
CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES D'ORIGINES IMMUNITAIRE ET INFLAMMATOIRE CHEZ LES ANIMAUX

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2004
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Véronique, Claude VOISIN-DEMERY
Née, le 10 avril 1977 à LIMOGES (Haute-Vienne)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Guy BODIN

JURY

PRESIDENT :
M. Henri DABERNAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Guy BODIN
M. Roland DARRÉ

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :
M. Arnaud AUBERT

Maître de Conférences

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Henri DABERNAT

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Bactériologie – Virologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Professeur Guy BODIN

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie générale – Microbiologie – Immunologie

Qui nous a guidé dans notre travail, pour son intérêt, ses précieux conseils et sa disponibilité.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Roland DARRE

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Productions animales

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

Monsieur Arnaud AUBERT

Maître de conférence

Qui a aimablement accepté de participer à notre jury de thèse.

Pour ses précieux conseils et sa disponibilité.

Sincères remerciements.

A mes parents,

Pour votre immense soutien tout au long de ces années.

Merci de m'avoir permis de réaliser ce que je désire depuis la plus tendre enfance : « être vétérinaire ».

A Thomas,

Pour tout ton amour, et ta grande patience.

A mes grands parents,

Pour m'avoir transmis l'amour des « bêtes ».

A Fred et à Marc,

Pour votre esprit de famille, et votre amour de la table.

A Charlotte, Christine, Delphine, Cécile et Cham,

Pour toutes ces années inoubliables que nous avons passé ensemble. Que notre amitié puisse durer encore longtemps.

A Charlotte encore,

Pour ta convivialité, ta générosité, et surtout ton amitié.

A Chris et Cece,

Pour votre immense soutien et pour tout l'amour que vous donnez.

A Mag et Amélie

Pour tous nos merveilleux moments passés à l'île d'Oléron.

A Elise,

Pour ta passion des animaux et pour tous les moments partagés depuis le collège et le lycée.

A Punky, mon boxer adoré,

Pour ton énergie débordante et ton inépuisable « passion » du jeu.

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES
MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES
D'ORIGINES IMMUNITAIRE ET
INFLAMMATOIRE CHEZ LES ANIMAUX**

Table des matières

· TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	5
· INTRODUCTION.....	7
· PARTIE 1 : DE LA PSYCHOPATHOLOGIE À LA THÉRAPEUTIQUE : QU'EN EST-IL DE L'APPROCHE COMPORTEMENTALE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE ?.....	9
I. UN PEU D'HISTOIRE (61,62).....	10
II. PRÉSENTATION DE LA PSYCHOPATHOLOGIE MÉDICALE	11
A. <i>Processus pathologiques élémentaires (61)</i>	11
1. Processus pathologiques d'origine exogène.....	11
a) Sensibilisation	11
b) Anticipation émotionnelle	12
c) Instrumentalisation-processus	12
d) Inhibition pathologique	13
e) Involution	13
2. Processus pathologique d'origine endogène	13
a) Mécanismes neuro-endocriniens	14
b) Mécanismes neuro-immunologiques.....	14
B. <i>Les états pathologiques élémentaires (1, 4, 61,72)</i>	15
1. L'état phobique	15
a) Stade 1 (stade dynamique ou phobie simple).....	15
b) Stade 2 (stade de généralisation ou phobie complexe)	15
c) Stade 3 (stade préanxieux)	15
2. L'état anxieux.....	15
3. L'état dépressif.....	16
4. L'état dysthymique.....	17
5. L'instrumentalisation-état	18
III. LES AFFECTIONS IMMUNITAIRES OU INFLAMMATOIRES ET LES ÉTATS PATHOLOGIQUES COMPORTEMENTAUX.....	19
A. <i>Aspects généraux : indices sémiologiques (1,61)</i>	19
B. <i>Affections immunitaires et inflammatoires à l'origine d'une dépression</i>	19
1. Affections responsables d'un tableau clinique de dépression aiguë (1).....	19
2. Affections responsables d'un tableau clinique de dépression chronique.....	20
a) L'hypothyroïdie (16, 17, 19, 54).....	20
α Symptômes évocateurs d'une hypothyroïdie chez le chien	20
β Relation entre hypothyroïdie et troubles du comportement	20
b) Infections et inflammations du système nerveux central : syndromes nerveux des carnivores domestiques (4, 20, 21).....	21
α Atteinte du télencéphale	22
β Atteinte du diencéphale	22
γ Atteinte du tronc cérébral	23
C. <i>Affections immunitaires responsables d'un tableau clinique mixte : la dysthymie (1, 4, 19)</i>	24
1. L'hyperthyroïdie.....	24
2. Les autres affections.....	24
D. <i>Affections immunitaires ou inflammatoires donnant naissance à un problème d'agressivité « pathologique »</i>	24

1. Le syndrome agressivité réactionnelle des états algiques (55, 61)	24
a) Pathogénie du syndrome « agressivité réactionnelle » des états algiques.....	25
b) Description clinique	25
c) Pronostic.....	26
2. Les agressions consécutives à des troubles nerveux (1, 4)	26
IV. LA THÉRAPIE COMPORTEMENTALE FACE À DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX AYANT UNE ORIGINE INFLAMMATOIRE OU IMMUNITAIRE	27
A. <i>Le traitement par les psychotropes lors d'hypothyroïdie (16, 17)</i>	27
B. <i>Les moyens thérapeutiques lors de syndrome « agressivité réactionnelle » des états algiques (36, 42, 47, 55, 61)</i>	28
. PARTIE 2 : DE L'ÉVÉNEMENT INITIATEUR DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE OU IMMUNITAIRE À LA MODIFICATION COMPORTEMENTALE : LES MÉCANISMES MIS EN JEU	31
I. LES RÉACTIONS INFLAMMATOIRES ET IMMUNITAIRES	32
A. <i>Reconnaissance de l'agent « étranger » et déclenchement de la réaction (33, 67)</i>	33
B. <i>Réponse au niveau du vaisseau : activation des systèmes protéolytiques</i>	33
1. Réactions inflammatoires non immunes. (18, 33, 67).....	34
a) Au niveau moléculaire	34
b) Au niveau cellulaire	36
2. Réactions inflammatoires immunes (10, 18, 33, 67, 69).....	36
a) L'hypersensibilité immédiate (ou hypersensibilité de type I).....	37
b) L'hypersensibilité cytotoxique (ou hypersensibilité de type II).....	38
c) L'hypersensibilité liée au complexes immuns (ou hypersensibilité de type III)..	39
d) L'hypersensibilité retardée (ou hypersensibilité de type IV).....	39
C. <i>Activation des cellules endothéliales et des leucocytes (33, 67)</i>	39
D. <i>Activation des cellules participant à la réaction inflammatoire : formation de médiateurs (33, 67)</i>	40
1. Les médiateurs.....	40
α Les médiateurs précoces.....	40
β Les médiateurs tardifs	41
2. Les cellules.....	41
a) Les granulocytes neutrophiles.....	42
b) Les granulocytes éosinophiles.....	42
c) Les macrophages	42
E. <i>La stabilisation de la réaction inflammatoire</i>	42
1. Neutralisation des médiateurs de l'inflammation (33, 67).....	42
2. Développement d'une réponse immune spécifique (10, 18, 26, 33, 67, 69).....	43
a) La réponse immunitaire à médiation humorale (10, 18, 69)	43
α La réponse primaire.....	43
b) La réponse immunitaire à médiation cellulaire (10, 18, 69)	46
α Les lymphocytes T helpers.....	46
β Les lymphocytes T cytotoxiques.....	47
γ Les lymphocytes natural killer ou NK	48
II. LES BASES NEUROPHYSIOLOGIQUES DU COMPORTEMENT (53, 66)	48
III. LES INTERACTIONS ENTRE AGENTS IMMUNITAIRE, AGENTS INFLAMMATOIRES, SYSTÈME NEURO-ENDOCRINIEN ET COMPORTEMENT	50
A. <i>Les interactions entre les agents inflammatoires ou immunitaires et le système nerveux</i>	50
1. Effet des cytokines sur le système nerveux (31).....	50

a) Modifications de perméabilité des canaux ioniques (45).....	50
b) Inductions d'expression génomique (45).....	50
c) Effet des cytokines sur l'expression des neuropeptides et neuromédiateurs (11, 30, 49, 78).....	50
d) une conséquence de l'effet des cytokines sur l'organisme : la fièvre (33)	52
2. Effets des agents inflammatoires autres que les cytokines sur le système nerveux. 52	
a) le complément (40).....	52
b) Les médiateurs de l'inflammation à l'origine de la douleur (3, 39, 75).....	52
α Les substances algogènes issues de cellules lésées, plasma et cellules sanguines	52
β Substances libérées par les nocicepteurs stimulés.....	53
c) L'histamine et le prurit.....	53
3. Effet des infections du système nerveux sur les cellules nerveuses (12, 68, 71).....	53
a) Les virus	53
b) Les prions	54
c) Les infestations parasitaires du système nerveux central.....	55
<i>B. Les interactions entre les agents inflammatoires ou immunitaires et le système hormonal</i>	<i>55</i>
1. Pathologie endocrinienne auto-immune : généralités (10, 43).....	55
a) Les autoanticorps.....	56
b) Les lymphocytes T	56
2. Pathologie endocrinienne auto-immune chez les carnivores domestiques: cas particuliers.....	56
a) Hypothyroïdie (16, 17).....	56
b) Hyperthyroïdie féline (19).....	56
3. Effets des cytokines sur le système endocrinien (13)	57
<i>C. Essai de synthèse des interactions entre agents inflammatoires, système immunitaire, système nerveux, endocrinien et comportement</i>	<i>57</i>
. PARTIE 3 : DU COMPORTEMENT «ADAPTATIF» AU COMPORTEMENT PATHOLOGIQUE LORS D'AFFECTIONS IMMUNITAIRES OU INFLAMMATOIRES : QUELLE SIGNIFICATION PEUT-ON DONNER À UNE MODIFICATION COMPORTEMENTALE ?.....	61
I. LE COMPORTEMENT DE MALADIE : UN ÉTAT PATHOLOGIQUE ?	62
A. <i>Notion de comportement adaptatif d'un individu (38, 52, 56).....</i>	<i>62</i>
1. Adaptation d'un individu	62
2. De la fièvre aux modifications comportementales lors de syndrome fébrile.....	63
3. Les découvertes de Miller	63
B. <i>L'état motivationnel (5, 6, 46, 57).....</i>	<i>64</i>
1. Définition de l'état motivationnel	64
2. Spécificité.....	65
3. Hiérarchie	66
4. Flexibilité	66
II. LES EFFETS PSYCHOTROPES DES CYTOKINES : DES EFFETS PHYSIOLOGIQUES OU PSYCHOPATHOLOGIQUES ?	67
A. <i>L'IL-1 et le comportement (7, 8, 9, 27, 44, 49, 50, 59)</i>	<i>67</i>
1. L'IL-1 et le comportement alimentaire	67
2. L'IL-1 et le sommeil	67
3. L'IL-1 et le comportement sexuel.....	68
4. L'IL-1 et l'agressivité.....	68

B.	<i>L'IL-6 et le comportement (15, 41)</i>	69
1.	<i>L'IL-6 et le comportement de maladie</i>	69
2.	<i>L'IL-6 et le sommeil</i>	69
C.	<i>Le TNF et le comportement (8, 34, 51, 77)</i>	70
1.	<i>TNF et anxiété</i>	70
2.	<i>TNF et sommeil</i>	71
3.	<i>TNF et comportement sexuel</i>	71
D.	<i>Résumé de l'action des trois principales cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) sur les principaux aspects mesurés du comportement de maladie</i>	71
E.	<i>L'IFN et le comportement (25, 30, 48, 63)</i>	71
F.	<i>L'IL-4 et le comportement (14)</i>	72
G.	<i>L'IL-18 et le comportement (70)</i>	73
H.	<i>L'IL-2 et le comportement (2, 58, 60, 78)</i>	73
I.	<i>Réseau de cytokines et comportement (8, 14, 15, 22, 50)</i>	74
J.	<i>Régulation de l'expression et de l'action des cytokines dans le cerveau et comportement de maladie (50, 64)</i>	75
K.	<i>Conclusion (28, 32, 40, 65)</i>	76
. PARTIE 4 : DE LA NOTION D'ADAPTATION À LA NOTION DE BIEN-ÊTRE : RÉFLEXION POUR UN NOUVEAU REGARD SUR LES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES DE L'ANIMAL MALADE.		
. I. LA NOTION D'ADAPTATION ET LES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES D'ORIGINES IMMUNITAIRES ET INFLAMMATOIRES		
. A. Du comportement de maladie au comportement pathologique		
1.	<i>Le comportement de maladie</i>	78
2.	<i>Le comportement pathologique défini par P. Pageat (61)</i>	78
. B. Adaptation, stress et coping		
1.	<i>Définition du stress (37, 73)</i>	80
3.	<i>Stress normal, stress pathologique (35)</i>	80
4.	<i>Stress cognitif, stress non cognitif (37, 73)</i>	81
5.	<i>La théorie du coping (23)</i>	81
. II. LA DOULEUR, LA SOUFFRANCE, LE BIEN-ÊTRE ET LES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES D'ORIGINES IMMUNITAIRES ET INFLAMMATOIRES		
. A. Adaptation et bien-être (23)		
. B. Définition du bien-être, de la souffrance et de la douleur (23,66)		
1.	<i>Définition du bien-être</i>	83
1.	<i>Définition de la souffrance</i>	84
2.	<i>Définition de la douleur</i>	84
. C. Critères utilisables par les chercheurs pour apprécier le bien-être (23)		
. D. Critères utilisables par les cliniciens pour apprécier la souffrance et la douleur ..		
1.	<i>Critères utilisables par les cliniciens face à la douleur (24, 29, 39, 74,75, 76)</i>	85
a.	<i>L'animal souffre-t-il ?</i>	85
b.	<i>Evaluation de la douleur chez le chien</i>	86
c.	<i>Evaluation de la douleur chez le chat (74)</i>	86
2.	<i>Critères utilisables par le clinicien face à la souffrance psychique (66)</i>	87
. CONCLUSION		
. BIBLIOGRAPHIE		
. ANNEXES		

. Table des illustrations

Figures

Figure 1 : La séquence comportementale complète. (d'après 61)

Figure 2 : Le processus d'instrumentalisation. (d'après 61)

Figure 3 : Les médiateurs produits par l'activation du facteur XII (d'après 33).

Figure 4 : La voie alterne du complément (d'après 18).

Figure 5 : La voie classique du complément (d'après 18).

Figure 6 : L'hypersensibilité immédiate (d'après 18).

Figure 7 : Régulation de la réponse allergique de type I (d'après 18).

Figure 8 : Physiopathogénie de l'hypersensibilité de type III (d'après 18).

Figure 9 : L'activation de la phospholipase et ses conséquences (d'après 33).

Figure 10 : La réponse primaire T-dépendante (d'après 18).

Figure 11 : Le rôle des cytokines dans la réponse primaire T-dépendante (d'après 18).

Figure 12 : La réponse T-indépendante (d'après 18).

Figure 13 : La réponse secondaire (d'après 18).

Figure 14 : La différenciation des lymphocytes T helpers (d'après 10).

Figure 15 : Le déroulement d'une séquence comportementale (d'après 15).

Figure 16 : Les interactions entre agents infectieux, système immunitaire, système nerveux, système endocrinien et comportement.

Figure 17 : Les interactions entre cytokines, axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et comportement de maladie (d'après 50).

Tableaux

Tableau 1 : Les manifestations cliniques des différentes formes d'anxiété (d'après 61).

