J.P.** L'anxiété en clinique féline . *Le Point vétérinaire* n°19. 1987, pp. 497-502.
59. **Kitchem, H., Aronson, A.L. and al.** Panel report on the colloquium on recognition and alleviation of animal pain and distress. *Journal of the American Veterinary Medical Association* n°191 . 1987, pp. 1186-1191.

60. **Pageat, P.** *Pathologie du comportement du chien*. s.l. : 2nd éd. Maisons-Alfort : Les Editions du Point Vétérinaire , 1998.
61. **Belzung, C. and Griebel, G.** Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice : a review . *Behavioural Brain Research n°125* . 2001, pp. 141-149.
62. **File, S.E.** Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behavioural Brain Research n°125*. 2001, pp. 151-157.
63. **Ramboz, S. and al.** Serotonin receptor 1A knockout : an animal model of anxiety-related disorder . *Proceedings of the National Academy of Sciences n°95*. 1998, pp. 14476-14481.
64. **Graeff, FG., et al.** Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior 54*. 1996, pp. 129-141.
65. **Millan, MJ.** The neurobiology and control of anxious states . *Progress in neurobiology 70*. 2003, pp. 83-244.
66. **Ferreri, M., Morand, P. and Nuss, P.** *Les troubles anxieux*. Paris : Ellipses, 1999.
67. **Seo, Patrick and Kennealy.** Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders . *Aggression and violent behavior n°13* . 2008, pp. 383-395.
68. **Leon, M., Rosado, B. and al.** Assessment of serotonin in serum, plasma, and platelets of aggressive dogs. *Journal of Veterinary Behavior n°7*. 2012, pp. 348-352.
69. **Brunner, H.G. and al.** Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxydase A. *Science 262*. 1993, pp. 578-580.
70. **Rosado, B. and al.** Blood concentrations of serotonin, cortisol and dehydroepiandrosterone in aggressive dogs. *Applied Animal Behaviour Science n°123*. 2010, pp. 124-130.
71. **Nelson, RJ. and Chiavegatto, S.** Molecular basis of aggression. *TRENDS in Neurosciences Vol. 24, n°12*. 2001, pp. 713-719.
72. **Amat, M. and al.** Differences in serotonin serum concentration between aggressive English cocker spaniels and aggressive dogs of other breeds. *Journal of Veterinary Behavior 8*. 2013, pp. 19-25.
73. **Fatjó, J., Amat, M. and al.** Analysis of 1040 cases of canine aggression in a referral practise in Spain. *Journal of Veterinary Behavior : Clinical Application and Research 2*. 2007, pp. 158-165.
74. **Reisner, I. and al.** Risk factors fort behavior related euthanasia among dominant-aggressive dogs : 110 cases (1998-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association 205*. 1994, pp. 855-863.
75. **Kruk, M.R.** Ethology and pharmacology of hypothalamic aggression in the rat. *Neuroscience and biobehavioral reviews n°15*. 1991, pp. 527-538.

76. **AMAR.** Le tissu nerveux : les divisions du système nerveux. *A.M.A.R. (Auxiliaires Médicaux en Anesthésie Réanimation)*. [Online] Décembre 19, 2014. [Cited: Avril 5, 2015.] <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/anatomie-physiologie/systeme-nerveux.html>.
77. *Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance : interaction with the dopaminergic mechanisms.* **Harrison, A.A., Everitt, B.J. and Robbins, T.W.** 1997, *Psychopharmacology* n°133, pp. 329-342.
78. *Neurobiological mechanisms controlling aggression : Preclinical developments for pharmacotherapeutic.* **Miczek, K.A. and al.** 1994, *Neuroscience Biobehavioral Review* n°18, pp. 97-110.
79. **Van Erp, A.M. and Miczek, K.A.** Aggressive behavior, increased accumbal dopamine, and decreased cortical serotonin in rats. *Journal of Neuroscience* n°20. 2000, pp. 9320-9325.
80. *Serotonin 5-HT_{2C} receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NAD), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo.* **Millan, M., Dekeyne, A. and Gobert, A.** 1998, *Neuropharmacology* n°37, pp. 953-955.
81. **Ibarrondo, F.** L'inné et l'acquis dans le comportement animal : deux gènes responsables du comportement sexuel. *Site de l'Université Pierre et Marie Curie*. [Online] Janvier 2015. <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/compgene/compgene.htm>.
82. **Ferris and al.** Serotonin regulation of aggressive behavior in male golden hamsters. *Behavioral neuroscience* n°113. 1999, pp. 804-815.
83. **Chiavegatto and al.** Histamine and spontaneous motor activity : biphasic changes, receptors involved and participation of the striatal dopamine system. *Life science* n°62. 1998, pp. 875-1888.
84. **Yanai and al.** Behavioral characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H1 receptors. *Neuroscience* n°87 . 1998, pp. 479-487.
85. **Liebermann, H.R. and al.** The behavioural effects of food constituents : strategies used in studies of amino acids, protein, carbohydrate and caffeine. *Nutrition Review* n°44. 1986, pp. 61-70.
86. **Chamberlain, B. and al.** The effect of raising or lowering tryptophan levels on aggression in vervet monkeys. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* n°28. 1987, pp. 503-510.
87. **Mench, J.A. and Shea-Moore, M.M.** Moods, minds and molecules : the neurochemistry of social behavior . *Applied Animal Behaviour Science* n°44. 1995, pp. 99-118.
88. **Janczak, A.M. and al.** A cautionary note regarding the use of nutritional L-tryptophan to alter aversion-related behaviour in mice. *Applied Animal Behaviour Science* n°72 . 2001, pp. 365-373.
89. **Tanke, M.A.C. and al.** Low tryptophan diet increases stress-sensitivity, but does not affect habituation in rats. *Neurochemistry International* n°52. 2008, pp. 272-281.
90. **Warner, R.D. and al.** The effect of dietary tryptophan on pig behaviour and meat quality - preliminary results . *Australia Society of Animal Production* n°22. 1998, p. 325.