Tableau 2 : Le tableau clinique des dépressions cliniques (d'après 4).

Tableau 3 : Le tableau clinique des dysthymies (d'après 4).

Tableau 4 : Les événements initiateurs principaux de la réaction inflammatoire (d'après 67).

Tableau 5 : Résumé de l'action des trois principales cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) sur les principaux aspects mesurés du comportement de maladie

Tableau 6 : Grille d'évaluation de la douleur chez le chien utilisée en clinique à l'école nationale vétérinaire de Toulouse (d'après 75, 76).

Tableau 7 : résumé du score d'évaluation de la douleur chez le chat utilisé en clinique à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (d'après 74).

. INTRODUCTION

Si beaucoup de troubles de comportement ont une origine psychique, il ne faut pas oublier que certaines affections organiques peuvent, elles aussi, engendrer de tels troubles. Les conséquences des affections endocriniennes et des troubles neurologiques sur le comportement ont fait l'objet d'analyses et d'études, ces dernières années. En revanche, les modifications comportementales suite à des affections immunitaires et inflammatoires ont été peu étudiées dans le cadre de la médecine vétérinaire.

Ce travail ne prétend pas tout expliquer des modifications comportementales d'origines immunitaire et inflammatoire. L'objectif de ce travail est d'engager une réflexion sur l'approche de ces modifications en médecine vétérinaire.

Nous évoquerons, dans un premier temps, les modifications comportementales suite à une affection immunitaire ou inflammatoire telles qu'elles sont appréhendées aujourd'hui en médecine vétérinaire.

Ceci nous amènera à étudier, dans une deuxième partie, les mécanismes immunitaires et inflammatoires à l'origine de changements de comportement, en essayant de comprendre les circonstances possibles d'apparition de modifications comportementales et en tentant de reprendre les différents agents immunitaires et inflammatoires à l'origine de tels changements. Dans la troisième partie nous nous interrogerons sur la signification d'une modification comportementale chez un animal malade, en explorant les recherches effectuées sur le comportement de maladie et sur les effets psychotropes des cytokines.

Enfin, nous réaliserons une synthèse des différents aspects mis en avant au cours du travail et nous tenterons une discussion autour de la problématique :

Quel regard le vétérinaire peut-il porter aujourd'hui sur les modifications comportementales de l'animal malade ?

. **PARTIE 1 : De la psychopathologie à la thérapeutique : qu'en est-il de l'approche comportementale en médecine vétérinaire ?**

I. Un peu d'histoire (61,62)

La médecine vétérinaire est longtemps restée fermée à l'approche objective de l'étude du comportement. Les vétérinaires ont longtemps persisté à considérer qu'un chien ne pouvait être agressif ou peureux qu'en raison de facteurs endogènes. L'idée qu'un chien puisse développer des troubles du comportement en l'absence d'anomalie anatomique ou génétique est longtemps restée une idée farfelue.

L'approche vétérinaire des troubles comportementaux des animaux familiers, et notamment du chien, est assez variable d'un pays à l'autre. Néanmoins, on peut considérer que deux grandes tendances ressortent actuellement.

La première s'est appuyée sur l'école behavioriste. Pour elle, les comportements indésirables sont le résultat de processus d'apprentissages involontaires ou mal conduits. Leur approche clinique consiste donc à rechercher des éléments de renforcement afin de les supprimer ou de les réorienter. La vision behavioriste prétend que le chien apprendrait l'ensemble des comportements par essai-erreur, seuls les comportements opérants étant retenus. Dès lors, les comportements intolérables ne sont que des réponses inappropriées, maladroitement renforcées par l'entourage. Il suffit d'identifier le signal déclencheur et les éléments renforçateurs pour pouvoir supprimer ce comportement. Cette conception est actuellement celle de la plupart des éducateurs et vétérinaires canins anglo-saxons.

La seconde approche qui a été qualifiée de « latine » est sous-tendue par l'éthologie, la physiologie et la psychopharmacologie. Elle aborde les troubles comportementaux sous un angle médical et éthologique, cherchant à mettre en évidence le degré de désorganisation des fonctions comportementales. Cette approche distingue le comportement socialement ou culturellement gênant pour le propriétaire du comportement pathologique défini comme réellement pathologique par le vétérinaire. P. Pageat définit le comportement pathologique comme **un comportement, qui, en perdant sa plasticité, a perdu ses fonctions adaptatives et qui est incapable d'amener le retour à l'état d'équilibre en fin de déroulement**. Cette définition sous-entend que les comportements de l'individu ne sont pas figés mais répondent à une dynamique. Face à la rigidité des conduites de l'animal souffrant d'une affection comportementale, le clinicien disposera d'outils thérapeutiques variés (thérapies comportementales ou biologiques) qu'il devra adapter à chaque cas en tenant compte de l'affection à traiter, du passé de l'animal et du contexte social dans lequel il vit.

Nous nous référerons à cette seconde approche pour notre étude.

II. Présentation de la psychopathologie médicale

Dans le modèle décrit par P. Pageat, la rigidification des réponses comportementales résulte de différents mécanismes appelés processus pathologiques élémentaires et s'exprime sous différentes formes cliniques, correspondant à des niveaux de morbidité variables, qualifiés d'états pathologiques élémentaires.

A. Processus pathologiques élémentaires (61)

Selon P. Pageat, il s'agit de mécanismes dont l'action va modifier tout à la fois la nature des réponses comportementales et aussi les éléments de régulation de celles-ci, qu'il s'agisse de structures cognitives ou émotionnelles. Dans la plupart des cas, ces processus correspondent à des phénomènes qui ont un rôle important dans les stratégies adaptatives. Mais lors de dérégulation, ils vont contribuer à faire perdre à l'animal ses capacités d'adaptation en provoquant une rigidification comportementale. L'origine exogène ou endogène de ces processus oriente la voie par laquelle s'opère la désorganisation. Les processus d'origine exogène tendent à produire une désorganisation par des relais psycho-comportementaux tandis que ceux d'origine endogène agissent directement par voie organique.

Il nous semble important de présenter les différents processus pathologiques élémentaires (processus d'origine exogène et endogène), car même si notre sujet semble ne faire intervenir que les processus d'origine endogène (origine immunitaire), il est à noter que les états pathologiques peuvent constituer la résultante de l'action d'un ou plusieurs processus élémentaires.

1. Processus pathologiques d'origine exogène

a) ...Sensibilisation

La répétition des contacts avec un stimulus précédemment inconnu peut produire deux types d'évolution des réponses comportementales. Dans un cas, l'animal présente une diminution progressive de la durée et de l'amplitude de la réponse de crainte, et finit par ne plus réagir du tout : c'est l'habituation. Dans l'autre cas, au contraire, on assiste à une augmentation progressive de la réponse de crainte qui va tendre à se fixer : c'est le phénomène de sensibilisation.

b) Anticipation émotionnelle

Il s'agit d'un processus qui accompagne fréquemment la sensibilisation. Le processus d'anticipation émotionnelle aboutit à déclencher l'apparition de réponses comportementales, caractéristiques de l'état de crainte, avant même que le stimulus sensibilisant ne soit présent.

c) Instrumentalisation-processus

Il s'agit d'un processus de désorganisation et de rigidification d'une ou plusieurs séquences comportementales qui résulte d'un apprentissage de type conditionnement opérant.

De nombreux comportements peuvent être affectés ; c'est souvent le cas de séquences d'agression, mais on observe aussi des instrumentalisation des comportements alimentaires, dipsyques...

L'altération de la séquence passe toujours par les mêmes phases. On voit disparaître progressivement les différents actes de la phase appétitive et de la phase d'apaisement, tandis que la phase consommatoire est exacerbée.

En fin d'action du processus d'instrumentalisation, on aboutit à l'instrumentalisation-état. Toute régulation a disparu, l'état de « satiété » fait défaut et la réponse est donc totalement rigide.

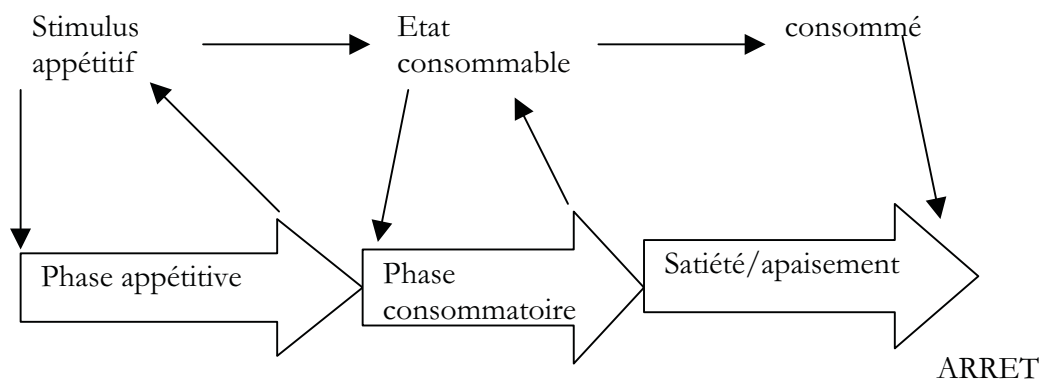


Figure 1 : Séquence comportementale complète (d'après 61)

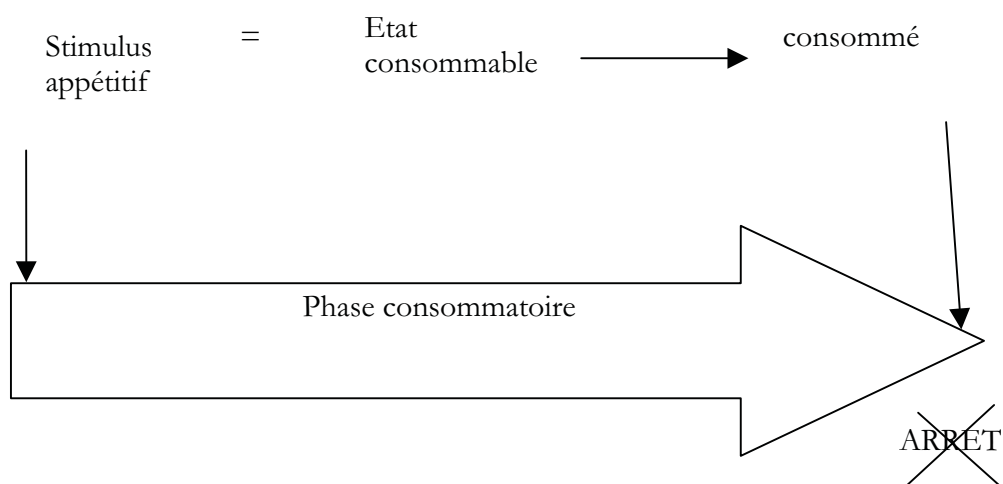


Figure 2 : Processus d'instrumentalisation (d'après 61)

d) Inhibition pathologique

L'inhibition peut être définie comme un processus antagoniste de l'excitation, assurant la protection des neurones. Dans les conditions normales, c'est un processus spontanément réversible. Il s'agit d'un mécanisme régulateur qui intervient dans le contrôle de tous les actes d'une séquence comportementale. L'inhibition est un phénomène clé de la socialisation.

C'est un mécanisme réversible, adaptatif. La perte de ces caractéristiques marque le passage à l'inhibition pathologique. Dans ce cas, l'effet inhibiteur persiste d'une stimulation à l'autre, quel que soit le laps de temps qui les sépare, rendant impossible la production de réponses comportementales adaptatives. Cette inhibition de la capacité à réagir est une des composantes des états anxieux de type anxiété permanente.

e) Involution

Il s'agit d'un processus complexe dominé par une désafférentation affectivo-cognitive, c'est-à-dire que les systèmes qui associent et interconnectent réponses émotionnelles et processus cognitifs ne sont plus fonctionnels. Tout se passe comme si les réactions affectives échappaient à tout contrôle.

Ce processus aboutit à une désorganisation de l'humeur caractérisée par des fluctuations extrêmes de la thymie, qualifiée de dysthymie. Lorsqu'il est associé à un processus d'inhibition, on aboutit au tableau clinique de dépression d'involution.

2. Processus pathologique d'origine endogène

a).....Mécanismes neuro-endocriniens

Les interactions entre système nerveux et les différentes glandes endocrines sont extrêmement complexes. Notre propos n'est pas de les détailler séparément. Nous nous limiterons à évoquer leurs caractéristiques communes.

L'ensemble des troubles comportementaux à support neuro-endocrinien possède une caractéristique commune : leur évolution biphasique. En effet, l'observation clinique de deux populations de patients, les uns hypothyroïdiens et les autres atteints du syndrome de Cushing, a permis à P. Pageat de mettre en évidence l'existence de deux périodes dans l'expression clinique des troubles.

Dans un premier temps, on observe des modifications comportementales, émotionnelles et thymiques qui sont le seul reflet de la dysendocrinie. Le tableau clinique est alors riche, les séquences comportementales, même si elles sont inadaptées, présentent une organisation normale. Durant cette phase, les troubles rétrocedent après la seule correction de la dysendocrinie.

Progressivement, le tableau clinique se simplifie, on assiste à une rigidification d'une ou plusieurs réponses comportementales qui va constituer le motif de consultation. Il s'agit en fait d'une évolution occasionnée par une instrumentalisation. La seule correction de la dysendocrinie n'est plus efficace ; le recours aux neuroleptiques devient obligatoire.

b).....Mécanismes neuro-immunologiques

P. Pageat évoque l'action des cytokines sur le système nerveux. Celle-ci permet de mieux comprendre les modifications comportementales entraînées par les états inflammatoires. Les effets de l'IL-1 et d'autres cytokines (IL-6 et TNF alpha) sont aujourd'hui mieux connus. Ces médiateurs vont inhiber l'activité motrice volontaire ainsi que la prise de nourriture. Ils sont à l'origine d'une induction de sommeil avec prédominance de sommeil profond. Ces effets constituent un argument supplémentaire pour justifier l'examen clinique soigneux des chiens dont le tableau comportemental est dominé par l'inhibition et l'hypersomnie. S'il s'agit effectivement d'un état évocateur de dépression réactionnelle en phase aiguë, il peut aussi s'agir d'un état infectieux.

Nous avons évoqué précédemment que les états pathologiques constituent la résultante d'un ou plusieurs processus pathologiques. Nous allons maintenant décrire ces états.

B. Les états pathologiques élémentaires (1, 4, 61,72)

1. L'état phobique

L'état phobique est un état réactionnel caractérisé par la production de réponses de crainte ou de peur lors d'exposition à un stimulus ou à un groupe de stimuli bien définis.

Il résulte du développement d'un processus de sensibilisation et évolue sous l'influence de l'anticipation.

Il peut se décomposer en trois stades d'évolution.

a) Stade 1 (stade dynamique ou phobie simple)

Chez ces patients, on isole très facilement un stimulus déclencheur qui peut être soit unique, soit constitué de plusieurs stimuli ayant une parenté étroite.

Le tableau clinique fait apparaître des réponses qui sont typiquement celles de l'état de crainte. On observe donc un cortège constitué d'évitement, de menaces à distance, entrecoupées de courtes phases exploratoires. Cet élément est le premier à disparaître au cours de l'évolution du stade 1 vers le stade 2.

b) Stade 2 (stade de généralisation ou phobie complexe)

Ce stade est caractérisé par des comportements d'évitement lors de l'exposition aux stimuli phobogènes. Ici, on ne retrouve plus de cohérence sensorielle des stimuli déclencheurs. Le déclenchement de la réponse phobique résulte du phénomène d'anticipation émotionnelle.

c) Stade 3 (stade préanxieux)

La clinique est caractérisée par la prééminence des manifestations neurovégétatives, les tremblements et les tentatives de fuite.