91. **Henry, Y and al.** Growth performance and brain neurotransmitters in pigs as affected by tryptophan, protein, and sex . *Journal of Animal Science* n°74 . 1996, pp. 2700-2710.
92. **Newberry, R.C. and Blair, R.** Behavioural responses of broiler chickens to handling : effect of dietary tryptophan and 2 lighting regimens . *Poultry science* n°72. 1993, pp. 1237-1244.
93. **Laycock, S.R. and Ball, R.O.** Alleviation of hysteria in laying hens with dietary tryptophan. *Canadian Journal of Veterinary Research* n°54. 1990, pp. 291-295.
94. **Shea, M.M. and al.** The interaction of dominance status and supplemental tryptophan on aggression in Gallus domesticus males. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* n°38. 1991, pp. 587-591.
95. **Yakanishi, Y. and al.** Behavioural and growth effect of oral administration of rumen protected tryptophan on weanling beef calves. *Memoirs of the Faculty of Agriculture Kagoshima University* n°34. 1998, pp. 89-95.
96. **Winberg, S. and al.** Suppression of aggression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) by dietary L-tryptophan . *Journal of Experimental Biology* n°204. 2001, pp. 3867-3876.
97. **Alenka, N.S. and al.** Influence of calmativ on selected blood parameters in horses under stressful conditions . *Acta Veterinaria (Beograd)* Vol.58 n°5-6. 2008, pp. 509-519.
98. **Bagshaw, C.S., Ralston, S.L. and Fisher, H.** Behavioural and physiological effect of orally administered tryptophan on horses subjected to acute isolation stress. *Applied Animal Behaviour Science* n°40 . 1994, pp. 1-12.
99. **Waring, GH.** *Horse behavior : the behavioral traits and adaptations of domestic and wild horses, including ponies.* 1983.
100. **Paradis, M.R. and al.** Acute hemolytic anemia induced by oral administration of indole in ponies. *American Journal of Veterinary Research* . 1991, Vol. 52, 748-753.
101. **Dodman, Nicholas H. and al.** Effect of dietary protein content on behavior in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* Vol 208, n°3. February 1, 1996, pp. 376-379.
102. **DeNapoli, Jean S. and al.** Effect of dietary protein content and tryptophan supplementation on dominance aggression, territorial aggression, and hyperactivity in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* Vol. 217, n°4. August 15, 2000, pp. 504-508.
103. **Bosch, Guido, Beerda, Bonne and al.** Dietary tryptophan supplementation in privately owned mildly anxious dogs. *Applied Animal Behavior Science* n°121 . 2009, pp. 197-205.
104. **Fragua, V. and al.** Preliminary study : voluntary food intake in dogs during tryptophan supplementation. *British Journal of Nutrition* n°106. 2011, pp. S162-S165.
105. **Kato, Maki and al.** Effects of prescription diet on dealing with stressful situations and performance of anxiety-related behaviors in privately owned anxious dogs . *Journal of Veterinary Behavior: clinical applications and research* n°7. 2012, pp. 21-26.