Les stimuli déclencheurs sont devenus très nombreux et l'anticipation émotionnelle est si marquée qu'il devient progressivement impossible de faire sortir le chien d'un lieu dans lequel il a appris à ne pas rencontrer de stimulus phobogène. Il devient rapidement difficile de différencier cet état d'un état anxieux vrai.

2. L'état anxieux

P. Pageat définit l'anxiété comme un état réactionnel caractérisé par l'augmentation de probabilité de déclenchement de réactions émotionnelles analogues à celles de la peur, en réponse à toute variation de l'environnement (interne ou externe). Il en résulte une désorganisation des autocontrôles et donc une perte d'adaptabilité à toute variation de l'environnement.

L'apparition de l'état anxieux marque une dégradation importante des capacités adaptatives de l'animal. A ce titre, P. Pageat souligne qu'il faut le considérer comme un état pathologique majeur, qui invalide considérablement le patient et donc modifie profondément les relations que le chien entretient avec son milieu, ses congénères et l'homme.

L'analyse des tableaux cliniques de patients anxieux a conduit P. Pageat à décrire trois grands types de manifestations anxieuses. Ces trois types sont caractérisés par la présence ou l'absence de trois types de symptômes qui sont les manifestations neuro-végétatives l'agression par peur et par irritation et l'association inhibition-activités substitutives.

L'anxiété peut être de courte durée et se manifester par accès brutaux, comme dans l'anxiété paroxystique. Mais elle peut aussi entraîner des désordres plus prolongés entrecoupés de périodes de rémission, dans le cas de l'anxiété intermittente. Enfin elle peut être continue et donc à l'origine d'une inadaptabilité grave lors d'anxiété permanente.

Type d'anxiété	Rythme d'expression	Manifestations organiques directes	Aggression par peur et par irritation	Inhibition, activités substitutives
Anxiété paroxystique	Par crise	++++	-	-
Anxiété intermittente	Par période	++ à +++	++++	-
Anxiété permanente	Continuel	- à +	-	++++

Tableau 1 : Les manifestations cliniques des différentes formes d'anxiété (d'après 61).

3. L'état dépressif

L'état dépressif est un état réactionnel caractérisé par une diminution de la réceptivité aux stimuli et une inhibition spontanément irréversible. Il en résulte un état de détresse qui s'accompagne

d'une forte tendance à l'hyperattachement et aux troubles du sommeil, ainsi qu'une perte d'initiative.

La clinique a conduit à distinguer deux stades dans l'évolution des dépressions chez le chien : l'état dépressif aigu et l'état dépressif chronique.

L'état dépressif aigu, sur le plan comportemental, apparaît comme largement dominé par l'apathie. Le chien est indifférent à son environnement, gémit, ne mange pas, boit peu, dort beaucoup. L'hypersomnie et l'anorexie sont caractéristiques de ce stade.

Dans l'état dépressif chronique, le chien paraît moins apathique, parce qu'il produit de violentes réponses émotionnelles lors de l'exposition à des stimuli de forte intensité. L'appétit est fluctuant, passant par des épisodes d'anorexie puis de boulimie, le comportement dipsyque peut présenter les mêmes variations. Le sommeil présente des altérations qualitatives et quantitatives. On note un avancement du sommeil paradoxal et des réveils brutaux durant la première heure de sommeil.

SYMPTOMES PRINCIPAUX	Insomnie qualitative (avancement du sommeil paradoxal) Dysorexie Perte d'initiative Perte du contrôle des réactions émotionnelles
SYMPTOMES FACULTATIFS	Anxiété hypnagogique Enurésie-encoprésie Déambulations Gémissements Hyperattachement
SYMPTOMES D'INVOLUTION	Perte des apprentissages Malpropreté

Tableau 2 : Tableau clinique des dépressions chroniques (d'après 4).

4. L'état dysthymique

L'état dysthymique est un état réactionnel caractérisé par des fluctuations importantes et imprévisibles de l'humeur : impulsivité, obnubilations, stéréotypies et perte des inhibitions sociales. Les fluctuations de l'humeur donnent lieu à une alternance entre les phases dites

« productives » (où apparaissent les comportements gênants) et les phases dites « déficitaires » (beaucoup plus reposantes pour l'entourage mais où peuvent apparaître des activités substitutives).

Dans les formes dites bipolaires, une phase déficitaire d'allure dépressive fait suite à la phase productive. Dans les formes unipolaires, c'est plutôt un retour au calme et à la normale qui est observé, après une crise de courte durée. La transition entre les phases se fait le plus souvent brutalement. Ce changement d'état est perçu par les propriétaires qui ont souvent remarqué le caractère imprévisible de leur animal, et cette dualité comportementale est parfaitement déroutante.

Durant les phases productives, l'animal se montre très agité et hyperactif. L'irritabilité et l'impulsivité manifestes se traduisent par des agressions par irritation, déclenchées par des stimulations anodines. L'hypervigilance est de règle et une nette diminution de la durée et de la qualité du sommeil est observée.

Chez le chat, les dysthymies sont également décrites. L'irritabilité se manifeste par des agressions par irritation, violentes et très impulsives. Des automutilations de la queue peuvent être observées.

SYMPTOMES GENERAUX	Hypervigilance Hyposomnie Hyperactivité Agitation ou perte du signal d'arrêt de nombreuses séquences
SYMPTOMES FACULTATIFS	Agressions par irritation Stéréotypies Phases de fixité Réponses aléatoires aux ordres

Tableau 3: Tableau clinique des dysthymies (d'après 4).

5. L'instrumentalisation-état

Elle est définie comme un état caractérisé par la rigidification d'une séquence comportementale qui a perdu son organisation séquentielle et la spécificité de son déclenchement en relation avec une anticipation très marquée.

L'étude de ces processus et états pathologiques nous permet d'aborder le paragraphe suivant, au cours duquel nous allons évoquer les différentes affections immunitaires et inflammatoires qui peuvent être impliquées dans le développement d'états pathologiques.

III. Les affections immunitaires ou inflammatoires et les états pathologiques comportementaux

Certaines modifications comportementales doivent éveiller l'attention du vétérinaire sur une éventuelle origine immunitaire ou inflammatoire. Nous allons voir quelles affections immunitaires ou inflammatoires sont aujourd'hui reconnues comme étant impliquées dans des troubles comportementaux.

A. Aspects généraux : indices sémiologiques (1,61)

La sémiologie médicale et la sémiologie comportementale sont indissociables et complémentaires. La sémiologie comportementale peut révéler des situations atypiques qui doivent inciter le comportementaliste à rechercher de façon acharnée des dysfonctionnements organiques occultes :

- Apparition brutale ou évolution rapide d'un trouble comportemental sans cause apparente.
- Instrumentalisation rapide des conduites agressives.
- Phobies apparaissant sur un animal adulte sans cause traumatique connue.
- Aggravation de phobies préexistantes avec des manifestations subitement très productives.
- Impossibilité de rattacher le symptôme à un tableau clinique comportemental cohérent et d'établir le diagnostic.
- Malpropreté chez un chat et sémiologie comportementale normale (aucun signe d'anxiété ni de dépression, pas de perturbation de l'écologie territoriale).
- Malpropreté chez un jeune chien qui ne montre aucune anomalie comportementale et pour lequel les conseils d'éducation ont été suivis.
- Incohérence dans la genèse du trouble comportementale.

B. Affections immunitaires et inflammatoires à l'origine d'une dépression

1. Affections responsables d'un tableau clinique de dépression aiguë (1)

La plupart des maladies infectieuses s'accompagnent de modifications du comportement comme l'arrêt de toute activité, un isolement de l'animal, une anorexie et une augmentation de son temps de sommeil.

2. Affections responsables d'un tableau clinique de dépression chronique

a) L'hypothyroïdie (16, 17, 19, 54)

Nous envisageons cette pathologie endocrinienne comme affection immunitaire, car un mécanisme auto-immun peut être à l'origine du développement de cette maladie, chez le chien. Nous intégrerons pour la même raison d'autres maladies endocriniennes d'origine auto-immune au cours de ce paragraphe (hyperthyroïdie).

α...Symptômes évocateurs d'une hypothyroïdie chez le chien

Les symptômes évocateurs d'une hypothyroïdie chez le chien sont :

- Léthargie, apathie
- Intolérance à l'effort et fatigabilité
- Obésité
- Frilosité
- Polyneuropathies
- Diarrhée
- Alopécie symétrique
- Hyperpigmentation cutanée, séborrhée grasse, pyodermites récidivantes
- Infertilité
- Lipidose cornéenne
- Syndrome vestibulaire
- Bradycardie
- **Dépression et anxiété**

β...Relation entre hypothyroïdie et troubles du comportement

❖ Hypothyroïdie et troubles psychiatriques chez l'homme

La dépression est le symptôme psychiatrique le plus fréquemment observé chez les patients souffrant d'hypothyroïdie primaire. Il est largement admis qu'une hypothyroïdie même frustrée constitue un facteur de risque de dépression, et que les états dépressifs sont fréquents chez les hypothyroïdiens.

Une dépression peut être secondaire à une hypothyroïdie clinique. Les deux affections possèdent un profil comportemental commun : ralentissement psychomoteur, diminution des performances affectives et mnésiques, asthénie/apathie, indifférence affective et troubles du sommeil. Chez l'hypothyroïdien, les signes neuropsychiques sont habituellement associés à des troubles somatiques bien spécifiques.

Une hypothyroïdie infraclinique peut aussi être fortuitement découverte lors de l'examen approfondi d'un patient dépressif. Chez ces patients, les troubles neuropsychiques dominent initialement le tableau ou sont isolés. Un dysfonctionnement thyroïdien insuffisant pour provoquer des symptômes somatiques peut en effet causer des désordres affectifs. Il est alors souvent découvert à l'occasion d'un bilan somatique pour non réponse thérapeutique. Cette endocrinopathie est l'un des facteurs biologiques les mieux connus de résistance aux traitements antidépresseurs et de chronicité du trouble dépressif.

L'hypothyroïdie est considérée comme un facteur de déclenchement ou d'aggravation de la dépression.

Plusieurs études tendent à prouver qu'il existerait une relation entre la dépression du post-partum et un dysfonctionnement thyroïdien passager mais fréquent, situé entre le deuxième et le cinquième mois post-partum (période où les troubles dépressifs sont les plus concentrés). Ce dysfonctionnement serait en relation avec la présence d'anticorps antithyroïdiens.

❖ Hypothyroïdie et troubles du comportement chez le chien

Une dérégulation de la fonction thyroïdienne serait responsable de troubles émotionnels, d'états dépressifs chroniques et plus globalement de troubles de l'humeur. Elle serait systématiquement à rechercher chez le chien âgé lors de troubles thymiques, comme la dépression d'involution. Cependant, la majorité des travaux effectués pour démontrer l'éventuelle relation entre la fonction thyroïdienne et les troubles du comportement ne sont que des observations partielles.

b) Infections et inflammations du système nerveux central : syndromes nerveux des carnivores domestiques (4, 20, 21)

Certains troubles neurologiques consécutifs à une infection ou une inflammation peuvent provoquer l'apparition d'une dépression.

Bien entendu, les modifications comportementales ne doivent pas être considérées de manière isolée ; aussi nous avons souhaité aborder les autres signes, qui doivent être pris en compte pour réaliser une démarche diagnostique. Les modifications comportementales doivent éveiller l'attention du praticien à un éventuel trouble nerveux et doivent être associés à d'autres manifestations pour mener à bien le diagnostic.

α.....Atteinte du télencéphale

Des modifications de comportement sont fréquemment observées : apathie, dépression, stupeur, difficulté à reconnaître son propre environnement, perte des apprentissages (qui peut générer de la malpropreté), et parfois agression ou hyperexcitabilité.

Ces changements de comportement peuvent s'associer à d'autres signes caractéristiques d'une telle atteinte. Les principaux signes sont une anomalie des réactions posturales. On peut constater des mouvements anormaux : une tendance à effectuer la marche sur le cercle peut être observée. L'animal tourne alors toujours dans le même sens, du côté opposé de la lésion. On peut aussi observer des poussés au mur. La vision peut être altérée (l'animal se cogne contre des objets, déficit controlatéral du réflexe à la menace, les réflexes photomoteurs sont conservés). Des crises convulsives peuvent survenir.

Les principales maladies infectieuses et inflammatoires responsables sont la maladie de Carré, le FIV, la PIF, l'encéphalopathie spongiforme féline, l'hépatite infectieuse canine, le virus de La Crosse, les encéphalomyélites parasitaires, la rage, la toxoplasmose, la néosporose, et les abcès.

β.....Atteinte du diencéphale

Selon C. Arpaillange, quand l'hypothalamus n'est pas atteint, il est pratiquement impossible de différencier cliniquement les atteintes corticales des atteintes du diencéphale. L'expression clinique est pratiquement similaire dans les deux cas. En revanche, le dérèglement des fonctions hypothalamiques révèle, quand cette région est atteinte des signes plus caractéristiques.

L'hypothalamus est impliqué dans plusieurs fonctions, incluant l'appétit, l'activité sexuelle, le cycle veille-sommeil, la température corporelle, la pression sanguine, les émotions. Lors d'une atteinte de l'hypothalamus, on peut observer des changements de comportements comme des agressions, une hyperexcitabilité. Des anomalies d'appétit ont été notées, comme l'hyperphagie ou l'anorexie.

Des lésions uniquement au niveau du thalamus peuvent s'accompagner de désordres comme la dépression, un semi-coma.

Les autres signes observés lors d'une atteinte du diencephale sont des mouvements anormaux (tremblements, errance, tournis, poussé au mur), un déficit bilatéral des nerfs optiques (perte de vision, pupilles dilatées, réflexes pupillaires absents), une régulation anormale de la température, des désordres endocriniens, des crises convulsives.

La maladie de Carré, la méningo-encéphalite granulomateuse, le FIV, la PIF, les encéphalomyélites parasitaires, la toxoplasmose, la néosporose et les abcès représentent les principales maladies infectieuses et inflammatoires pouvant être responsables de modifications comportementales par atteinte du diencephale.

γ. Atteinte du tronc cérébral

❖ Atteinte du pont et de la moelle allongée

Comme changements comportementaux, une dépression mentale peut être observée lors de perturbation du système réticulaire ascendant activateur.

Les autres signes observés sont une parésie ou paralysie des quatre membres ou des membres du même côté du corps (côté de la lésion), des réflexes normaux à augmentés des membres, un déficit des réactions posturales sur les membres du côté de la lésion ou sur tous les membres, de nombreux déficits des nerfs crâniens, une respiration irrégulière.

Les maladies pouvant atteindre le tronc cérébral sont la maladie d'Aujeszky, la babésiose, la maladie de Carré, la méningo-encéphalomyélite granulomateuse, la PIF, l'hépatite infectieuse canine, le virus de La Crosse, les encéphalomyélites parasitaires, la rage, la toxoplasmose, la néosporose, les abcès et l'encéphalite nécrosante du Yorkshire.

❖ Atteinte du mésencéphale

Une dépression mentale ou un coma ont pu être observés.

Les autres signes rencontrés sont une parésie ou paralysie spastique des quatre membres ou des membres sur le côté controlatéral à la lésion, une augmentation des réflexes et du tonus des muscles sur les membres controlatéraux ou sur tous les membres, un déficit des réactions posturales sur les membres controlatéraux ou sur tous les membres, un déficit ipsilatéral du nerf crânien oculomoteur, une hyperventilation, un myosis bilatéral, le poussé au mur (chez le chat

La maladie de Carré, la méningo-encéphalite granulomateuse, la PIF, les encéphalomyélites parasitaires, la toxoplasmose, la néosporose et les abcès sont les principales maladies qui peuvent occasionner une atteinte du mésencéphale.

C. Affections immunitaires responsables d'un tableau clinique mixte : la dysthymie (1, 4, 19)

1. L'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie peut être à l'origine de l'apparition de dysthymie chez le chat âgé et elle devra systématiquement être recherchée chez tout chat de plus de treize ans présentant une dysthymie.

2. Les autres affections

Les atteintes de l'encéphale (infectieuses ou inflammatoires), l'état algique de stade 3 peuvent être à l'origine de dysthymie.

D. Affections immunitaires ou inflammatoires donnant naissance à un problème d'agressivité « pathologique »

1. Le syndrome agressivité réactionnelle des états algiques (55, 61)

Selon P. Pageat, toute irritation, toute douleur, sont susceptibles de déclencher des séquences d'agression par irritation. Il ne s'agit pas de considérer comme pathologique l'apparition exceptionnelle de tels comportements chez un chien souffrant d'une affection algogène. En revanche, certains sujets vont développer progressivement des réponses agressives de fréquence croissante, persistantes alors même que la douleur a disparu.

a). Pathogénie du syndrome « agressivité réactionnelle » des états algiques

Les affections algogènes interviennent en créant l'état réactionnel dans lequel la réponse la plus probable est l'agression par irritation. Dès lors, tous les autres éléments vont intervenir pour renforcer cette réponse et **P'instrumentaliser**. Au premier rang de ceux-ci, on trouve le « succès » des agressions, c'est-à-dire la réponse de retrait des maîtres lors des agressions. A cet égard, la taille du chien intervient pour beaucoup ; la clinique montre clairement que la fréquence du trouble est plus grande chez les chiens de plus de 15 kg. L'organisation hiérarchique intervient aussi, les systèmes flous et ambivalents augmentent la probabilité d'apparition de l'agression par irritation.

De plus, on peut penser que les états algiques chroniques, en stimulant de façon continue la libération de bêta-endorphines, altèrent les intercontrôles entre les structures sérotoninergiques et dopaminergiques. Cela pourrait faciliter l'instrumentalisation et expliquer l'apparition fréquente de dysthymies chez ces animaux.

b). Description clinique

L'apparition des comportements agressifs est brutale chez des animaux bien intégrés dans leur milieu familial. La personne la plus souvent agressée est celle qui s'occupe et manipule le plus l'animal (brossage, shampoing...)

Dans un premier temps, on observe des phases d'intimidation (grognements) envers des personnes à gestuelle brusque et maladroite (enfants, personnes âgées, handicapées...)

L'animal manifeste de l'agression par irritation. Puis, après plusieurs épisodes de ce type, les agressions sont plus fréquentes et déclenchées plus rapidement. L'animal anticipe les éventuelles manipulations ou approches ; et désormais, il grogne si l'on ne passe pas assez loin de lui ou si on le regarde. A ce stade, la disparition de l'affection algogène ne permet plus de résoudre les manifestations agressives, ce qui peut induire en erreur le clinicien qui s'est chargé de traiter celle-ci, s'il considère l'agression par irritation comme un signe de la persistance des troubles organiques. L'animal a développé une phobie à certaines personnes.

L'évolution est dominée par le passage d'une agression par irritation de type réactionnel (séquence complète) à une agression instrumentale et donc une hyperagressivité secondaire. Chez les sujets les plus anciennement atteints, il est fréquent de voir apparaître d'abord un état anxieux puis une dysthymie le plus souvent bipolaire.

- Au stade 1, stade réactionnel, on a :

Des agressions par irritation d'apparition brutale chez un animal souffrant d'une affection algogène.

Une absence de tout autre type d'agression.

Les agressions touchent électivement les personnes ayant les meilleures relations avec le chien.

➤ Au stade 2, stade de l'hyperagressivité secondaire, on constate :

Des agressions par irritation ayant plus ou moins totalement perdu leur phase d'intimidation.

Une anticipation systématique des contacts.

Une phobie spécifique d'une ou plusieurs personnes de l'entourage, voire d'une catégorie bien précise d'êtres humains (enfants, handicapés...)

➤ Au stade 3, stade dysthymique, on rencontre :

Tous les symptômes du stade précédent avec, en plus,

Des variations d'humeur très marquées (les agressions ne sont plus systématiques), passage de phases d'indifférence à des phases hyperréactives.

Une grande fréquence des stéréotypies à la fin d'une séquence d'agression par irritation.

Une alternance des hyper et hyposomnies en synchronisation avec des hyper et hypophagies.

c) Pronostic

Il dépend évidemment du stade évolutif de la maladie, mais aussi de la nature de l'affection algogène qui l'a occasionnée. Les stades 2 et 3 sont toujours préoccupants en raison du caractère de plus en plus imprévisible des réponses agressives. De ce point de vue, les animaux de grande taille ou ceux qui vivent au voisinage d'enfants ou de personnes âgées doivent faire l'objet de précautions particulières.

2. Les agressions consécutives à des troubles nerveux (1, 4)

De façon relativement constante, les agressions sont atypiques. Dans certains cas, on peut observer la survenue d'agression prédatrice au cours de crises hallucinatoires.

Il faut se reporter aux syndromes nerveux pour les mettre en relation avec les autres signes.

Au cours de ce paragraphe, nous avons évoqué les troubles comportementaux qui doivent amener le vétérinaire à suspecter une affection immunitaire ou inflammatoire.. Bien entendu,

l'apparition de tels changements dans le comportement ne doit pas faire penser aux seules origines immunitaire et inflammatoire. Une démarche diagnostique raisonnée et rigoureuse peut seule permettre de déceler la véritable origine de la pathologie comportementale

Ainsi, le diagnostic différentiel doit être réalisé avec les autres affections organiques et avec les origines psychogènes. Ceci a été l'objet d'un travail réalisé récemment.(1) Aussi nous avons choisi de ne pas reprendre les diagnostics différentiels de ces affections dans le détail, mais nous avons intégré les tableaux récapitulatifs des diagnostics différentiels dans nos annexes.

IV. La thérapie comportementale face à des troubles comportementaux ayant une origine inflammatoire ou immunitaire

Les moyens thérapeutiques regroupent les moyens dits biologiques, qui regroupent l'ensemble des traitements visant à modifier le comportement en agissant, soit directement sur la physiologie du système nerveux (les psychotropes), soit indirectement par l'intermédiaire des différentes sécrétions hormonales (les traitements hormonaux) et les thérapies qui englobent l'ensemble des moyens thérapeutiques qui visent à modifier les réactions du patient, soit par la mise en place d'apprentissages répondant aux règles du conditionnement opérant (thérapies comportementale), soit en lui fournissant des informations organisées de façon à modifier sa perception de l'environnement (thérapies cognitives).

A. Le traitement par les psychotropes lors d'hypothyroïdie (16, 17)

Bien que les études sur les effets thyroïdiens des psychotropes ne soient pas abondantes et unanimes, il semblerait que les traitements habituels des troubles dépressifs interagissent de manière plus ou moins marquée avec le fonctionnement thyroïdien et ce, dans le sens d'une diminution, donc dans le sens d'une baisse de réactivité bêta-adrénergique post-synaptique. Suivant les données pharmacologiques classiques, les antidépresseurs agissent principalement en inhibant la recapture ou la dégradation de la noradrénaline dans la fente synaptique induisant secondairement une down-régulation des récepteurs synaptiques.

En pratique, ces données devraient orienter le choix de l'antidépresseur en fonction de son mode d'action. Ainsi, chez les patients hypothyroïdiens, il pourrait être préférable d'utiliser des antidépresseurs dont le mécanisme d'action est relativement indépendant des récepteurs bêta-adrénergiques (inhibiteurs de recaptage de la sérotonine par exemple).

B. Les moyens thérapeutiques lors de syndrome « agressivité réactionnelle » des états algiques (36, 42, 47, 55, 61)

Le traitement est essentiellement médicamenteux, les techniques de thérapies pouvant éventuellement participer à l'amélioration. Bien entendu, tout traitement implique la cure médicale ou chirurgicale de l'affection algogène à l'origine des troubles comportementaux.

La chimiothérapie dépend des différents stades.

- Au stade 1, le traitement étiologique est le plus souvent suffisant et le recours aux psychotropes ne se justifie que si le chien doit recevoir des soins douloureux. Dans ce cas, deux stratégies apparaissent intéressantes selon la nature et le siège de la douleur. Lorsque la lésion algogène siège en région céphalique (otite moyenne, tumeur des sinus, abcès dentaire...), la clomipramine à la posologie quotidienne de 3 à 4 mg/kg répartie en 2 prises, ou la carbamazépine à la posologie quotidienne de 40 mg/kg en deux prises, permettent de manipuler l'animal plus aisément. Dans les autres cas, le tiapride à la posologie antiproductive de 600 mg/m² par jour, administrés en deux prises, permet d'obtenir un confort thérapeutique satisfaisant. Ce médicament peut être administré par voie parentérale (I.M. ou I.V.) chez des chiens hospitalisés. Dans ce cas, la posologie est diminuée de 50 % (I.V.) ou de 30 % (I.M.).
- Au stade 2, le recours au triapride est toujours nécessaire, mais on peut aussi utiliser l'association carbamazépine et pipampérone, à la dose journalière de 60 mg/m².
- Au stade 3, le traitement doit recourir à la prescription de normothymiques. La carbamazépine ou le valpromide, à la dose de 40 mg/kg par jour en deux prises, peuvent être utilisés. De bons résultats ont aussi été obtenus avec la sélégiline à la dose de 0.5 mg/kg en une prise le matin. La thérapie ne peut jouer qu'un rôle secondaire. Lorsque la situation hiérarchique est instable, il est toujours intéressant de remettre celle-ci en équilibre par une technique de régression sociale redirigée. Si le chien a tendance à anticiper les contacts avec son entourage en présentant des attitudes de retrait, une thérapie par le jeu peut permettre de lever les phobies sociales qui pourraient s'être développées.

Lors de troubles organiques, le traitement des deux aspects de l'entité clinique, médical et psychiatrique est recommandé. En effet, la mise en place d'une thérapie à base de psychotropes face à une affection organique se solde la plupart du temps par un échec.

Cependant, actuellement, les traitements psychiatriques sont peu envisagés dans le cadre de troubles comportementaux d'origine somatique ; la médecine vétérinaire actuelle a encore peu de recul sur la prise en charge des modifications comportementales d'origine somatique.

Les progrès de l'éthologie clinique et de la zoopsychiatrie apporteront certainement dans les années à venir un éclairage sur les traitements à apporter. Seule la découverte de la cause précise et des mécanismes mis en jeu dans les modifications comportementales permettra la mise en place d'une thérapie adaptée et donc efficace.

. PARTIE 2 : De l'événement initiateur de la réaction inflammatoire ou immunitaire à la modification comportementale : les mécanismes mis en jeu

P. Pageat décrit certains mécanismes neuro-immunologiques comme des processus pathologiques organiques. Il s'intéresse plus particulièrement à l'influence des cytokines (et plus précisément à l'IL-1). (61)

Il semble que d'autres médiateurs inflammatoires et immunitaires puissent avoir une influence sur les modifications comportementales.

Nous allons essayer, dans cette partie d'envisager l'ensemble des agents immunitaires et inflammatoires (cytokines et autres agents) qui peuvent interférer avec les structures responsables du comportement et les mécanismes mis en jeu.

I. Les réactions inflammatoires et immunitaires

Certains auteurs distinguent les réactions inflammatoires « non immunes » qui peuvent se dérouler sans l'intervention de lymphocytes, de celles qui impliquent directement ou indirectement la collaboration spécifique de ces cellules et qui sont donc dites « immunes ». (33)

Nous avons choisi d'utiliser la distinction de ces auteurs, afin de rendre compte des liens existant entre les réactions immunitaires et les réactions inflammatoires.

Il est nécessaire de reprendre les différentes phases de la réaction inflammatoire, afin de comprendre les circonstances d'apparition des médiateurs qui peuvent être de potentiels initiateurs de modifications comportementales et de pouvoir faire le lien et tenter de mieux comprendre par la suite la survenue d'une modification comportementale suite à un phénomène inflammatoire.

Une réaction inflammatoire peut se décomposer en cinq étapes :

- la reconnaissance de l'agent « étranger » ou considéré comme anormal déclenche la réaction ;
- au niveau du vaisseau, des composants plasmatiques activent des systèmes protéolytiques entraînant vasodilatation, fuite plasmatique et douleur ;
- l'activation des cellules endothéliales et des cellules circulantes (granulocytes neutrophiles puis monocytes) qui s'arrêtent puis migrent à travers l'endothélium vers le tissu sous-jacent où se trouve l'agent étranger ;
- les cellules ayant migré libèrent des médiateurs participant à la phagocytose et capables d'induire des réactions à distance (fièvre) ;

- une phase de stabilisation.

A. Reconnaissance de l'agent « étranger » et déclenchement de la réaction (33, 67)

Cette étape est la moins bien connue dans ses mécanismes moléculaires et cellulaires. L'agent agresseur lui-même peut venir, soit de l'extérieur, soit de l'organisme lui-même.

Une hypothèse séduisante propose que, puisque la réponse inflammatoire peut démarrer à n'importe quel moment et n'importe où dans des vaisseaux, les molécules ou cellules initiatrices doivent exister dans un état inactif à proximité des vaisseaux et recevoir un signal d'activation. Ce pourrait être une surface qui deviendrait réactive : surface d'une cellule blessée, éléments tissulaires détruits (tissu conjonctif), surface d'une bactérie (LPS, peptidoglycanes), d'un parasite, complexes immuns précipités. Cette surface anormale créerait près du vaisseau une zone réactive capable de déclencher à la fois l'activation des systèmes protéolytiques et l'activation cellulaire.

Les événements initiateurs d'une réaction inflammatoire peuvent être regroupés en trois catégories essentielles : physiques, chimiques et infectieux.

physiques	chimiques	infectieux
Radiations non ionisantes	Toxiques (médicaments)	Bactéries
Radiations ionisantes	Antigènes	Virus
Traumatismes	Allergènes	Levures
Corps étrangers		Parasites
		Prions

Tableau 4 : Les événements initiateurs principaux de la réaction inflammatoire (d'après 67).

B. Réponse au niveau du vaisseau : activation des systèmes protéolytiques

La seconde phase de l'inflammation implique la mise en jeu de systèmes plasmatiques protéolytiques, dont certains, nous le verrons par la suite, sont impliqués dans la genèse d'un changement de comportement.

Ces cascades de protéolyse pourraient être déclenchées par l'apparition de charges négatives à la surface des cellules endothéliales qui offrent à ces systèmes circulants une surface d'ancrage et d'activation.

1. Réactions inflammatoires non immunes. (18, 33, 67)

a) Au niveau moléculaire

Au niveau moléculaire, il convient de souligner l'importance du **facteur XII** de la coagulation sanguine (ou facteur Hageman) qui subit une activation pratiquement constante chaque fois que survient une lésion tissulaire. L'activation du facteur XII a plusieurs conséquences :

- Elle initie la coagulation sanguine
- Elle initie également la fibrinolyse par activation du plasminogène plasmatique et donc la libération de produits de dégradation de la fibrine (P.D.F) à propriétés vasoactives et chimiotactiques.
- Elle conduit surtout au déclenchement d'une autre cascade que celle de la coagulation : celle des **kinines**. Les kinines représentent à l'heure actuelle les agents vasoactifs les plus puissants qui aient été identifiés. Elles sont également responsables de l'apparition des premières sensations douloureuses par action directe sur les terminaisons nerveuses locales, mais elles sont en revanche dénuées d'effets chimiotactiques.