106. **Henry, Y. and al.** Interactive effects of dietary levels of typtophan and protein on voluntary feed intake and growth performance in pigs, in relation to plasma free amino acids and hypothalamic serotonin . *Journal of Animal Science n°70*. 1992, pp. 1873-1887.
107. **Erdmann, J. and al.** Differential effect of protein and fat on plamsa ghrelin leves in man. *Regulatory Peptides Journal n°116*. 2003, pp. 101-107.
108. **Miller, HL, et al.** Acute tryptophan depletion : a method of studying antidepressant action. *Journal of Clinical Psychiatry n°53*. 1992, pp. 28-35.
109. **Callaway, CW, et al.** Suppression of behavioral activity by norfenfluramine and related drugs in rats is not mediated by serotonin release . *Psychopharmacology n°111*. 1993, pp. 169-178.
110. **Hsu, Y. and Serpell, J.A.** Development and validation of a questionnaire for measuring behavior and temparament traits in pet dogs . *JAVMA* . 2003, Vol. 223, 9 pp 1293-1300.
111. **Kaulfuss, P. and al.** Effect of tryptophana as dietary supplement on dogs with abnormal-repetitive behaviors. *Animal Welfare and Ethology*.
112. **Berend and al.** 5-HT1B receptors and agression : a review. *European Journal of Pharmacology n°526* . 2005, pp. 207-217.
113. **Sallanon, M. and al.** Serotonergic mechanisms and sleep rebound. *Brain Research n°268*. 1983, pp. 95-104.
114. **Denoyer, M. and al.** Reversibility of parachlorophenylalanine induced insomnia by intrahypothalamic microinjection of L-hydroxytryptophane. *Neuroscience n°28*. 1989, pp. 83-94.
115. **Barry, L. and al.** Activity of Serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacology n°21*. 1999, pp. 9S-15S.
116. **Chaouloff, F. and al.** Serotonin and stress. *Neuropsychopharmacology n°21*. 1999, pp. 28S-32S.
117. **Denoyer, M, et al.** Reversibility of parachlorophenylalanine induced insomnia by intrahypothalamic microinjection of L-5-hydroxytryptophan. *Neuroscience n°28*. 1989, pp. 83-94.
118. **Daw, N.D., Kakade, S. and Dayan, P.** Opponent interaction between serotonin and dopamine. *Neural Network n°15*. 2002, pp. 603-616.
119. **Ferrari, PF., et al.** Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *Journal of Neuroscience n°17*. 2003, pp. 371-378.
120. **Musumeci, G. and al.** Serotonin (5-HT) expression in rat pups treated with high-tryptophan diet during fetal and early postnatal development . *Acta histochemica n°115*. 2013, pp. 1-9.
121. **Tanke, M.A.C. and al.** Low tryptophan diet increases stress-sensitivity, but does not affect habituation in rats. *Neurochemistry International n°52*. 2008, pp. 272-281.
122. **Richardson, JS.** Brain part monoamines in the neuroendocrine mechanisms activated by immobilization stress in the rat . *International Journal of Neuroscience n°23*. 1984, pp. 57-67.

Toulouse, 2015

NOM : REDEUIL

Prénom : Sandra

TITRE : *Effet de la supplémentation en tryptophane de l'aliment sur le comportement du chien : Etude bibliographique*

RESUME : Le tryptophane est un acide aminé essentiel précurseur de la sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans des processus physiologiques tels que le cycle circadien, la thermorégulation, ou l'humeur. Un dérèglement du système sérotoninergique peut être à l'origine de comportements indésirables chez le chien de compagnie, comme l'agressivité ou l'anxiété. Cette thèse a pour objet de faire état des études menées sur les effets de la supplémentation alimentaire en tryptophane sur le comportement du chien, en passant par l'étude du mode d'action de la sérotonine, des modalités de sa synthèse à partir du tryptophane, de son rôle au sein de l'organisme et des conséquences d'un dérèglement de sa fonction. Les études tendent à montrer qu'un régime riche en tryptophane et pauvre en protéines brutes diminuerait l'incidence des comportements agressifs chez le chien de compagnie. Aucune étude n'a encore prouvé l'efficacité sur l'anxiété du chien.

MOTS-CLES : TRYPTOPHANE, SEROTONINE, ALIMENTATION, BARRIERE HEMATO-MENINGEE, LNAA, AGRESSIVITE, ANXIETE

TITLE : *Effect of dietary tryptophan supplementation on dog behavior : bibliographical study*

ABSTRACT : Tryptophan is an essential amino acid and a precursor of serotonin. Serotonin is a neurotransmitter implicated in physiological process as circadian cycle and thermoregulation and moods. Dysfunction of serotonergic system can be a cause of unwanted behaviors on pet dog as aggressiveness or anxiety. This work resumes studies on effects of dietary tryptophan supplementation on dog behavior, by means of study of serotonin mode of action and process of its synthesis from tryptophan and its role in organism and consequences of a dysfunction. Studies suggest that a tryptophan rich and protein poor meal would decrease incidence of aggressive behavior in pet dog. It has certainly not been proven that dietary tryptophan supplementation has an effect on anxiety.

KEY WORDS : TRYPTOPHAN, SEROTONIN, FOOD, BLOOD-BRAIN BARRIER, LNAA, AGGRESSIVENESS, ANXIETY