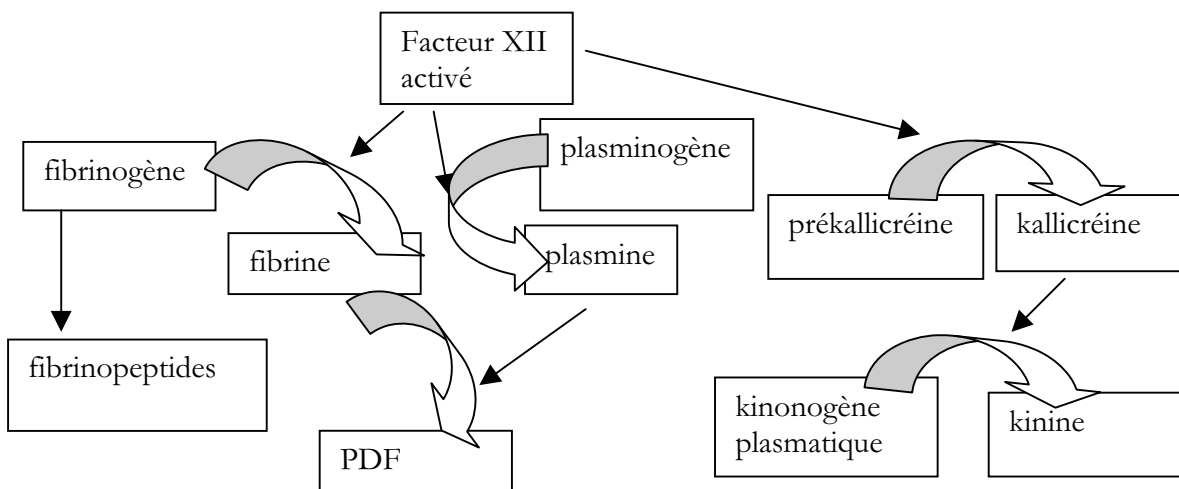


Figure 3 : Les médiateurs produits par l'activation du facteur XII (d'après 33).

Avec le facteur XII de la coagulation sanguine et le système des kinines, il existe une troisième grande modalité d'initiation de la réaction inflammatoire non immune, il s'agit **de l'activation du complément par la voie alterne**. L'activation du complément par la voie alterne libère de nombreux facteurs à effets pro-inflammatoires :

- Le fragment C3a est appelé « anaphylatoxine » car il provoque la dégranulation des granulocytes basophiles et des mastocytes, mimant les effets de l'anaphylaxie. Il est

vasodilatateur et également chimiotactique pour les leucocytes en particulier les granulocytes neutrophiles.

- Le fragment C3b favorise la phagocytose (opsonisation).

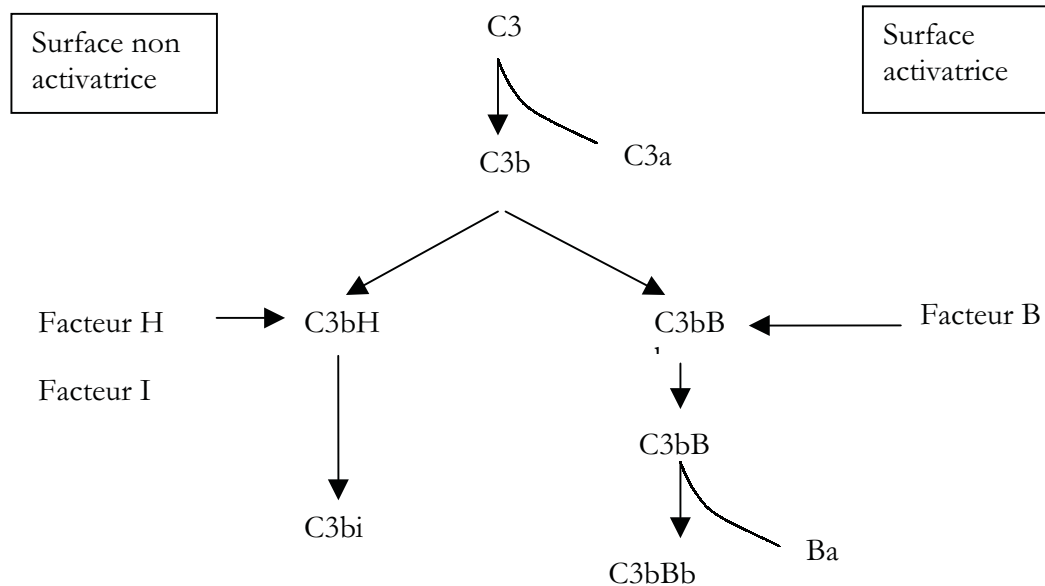


Figure 4 : La voie alterne du complément (d'après 18).

Le C3 se clive en C3a et C3b. Deux voies peuvent alors se présenter :

En présence d'une surface inactivatrice (cellule du soi), le C3b se complexe avec le facteur H, permettant au facteur I d'inactiver le C3b qui devient le C3i.

En présence d'une surface activatrice (membranes bactériennes, nucléocapsides virales), le facteur B se fixe au C3b et le complexe C3bB résultant se clive en C3bBb et Ba. C3bBb est la C3 convertase alterne, qui peut cliver C3 en C3b et C3a.

Au niveau moléculaire, le déclenchement d'une réponse inflammatoire non immune peut donc résulter de l'activation de médiateurs en cascade, celles du facteur XII, des kinines, et du complément qui amplifient mutuellement leurs effets, avec pour conséquences :

- **une augmentation de la perméabilité vasculaire avec vasodilatation et fuite plasmatique ;**
- **une activation des cellules endothéliales vasculaires, des neutrophiles et des monocytes ;**
- **un effet chimiotactique ;**
- **l'apparition de douleur, essentiellement véhiculée par la bradykinine qui interagit avec des récepteurs spécifiques sur les neurones sensoriels.**

b). Au niveau cellulaire

Au plan cellulaire, la phase d'initiation d'une réponse inflammatoire non immune peut procéder de l'activation de deux types de cellules : les **mastocytes** et les **plaquettes**.

Les mastocytes sont présents à pratiquement toutes les portes d'entrée éventuelles des agents agresseurs dans l'organisme (mastocytes séreux, muqueux, cérébraux). Ces cellules contiennent des médiateurs préformés comme l'**histamine** susceptibles d'être libérés brutalement sous l'effet de stimuli variés (agressions).

L'histamine a deux effets principaux :

- Une activation des fibres nerveuses sensibles qui, par voie réflexe conduit à la libération de la substance P, substance P qui, à son tour, amplifie la dégranulation mastocytaire.
- Une vasodilatation des capillaires sanguins.
- L'histamine est également responsable d'une sensation de prurit par son action directe sur les terminaisons nerveuses.

L'autre type cellulaire est représenté par les **plaquettes sanguines**. Elles ont une triple action :

- obturer la brèche vasculaire
- initier la coagulation plasmatique
- libérer des facteurs phlogogènes et en particulier la **sérotonine**. Cette dernière provoque une vasodilatation capillaire et elle engendre des sensations douloureuses.

2. Réactions inflammatoires immunes (10, 18, 33, 67, 69)

Dans ce type de réponse, il existe d'autres séquences d'initiation qui revêtent des aspects moléculaires et cellulaires spécifiques de l'agent agresseur. Les évènements d'ordre moléculaire sont dominés par l'activation de la voie classique du complément alors que ceux d'ordre cellulaire le sont par les fonctions biologiques des macrophages et des lymphocytes B et T.

L'activation de la voie classique survient essentiellement lors de la formation de complexes immuns contenant des anticorps de classe M ou G.

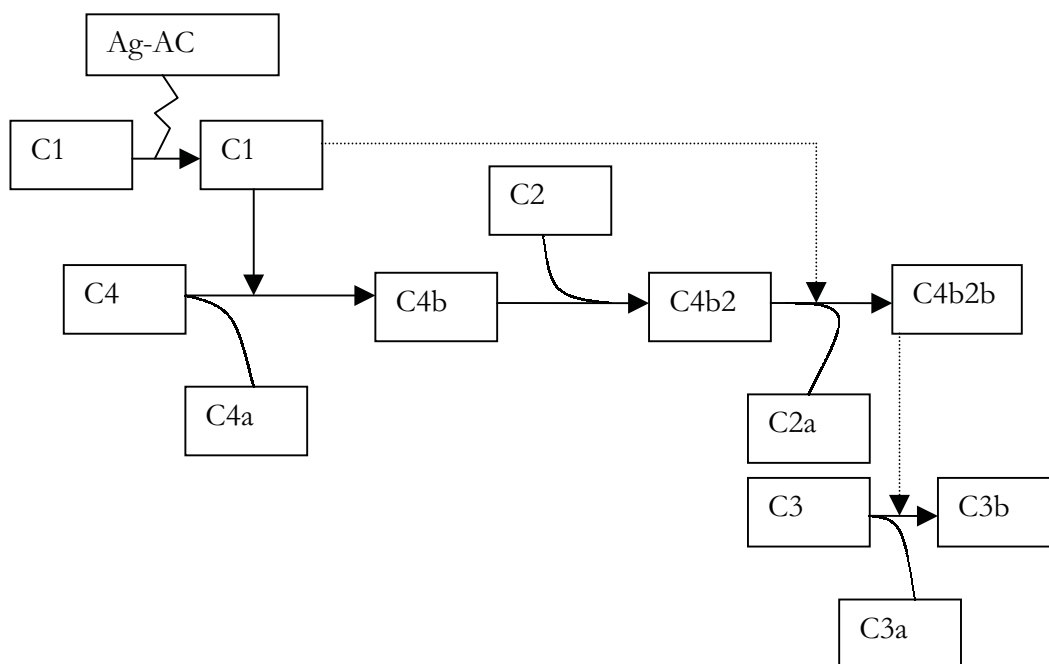


Figure 5 : La voie classique du complément (d'après 18).

L'activation de la voie classique survient essentiellement lors de la formation de complexes immuns contenant des anticorps de classe M ou G. Ces activateurs sont reconnus par la protéine C1q, sous composant du complexe C1. (C1 est l'association de 3 molécules : C1q, C1r, C1s)

C1q subit une déformation conformationnelle, qui entraîne une modification de C1r, qui révèle un site protéolytique sur C1s. C1s clive le composant C4, libérant l'anaphylatoxine C4a et générant un fragment C4b, qui va se lier de façon covalente à la surface de l'activateur. Le C4b fixé à l'activateur devient un accepteur du C2 pour former un complexe C4b2. C4b2b (appelée convertase classique de C3) résulte du clivage de C2 par C1 à condition que C2 soit fixé sur C4b.

a) L'hypersensibilité immédiate (ou hypersensibilité de type I)

Elle se manifeste quand un déterminant antigénique se fixe sur les immunoglobulines de type E, elles-mêmes préalablement fixées sur la membrane des mastocytes et/ou des granulocytes basophiles circulants. La dégranulation brutale de ces cellules entraîne une réaction inflammatoire aiguë qui, dans certains cas peut avoir des conséquences graves, notamment lorsque cette dégranulation concerne une proportion importante des granulocytes basophiles circulants (choc anaphylactique).

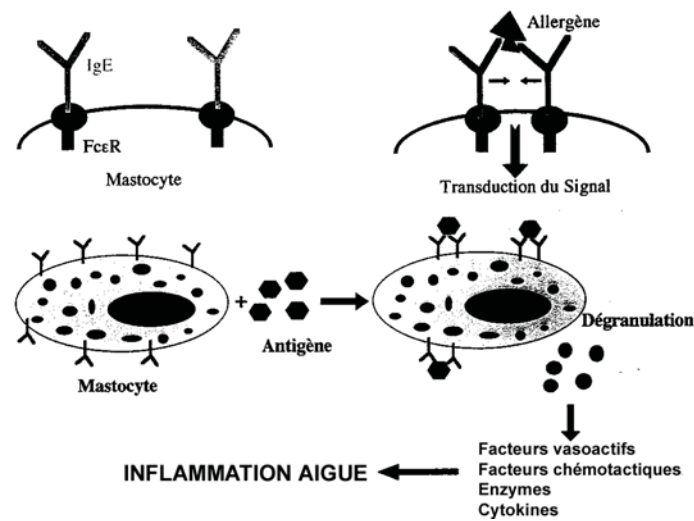


Figure 6 : L'hypersensibilité immédiate (d'après 18).

La synthèse des IgE est induite par les cytokines sécrétées par les cellules T de type Th2, en particulier l'IL-4. La production d'IgE induite par l'IL-4 est inhibée par l'IFN- γ .

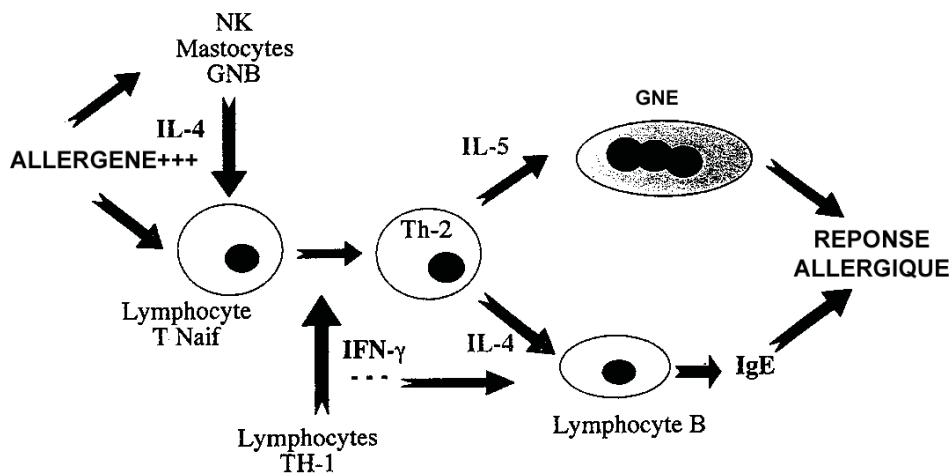


Figure 7 : Régulation de la réponse d'hypersensibilité de type I (d'après 18).

b) L'hypersensibilité cytotoxique (ou hypersensibilité de type II)

Elle est provoquée par la fixation d'anticorps (immunoglobulines de type G ou M) sur des antigènes exhibés par les cellules cibles. Il en résulte une lyse de ces cellules soit complément dépendante, soit à médiation cellulaire.

c) L'hypersensibilité liée aux complexes immuns (ou hypersensibilité de type III).

Elle est liée à la formation ou au dépôt de complexes immuns activant le complément dans les parois vasculaires. L'activation du complément est à l'origine d'une réaction inflammatoire.

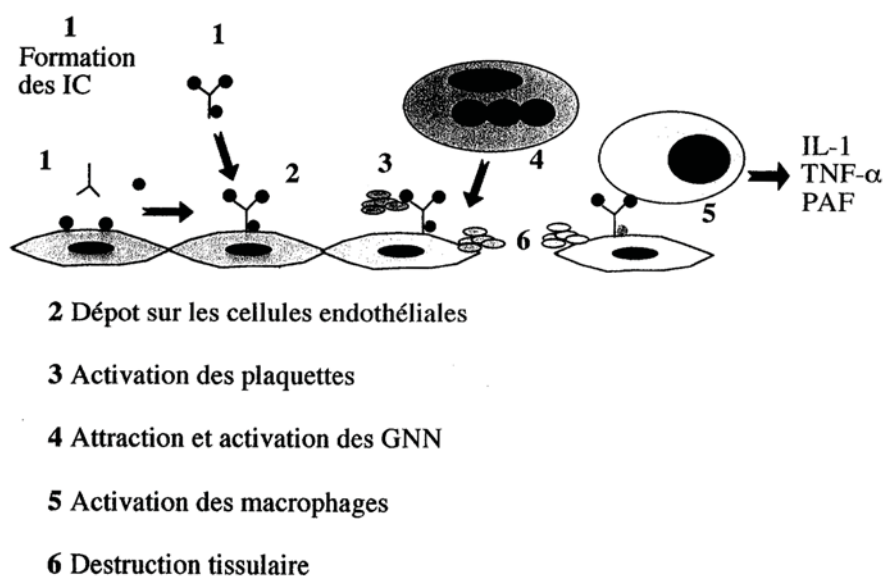


Figure 8 : Physiopathologie de l'hypersensibilité de type III (d'après 18).

d) L'hypersensibilité retardée (ou hypersensibilité de type IV)

Elle met en jeu des lymphocytes T sensibilisés spécifiques d'un antigène et dont l'activation aboutit à la libération de messagers chimiques, les cytokines et au recrutement de cellules, macrophages et lymphocytes notamment.

Dans les réactions inflammatoires immunes, il existe donc plusieurs possibilités d'initiation de la réaction inflammatoire. Au plan moléculaire, il s'agit de l'activation de la voie classique du complément (hypersensibilité de type II et III). Au plan cellulaire, les lymphocytes T et B peuvent être impliqués directement ou indirectement.

C. Activation des cellules endothéliales et des leucocytes (33, 67)

Les leucocytes, au sein des veinules post-capillaires sont marginalisés ; les contacts aléatoires entre l'endothélium et les leucocytes sont plus fréquents.

L'activation de l'endothélium, ainsi que des cellules circulantes, conduit à l'apparition d'une série de médiateurs : thrombine, LPS, leucotriènes (LT), interleukine 1 (IL-1), tumor necrosis factor

(TNF) qui induisent l'apparition des premières protéines d'adhérence : les sélectines et leurs ligands. Ces molécules ont des interactions spécifiques mais de faible affinité qui provoquent l'arrêt des neutrophiles et des monocytes sur l'endothélium, et conduisent à la première phase de migration cellulaire : elles induisent le roulement des cellules sur ce dernier.

La deuxième phase met en jeu l'activation des cellules impliquées par une série de médiateurs appelés « facteurs chimiotactiques » de la famille des chimiokines, des lipides biologiquement actifs, des produits de protéolyse (C5a) ou de la paroi bactérienne, ou de protéines d'adhérence elles-mêmes. Ces différents médiateurs induisent au niveau des cellules endothéliales et des leucocytes l'apparition à leur surface des intégrines et de leurs ligands, provoquant la troisième phase : l'adhérence ferme des leucocytes sur l'endothélium, qui sera suivi de la migration trans-endothéliale, encore sous la dépendance de médiateurs issus des cellules impliquées : chimiokines, lipides biologiquement actifs et cytokines.

D. Activation des cellules participant à la réaction inflammatoire : formation de médiateurs (33, 67)

Toutes les cellules présentes ont été activées. Elles libèrent des médiateurs qui, par des mécanismes autocrines et paracrines, réactivent les cellules avoisinantes et amplifient la réaction inflammatoire.

Dans un souci de simplification, nous allons envisager séparément les médiateurs et les cellules qui interviennent dans cette phase, même si cette distinction s'avère quelque peu arbitraire puisqu'ils sont intimement liés.

1. Les médiateurs

α. Les médiateurs précoces

De nouveaux médiateurs ajoutent leurs effets à ceux des premiers médiateurs : il s'agit des lipides bio-actifs qui sont produits à la faveur de l'activation des cellules présentes dans le foyer inflammatoire, non seulement les mastocytes et les plaquettes mais aussi les phagocytes.

L'activation de tous ces types cellulaires est associée à une activation de la phospholipase A2 membranaire. Cette dernière est à l'origine de la synthèse de trois groupes de médiateurs : les prostaglandines (Pg), les leucotriènes (LT) et le P.A.F. (pour « platelet activating factor »).

Pour les deux premiers, l'activation de la phospholipase A2 conduit à la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. L'acide arachidonique est ensuite métabolisé selon deux voies principales.

La première est celle de la cyclo-oxygénase qui cyclise l'acide arachidonique pour former les **prostaglandines**.

Les prostaglandines forment une famille complexe de substances dont les effets sont parfois antagonistes. Nous noterons le rôle des Pg E1 et E2 qui augmentent la perméabilité capillaire, sont chimiotactiques pour les granulocytes neutrophiles et provoquent des sensations douloureuses.

L'autre voie de métabolisation de l'acide arachidonique est celle de la lipooxygénase qui conduit à la formation des **leucotriènes**. Ces derniers exercent diverses actions. Par exemple, les LT C4, D4 et E4 sont responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi que des sensations douloureuses.

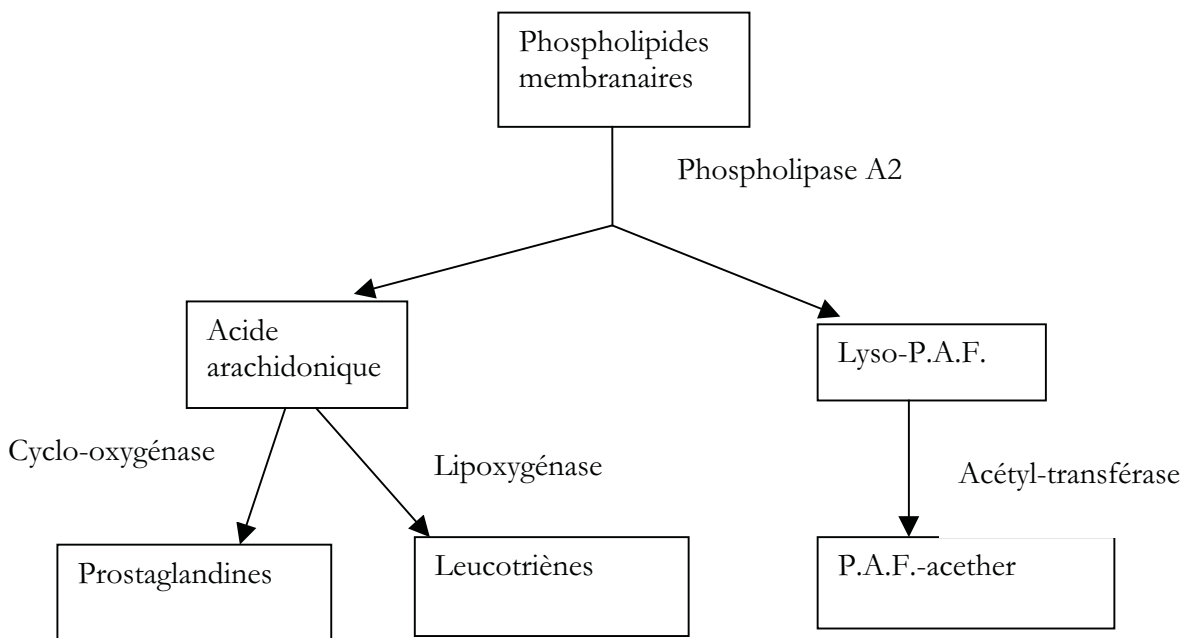


Figure 9 : L'activation de la phospholipase et ses conséquences (d'après 33).

β...Les médiateurs tardifs

Ce sont des **cytokines** et **des facteurs de croissance** (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha, TGF-beta) qui nécessitent une synthèse protéique et sont formés par les monocytes et les macrophages.

2. Les cellules

a) Les granulocytes neutrophiles

Dans le foyer inflammatoire, la principale activité du granulocyte neutrophile est la phagocytose. Cette phagocytose est surtout orientée vers la bactéricidie (mais également aussi vers les débris tissulaires et les complexes immuns).

b) Les granulocytes éosinophiles

Ils exercent leur action phagocytaire préférentiellement à l'encontre des complexes immuns, ce qui explique leur abondance dans certaines inflammations d'origine allergique. Ils sont abondants également dans les lésions d'origine parasitaire.

c) Les macrophages

Les macrophages exercent des effets beaucoup plus nombreux et variés que le granulocyte neutrophile. En effet, non seulement ils phagocytent, digèrent, libèrent des enzymes, des radicaux oxydants et des lipides bio-actifs, mais en plus, ils fabriquent des cytokines représentées par l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF.

E. La stabilisation de la réaction inflammatoire

1. Neutralisation des médiateurs de l'inflammation (33, 67)

Les kinines sont rapidement inactivées par des carboxypeptidases plasmatiques et tissulaires.

Lors d'activation du complément par la voie alterne, il peut y avoir inhibition de la formation du C3b par une globuline plasmatique appelée « inactivateur du C3b ».

Le macrophage occupe également une place de choix dans ces mécanismes de contrôle. Par le biais de l'IL-1, il accroît très sensiblement la synthèse par les hépatocytes de protéines, dont l'alpha1-antitrypsine, de l'alpha2-macroglobuline, la protéine C réactive qui inhibent efficacement les systèmes enzymatiques présidant à l'activation de nombreux médiateurs inflammatoires. La céruléo-plasmine à l'action anti-oxydante s'oppose aux effets des radicaux oxydants libérés par les phagocytes activés.

Il existe aussi une régulation intégrée à l'échelle de l'organisme et médiée par le système nerveux sympathique et par certaines hormones.

2. Développement d'une réponse immune spécifique (10, 18, 26, 33, 67, 69)

Les mécanismes qui gouvernent la réponse immunitaire spécifique peuvent contribuer à amplifier les moyens de défense mis à disposition de l'organisme. Ils ne représentent qu'une éventualité pouvant survenir lors de la phase de stabilisation du processus inflammatoire.

Nous allons décrire les réponses immunitaires spécifiques, afin de comprendre les mécanismes mis en jeu et les médiateurs impliqués dans la genèse de modifications comportementales.

Les mécanismes immunitaires sont très divers et complexes. Aussi, par souci de clarté, nous allons diviser de manière très schématique les réponses immunitaires en deux grandes catégories, les réponses humorales qui mettent en jeu la production d'anticorps par les lymphocytes B et les réponses cellulaires.

Les réponses immunitaires résultent de la coopération entre sous-populations cellulaires distinctes (lymphocytes T, lymphocytes B, macrophages...) qui communiquent entre elles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires et d'un réseau intriqué de facteurs solubles appelés cytokines.

Les cytokines sont de puissants agents pharmacologiques impliqués à la fois dans les réactions immunitaires et inflammatoires. Elles modulent les capacités fonctionnelles de nombreux types cellulaires et jouent un rôle essentiel au cours du développement de la réponse immune en contrôlant l'activation, la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules T et B. De plus, elles interviennent dans le contrôle de l'hématopoïèse, dans les phénomènes de résorption osseuse, de fibrose, de chimiotactisme et ont une action sur le système nerveux central. C'est ce dernier rôle qui nous intéresse particulièrement dans le cadre de ce travail ; aussi nous insisterons particulièrement sur l'intervention de ces molécules au cours des réponses immunitaires, pour essayer de comprendre et de faire le lien par la suite avec le développement de modifications comportementales.

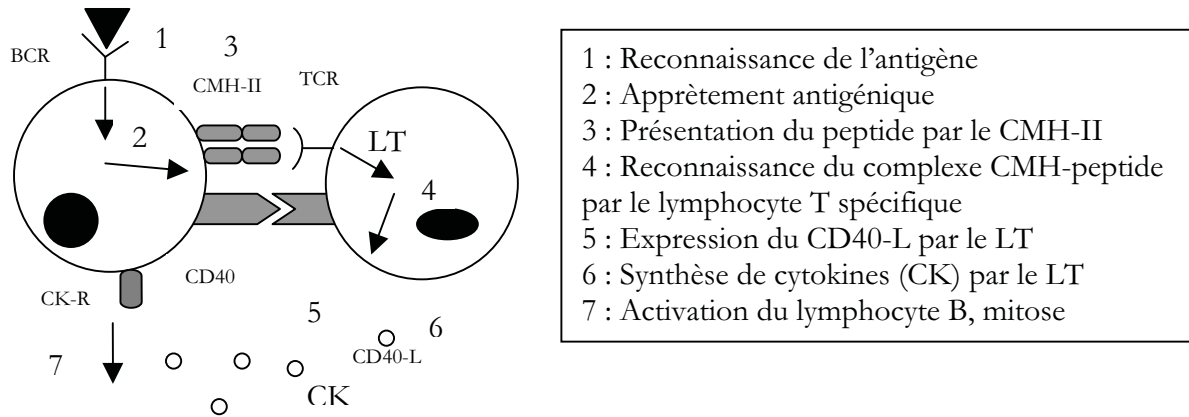
a) La réponse immunitaire à médiation humorale (10, 18, 69)

α La réponse primaire

Il existe deux types de réponse primaire : T-dépendante et T-indépendante.

❖ La réponse T-dépendante

Nous allons la résumer sous forme d'un schéma récapitulatif.



- | |
|--|
| <p>1 : Reconnaissance de l'antigène
 2 : Apprêtement antigénique
 3 : Présentation du peptide par le CMH-II
 4 : Reconnaissance du complexe CMH-peptide par le lymphocyte T spécifique
 5 : Expression du CD40-L par le LT
 6 : Synthèse de cytokines (CK) par le LT
 7 : Activation du lymphocyte B, mitose</p> |
|--|

Figure 10 : La réponse primaire T-dépendante (d'après 18).

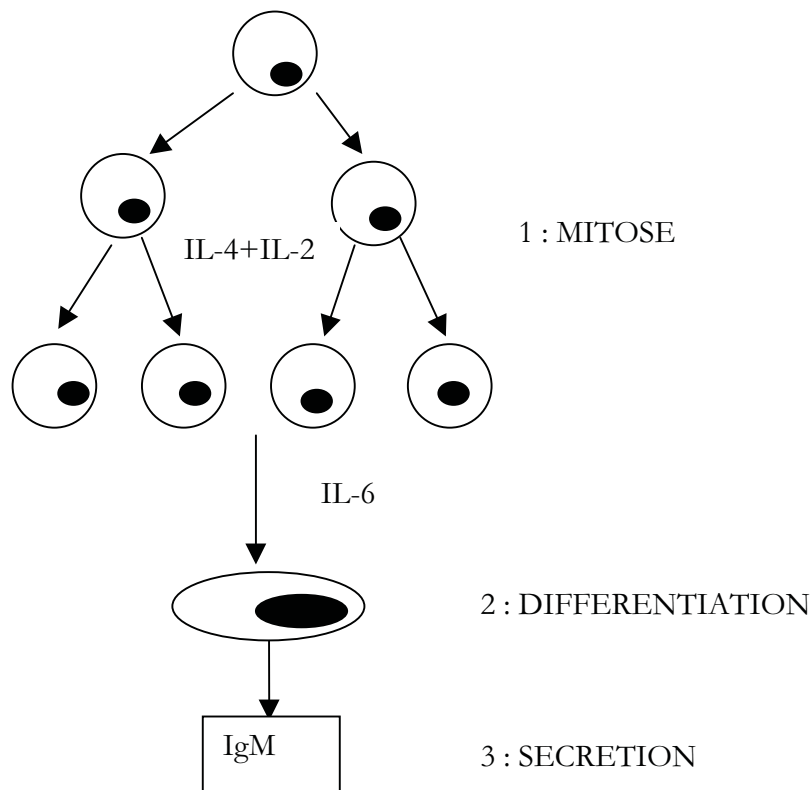


Figure 11 : Le rôle des cytokines dans la réponse primaire T-dépendante (d'après 18)

La synthèse de cytokines est indispensable à l'activation des lymphocytes B (LB). La rencontre BCR-Ag entraîne l'expression des récepteurs à cytokine sur les LB, et l'activation des LB qui se traduit par leur entrée en mitose. Les cytokines IL-2 et IL-4 sont indispensables à cette multiplication.

Les IL-6 sont indispensables à la différenciation des LB en plasmocytes. Ces derniers produisent des IgM dirigées contre les Ag.

❖ La réponse T-indépendante

Les Ag induisant ce type de réponse présentent des motifs répétés.

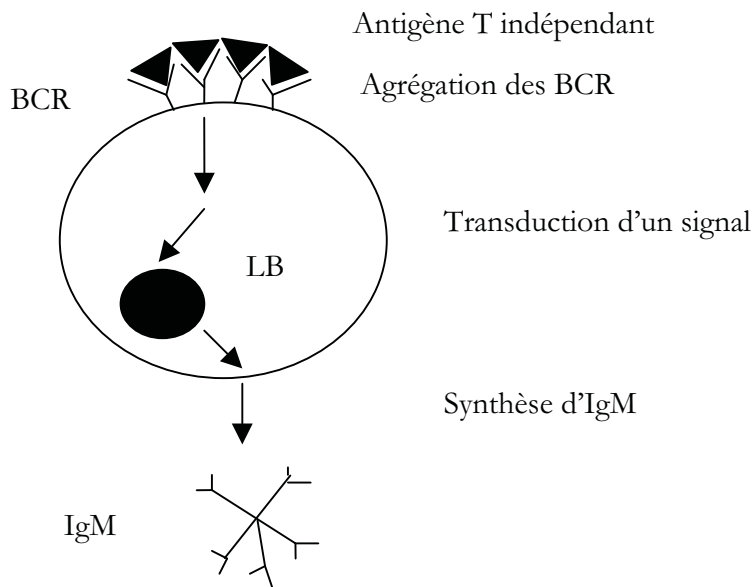


Figure 12 : La réponse T-indépendante. (d'après 18)

β. La réponse secondaire

Elle se définit par une exposition itérative à l'Ag.

Lors d'une réponse primaire, il n'y a presque que des IgM qui sont synthétisées. Lorsqu'une exposition est répétée, les LB vont subir d'autres signaux d'activation qui vont conduire à la synthèse d'IgG, d'IgE, d'IgA ayant la même spécificité pour le BCR de départ. Il y a commutation isotypique. Cette commutation est contrôlée par les cytokines, produites au cours de la réponse immunitaire.

Voici un schéma de la réponse secondaire, montrant l'influence des cytokines sur le type d'immunoglobuline produit.

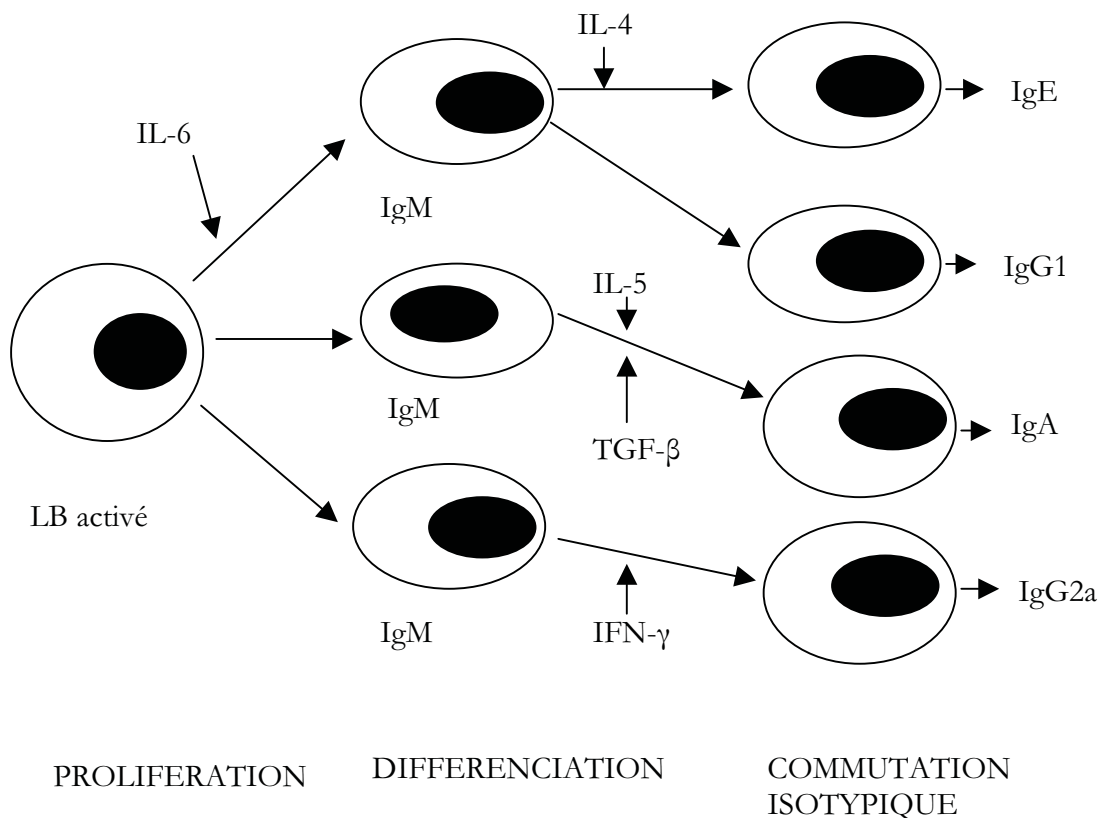


Figure 13 : La réponse secondaire (d'après 18).

b) La réponse immunitaire à médiation cellulaire (10, 18, 69)

α. Les lymphocytes T helpers

On peut décrire l'existence de deux sous-populations majeures de lymphocytes T CD4+, que l'on peut distinguer grâce à leur profil de sécrétion de cytokines, à savoir les cellules TH1 (pour T helper de type 1) et les cellules TH2 (pour T helper de type 2). Les cellules TH1, qui produisent de manière préférentielle de l'IL-2 et de l'IFN-gamma, sont impliquées dans l'immunité cellulaire. En revanche, les cellules TH2, qui synthétisent préférentiellement de l'IL-4, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13, privilégient la prolifération et la différenciation des lymphocytes B, d'où leur rôle clé dans l'immunité humorale.

Les cellules TH1 et TH2, qui représentent le stade ultime de la différenciation, suite à la stimulation par l'antigène, dérivent d'une cellule dite TH0 qui, elle, a la propriété de synthétiser simultanément les cytokines de type TH1 et TH2. On distingue également, en amont des cellules TH0, les cellules THp (T helpers ou T auxiliaires précurseurs), qui sont en fait les cellules naïves ou vierges de toute stimulation par l'antigène, ne produisant que de l'IL-2.

Nombreux sont les facteurs cellulaires et moléculaires qui interviennent dans le processus qui guide la différenciation d'un lymphocyte auxiliaire précurseur vers une cellule TH1 ou TH2 pleinement différenciée. Parmi ceux-ci, on distingue : la nature de l'antigène et sa dose, la nature de la cellule présentatrice de l'antigène, le fond génétique, l'environnement hormonal et, surtout, les cytokines qui se trouvent dans l'environnement proche des cellules de l'immunité qui interviennent dans la reconnaissance spécifique de l'antigène. Ainsi la présence d'IL-12 dans le milieu privilégiera l'émergence d'une réponse de type TH1. L'IL-12, une cytokine produite par les cellules présentatrices de l'antigène, joue ce rôle clé dans les réponses de type TH1, du moins en partie, en association avec l'IFN-gamma. Inversement, l'IL-4 privilégie le développement des cellules TH2 et, en concertation avec l'IL-10, elle exerce un puissant effet inhibiteur sur le développement des lymphocytes de type TH1.

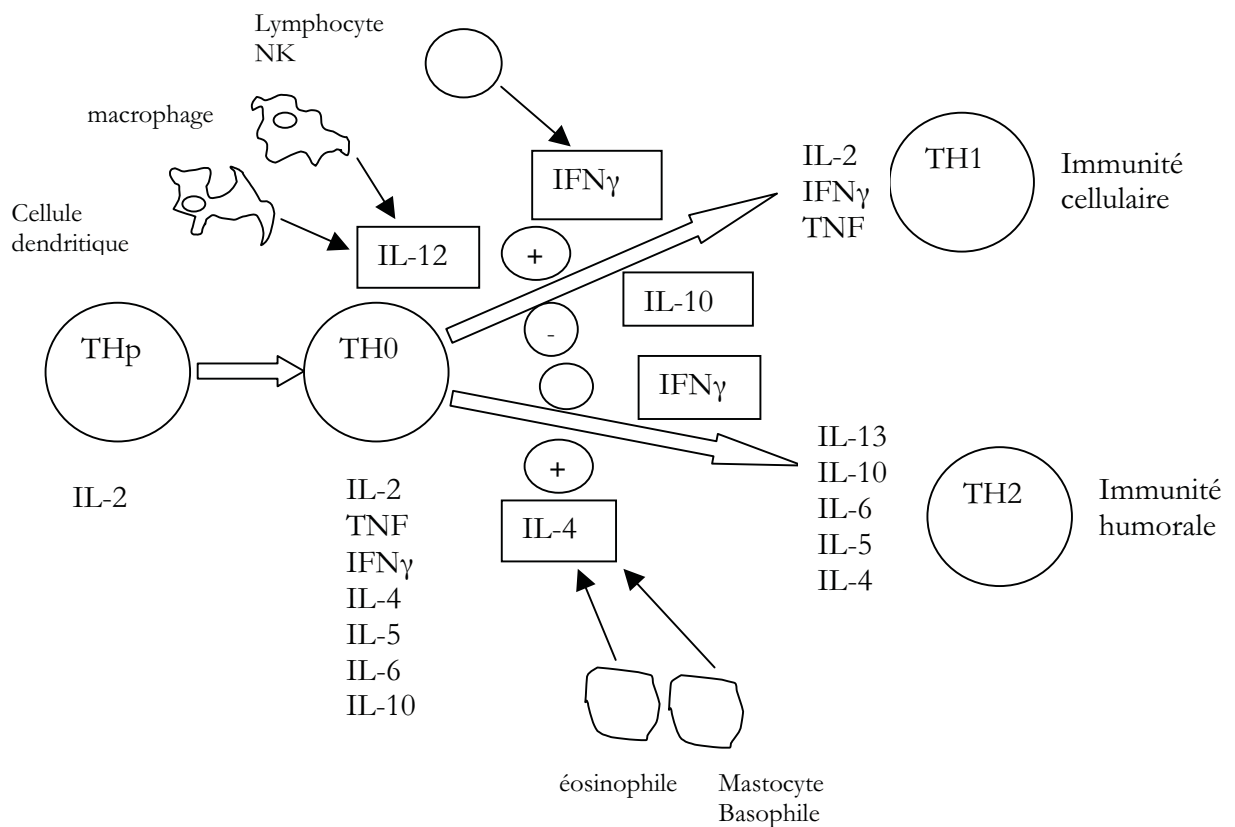


Figure 14 : La différenciation des lymphocytes T helpers (d'après 10).

β. Les lymphocytes T cytotoxiques

On distingue les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et CD4+ non seulement par le type de molécules du CMH impliquées dans la restriction de reconnaissance de l'antigène (molécules CMH de classe I pour les lymphocytes T CD8+ et CMH II pour les lymphocytes CD4+), mais

également par les mécanismes moléculaires qui sous-tendent leur activité cytotoxique. Pour les cellules T CD8+, il s'agit essentiellement de la libération de granules cytolitiques contenant les granzymes et perforines. En revanche, les lymphocytes CD4+, dépourvus de granules cytolitiques, exercent leur activité cytotoxique par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécialisés dont la structure moléculaire est apparentée à celle des cytokines : il s'agit en particulier du TNF membranaire et du ligand Fas qui interagissent respectivement avec le TNF-R de type 1 et la molécule Fas à la surface des cellules cibles.

Il apparaît que dans la majorité des modèles expérimentaux et des situations cliniques étudiées, les cytokines d'origine lymphocytaire sont essentiellement produites par les cellules auxiliaires CD4+ (ou helper). Les cellules T CD8+ sont également capables de produire des cytokines bien qu'en quantité plus faible que les lymphocytes CD8+. Les cytokines produites par les lymphocytes CD8+ agissent souvent de manière autocrine.

γ.....Les lymphocytes natural killer ou NK

Dans certaines situations, les lymphocytes NK constituent une première barrière de défense contre les infections par des pathogènes intracellulaires. La capacité cytolitique des cellules NK est très significativement augmentée par l'effet des cytokines telles que l'interféron α , l'interféron β et l'interleukine 12 qui sont produites dans les phases précoces de différentes infections.

Les lymphocytes NK sont médiateurs de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). Les cellules NK peuvent détruire les cibles recouvertes par certains types d'anticorps. En effet, elles possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et notamment pour le fragment Fc des anticorps d'isotype Ig G1 et Ig G3. L'interaction entre la région Fc de ces anticorps, présents à la surface des cibles (bactéries ou autres pathogènes, une cellule tumorale, une cellule infectée par un virus), entraîne l'activation des cellules NK et la libération des granules cytotoxiques.

II. Les bases neurophysiologiques du comportement (53, 66)

C'est à partir du schéma général de déroulement d'une séquence comportementale que nous allons aborder les structures et molécules qui en sont responsables. Ce schéma nous semble intéressant à la compréhension des modifications comportementales d'origine immunitaire ou inflammatoire. En effet nous verrons dans le paragraphe suivant que les agents inflammatoires ou

immunitaires peuvent interagir avec une des structures mises en jeu dans la séquence comportementale et être à l'origine d'une modification de comportement.

Toute séquence comportementale comporte cinq points.

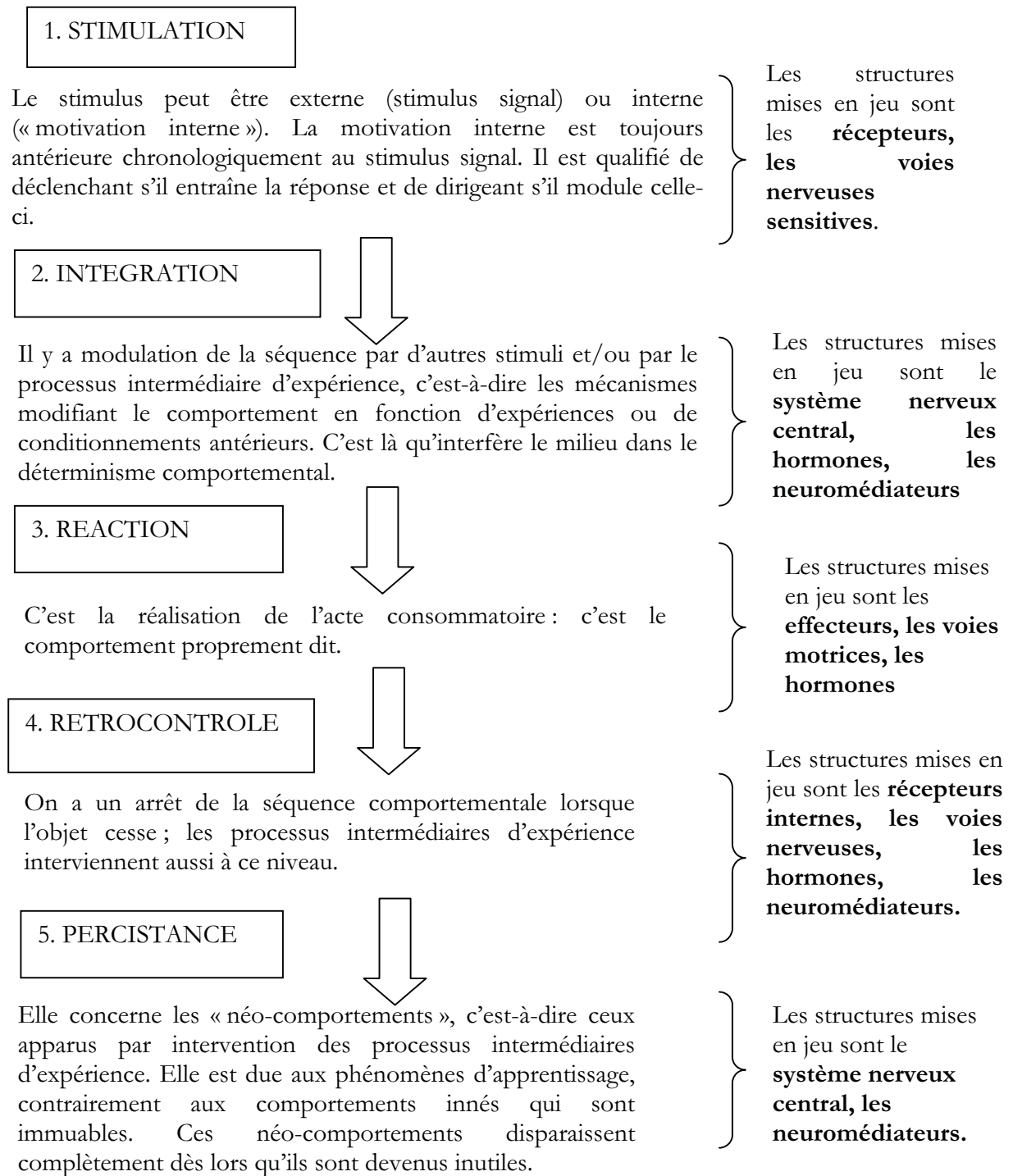


Figure 15 : Déroulement d'une séquence comportementale (d'après 53)

III. Les interactions entre agents immunitaire, agents inflammatoires, système neuro-endocrinien et comportement

A. Les interactions entre les agents inflammatoires ou immunitaires et le système nerveux

1. Effet des cytokines sur le système nerveux (31)

Nous avons vu que les cytokines sont des molécules clés des réponses inflammatoires et immunitaires. Nous avons également souligné leur interaction avec le système nerveux.

Il n'est pas surprenant que les cytokines aient une action sur les cellules nerveuses dans la mesure où celles-ci expriment, à des degrés divers, leurs récepteurs spécifiques. Certes, la plupart des observations démontrant ces effets ont été obtenues sur des cultures, mais bon nombre d'entre elles ont reçu une validation directe ou indirecte par des expériences *in vivo*.

a) Modifications de perméabilité des canaux ioniques (45)

L'IL-1 a des effets sur l'influx d'ions chlore induit par la stimulation des récepteurs A pour l'acide gamma-aminobutyrique et a une action inhibitrice sur les potentialisations à long terme.

Le TNF augmente les courants calciques des neurones de l'hippocampe et des neurones sympathiques. Il augmente également les courants potassiques de neurones corticaux.

b) Inductions d'expression génomique (45)

Beaucoup des actions inductrices de l'expression des protéines sont médiées par les facteurs de transcription NFκB et AP-1. Ceux-ci, en effet agissent sur des séquences génomiques spécifiques qui gouvernent l'expression de gènes parmi lesquels ceux de neuropeptides et de molécules de l'immunité. Le rôle de ces facteurs de transcription apparaît complexe, mais d'autant plus important qu'ils interviennent dans les cascades d'activation des signaux intracellulaires associés aux récepteurs des neuromédiateurs et qu'ils sont eux-mêmes activateurs d'IL-1 et de TNF. Ainsi, ces facteurs se situent en amont et en aval de l'expression des cytokines. Parmi les effets des cytokines sur l'expression des neuropeptides ou sur la modulation de leurs effets beaucoup, mais pas tous, sont médiés par ces facteurs de transcription.

c) Effet des cytokines sur l'expression des neuropeptides et neuromédiateurs (11, 30, 49, 78)

Des études ont suggéré que lors d'une infection périphérique, l'IL-1 β circulante ou produite localement pourrait agir sur les neurones à neuropeptide Y du noyau arqué de l'hypothalamus. En effet, les neurones contenant le neuropeptide Y dans le noyau arqué expriment le récepteur de type I de l'IL-1.

On notera une action de l'IL-1 sur le taux de renouvellement de la noradrénaline et sur la sécrétion de vasopressine et de CRF (corticotropin-releasing factor) dans l'hypothalamus, une activation de la production de NGF (nerve-growth factor) par les astrocytes, une stimulation de la synthèse de somatostatine. En augmentant la perméabilité au chlore du récepteur GABA a et en stimulant l'action de la somatostatine, peptide inhibiteur, l'IL-1 pourrait par ces deux actions conjuguées jouer un rôle important dans l'inhibition synaptique centrale.

L'administration expérimentale d'IL-1 à des rongeurs active le métabolisme de la noradrénaline et de la sérotonine, notamment dans l'hypothalamus.

Les cytokines ont une forte influence sur les systèmes sérotoninergiques central et périphérique. Des expériences réalisées sur le rat ont montré que l'injection d'IL-1, de TNF- α ou d'IFN- γ provoque dans plusieurs zones du cerveau, notamment l'hypothalamus, l'hippocampe et le cortex, une forte élévation de la concentration extracellulaire en sérotonine due à une libération massive de ce neuromédiateur.

L'IL-2 agit dans l'hippocampe sur l'activité cholinergique ainsi que dans l'hypothalamus sur la libération de noradrénaline et de Met-enképhaline.

L'IL-2 influence la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe, ainsi que le taux de renouvellement de la noradrénaline. Il a été montré que l'IL-2 a des effets sur l'activité centrale de la dopamine et sur le comportement. Par exemple, une simple injection périphérique d'IL-2, substance qui franchit la barrière hémato-encéphalique, influence le taux de renouvellement de la dopamine dans le cortex préfrontal, et la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

L'IFN traverse la barrière hémato-méningée. Il est à la fois produit et sécrété dans le cerveau, et se lie dans le tissu cérébral au niveau de sites spécifiques de liaison. L'IFN produit dans le cerveau exerce des effets directs sur le système endocrinien en activant les neurones neuro-sécrétoires du noyau para-ventriculaire et régulent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en activant le système CRF par un rétrocontrôle positif. Des relations ont été démontrées entre les structures de l'IFN et les opiacés endogènes. L'IFN se lie aux récepteurs d'opiacés et produit une analgésie. L'IFN à la fois excite et inhibe les neurones hypothalamiques, et la naloxone

(antagoniste des opiacés) antagonise les effets de l'IFN. Il se peut que l'IFN exerce son activité en partie par le système opiacé.

d)....une conséquence de l'effet des cytokines sur l'organisme : la fièvre (33)

A distance du site de la réaction se produisent différentes réponses importantes pour le contrôle de la réaction inflammatoire : la synthèse de protéine de la phase aiguë par les cellules hépatiques, la réponse des tissus hématopoïétiques et l'apparition de fièvre.

Dans le système nerveux central, l'IL-1 induit dans les capillaires cérébraux une production de prostaglandines E1 et E2 dont l'action sur les centres thermorégulateurs dans le noyau préoptique de l'hypothalamus antérieur serait à l'origine de la fièvre.

2. Effets des agents inflammatoires autres que les cytokines sur le système nerveux

a)....le complément (40)

Il a été montré que les protéines du complément modifient la libération de neurotransmetteurs et l'hypothèse qu'elles pourraient avoir des effets sur les modifications comportementales a été formulée.

b)....Les médiateurs de l'inflammation à l'origine de la douleur (3, 39, 75)

Si la douleur prend naissance au niveau de la peau, des articulations, de l'ensemble des parois des organes, dans des capteurs et des fibres nerveuses (nocicepteurs), c'est bien un ensemble de molécules, libérées par les cellules lésées et les cellules immunitaires qui enclenche le processus pathologique.

Ainsi, il y aurait une action directe sur les récepteurs (celle des stimuli traumatisants) et une activation indirecte induite suite à la libération des médiateurs de l'inflammation.

α....Les substances algogènes issues de cellules lésées, plasma et cellules sanguines

Les lésions tissulaires provoquent la libération de substances directement algogènes, ou algogènes après transformations enzymatiques. Ces substances agissent, soit en sensibilisant les nocicepteurs, soit en les excitant directement. On trouve : le potassium, l'histamine, l'acétylcholine, la sérotonine, l'ATP, la bradykinine et des ions H⁺. D'autres substances algogènes dérivent des phospholipides membranaires libérés lors de lésion tissulaire. Ils donnent naissance à

l'acide arachidonique, qui subit ensuite l'action de différentes enzymes, pour donner naissance aux prostaglandines, substances inflammatoires très puissantes et leucotriènes.

Lors de processus persistants, des cytokines et le facteur de croissance neuronale sont libérés par les cellules du système immunitaire et les phagocytes. Ces substances favorisent l'excitabilité des nocicepteurs.

β.....Substances libérées par les nocicepteurs stimulés

Les substances algogènes libérées par les nocicepteurs sont mal connues. On trouve la substance P, substance de nature polypeptidique, le peptide lié au gène de la calcitonine, nommé CGRP et la neurokinine A.

La substance P est la mieux connue d'entre elles et possède plusieurs rôles bien identifiés. Elle entraîne :

- La dégranulation des mastocytes et le passage dans le milieu extra-cellulaire de l'histamine contenue dans leurs granules.
- Une vasodilatation avec fuite plasmatique, provoquant l'apport sur le site lésionnel de bradykinine et de sérotonine.
- L'activation de cellules inflammatoires (macrophages, monocytes, lymphocytes).
- La libération de NO à partir de cellules endothéliales des parois vasculaires ; NO ayant des propriétés vasodilatatrices.

c).....L'histamine et le prurit

L'histamine est responsable d'une sensation de prurit par son action directe sur les terminaisons nerveuses.

3. Effet des infections du système nerveux sur les cellules nerveuses (12, 68, 71)

a).....Les virus

L'infection virale d'une cellule nerveuse et la réplication virale peuvent entraîner des effets très divers selon les virus :

- des réactions inflammatoires, caractérisées par une accumulation dans les méninges et autour de vaisseaux de cellules mononucléaires.
- des réactions immunopathologiques, pouvant se traduire par la destruction massive de cellules infectées.

- une synthèse de cytokines impliquées dans la pathogénèse (par exemple synthèse d'IL-1 au cours de l'infection rabique) ou l'altération de la barrière hémato-encéphalique.
- des altérations morphologiques et/ou fonctionnelles de la cellule infectée. Dans le cas extrême, un effet cytolitique peut être observé.

Un autre cas de figure est la transformation réalisée par l'intégration de l'ADN viral dans celui de la cellule hôte.

Une autre conséquence possible de l'infection est la dérégulation des mécanismes contrôlant l'apoptose de la cellule infectée. Certains virus neurotropes sont capables d'activer la machinerie apoptotique (virus de la rage), tandis que d'autres vont au contraire bloquer les cascades apoptotiques.

Au niveau cellulaire, les altérations viro-induites peuvent être plus discrètes, et pour certains virus, l'infection de la cellule nerveuse peut se prolonger sur de longues périodes, avec des effets cytopathiques modérés. Il a été montré dans le cas du virus rabique qu'en l'absence d'effet cytolitique, certaines fonctions nerveuses sont spécifiquement affectées (diminution du nombre de récepteurs à la sérotonine dans le cerveau de rats infectés, perturbation des enregistrements électroencéphalographiques). Ces résultats suggèrent que certains virus neurotropes pourraient affecter sélectivement certaines synthèses ou fonctions nerveuses.

b) Les prions

Plusieurs arguments plaident en faveur du caractère directement pathogène de la PrPres, mais la possibilité d'un agent viral associé à cette protéine dont l'ADN serait en trop faible quantité pour être détecté, n'est pas exclue pour tout le monde. Plusieurs observations expérimentales suggèrent qu'une interaction entre la PrPres et la PrPc permet la transformation de cette dernière en PrPres et la diffusion de proche en proche de l'infection. En effet les souris transgéniques dépourvues du gène de la PrPc sont résistantes à la PrPres : la présence de la PrPc est donc indispensable à l'infectiosité de la PrPres. L'interaction entre la PrPc et la PrPres est à l'origine d'une modification conformationnelle de la PrPc. Plusieurs modèles ont été proposés.

Comment la PrPres est-elle toxique pour le système nerveux central ? Il existe au plan neuropathologique des arguments en faveur d'une dégénérescence neuronale. Cette mort neuronale serait secondaire dans les maladies à prions à un phénomène d'apoptose.

c) Les infestations parasitaires du système nerveux central

Une complication neuropsychiatrique s'observe dans trois ordres de situation :

- Une forme parasitaire peut s'égarer dans le système nerveux et y déterminer des lésions. Le tropisme neurologique est variable selon les affections. Pour majorité des parasites, le cycle de développement s'effectue en dehors du système nerveux. La localisation nerveuse est alors le plus souvent une impasse parasitaire. Ce tropisme peut se révéler qu'à la faveur d'une baisse des réactions de défense de l'organisme (toxoplasmose).
- Le parasite ne pénètre pas dans le système nerveux mais est à l'origine d'un processus immunoallergique, soit par simple présence, soit lors de sa lyse sous l'effet des thérapeutiques, occasionnant une encéphalopathie.
- Le parasite est là, bien réel, mais épargne le système nerveux ; mal toléré et mal accepté, il occasionne des désordres psychopathologiques, des troubles caractériels, des réactions névrotiques (parasites intestinaux, filarioses).

B. Les interactions entre les agents inflammatoires ou immunitaires et le système hormonal

1. Pathologie endocrinienne auto-immune : généralités (10, 43)

Les cellules endocrines sont une cible privilégiée du système immunitaire au cours des maladies auto-immunes.

Lorsqu'on est en présence d'une maladie auto-immune endocrinienne, les sécrétions hormonales de l'organe endocrinien sont affectées et ce changement est associé à des troubles physiologiques, anatomiques et **comportementaux**.

Les maladies auto-immunes résultent de facteurs génétiques et environnementaux qui affaiblissent les mécanismes de maintien de la tolérance. Elles n'apparaissent que s'il y a rupture de plusieurs mécanismes de tolérance. Les maladies auto-immunes sont toujours plurifactorielles.

Les modifications du tissu cible sont caractérisées par un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes (B et T le plus souvent) et de cellules présentant l'antigène (macrophages, cellules dendritiques).

Les lésions tissulaires peuvent aboutir à la disparition plus ou moins complète des cellules cibles de la réaction auto-immune dans les maladies caractérisées cliniquement par un déficit de

sécrétion hormonale (insuline dans le diabète insulino-dépendant, triiodotyronine et tyroxine dans les thyroïdites auto-immunes, hormones cortico-surréaliennes dans la maladie d'Addison).

a)...Les autoanticorps

Chez l'homme, la présence d'autoanticorps circulants est retrouvée dans la plupart des maladies auto-immunes endocriniennes. Il est remarquable que dans la plupart de ces maladies, des autoanticorps soient détectés contre plusieurs autoantigènes différents chez un même malade. Certains autoanticorps détectés au cours des maladies auto-immunes endocriniennes peuvent être directement impliqués dans les mécanismes lésionnels responsables des manifestations cliniques observées. D'autres n'ont aucun rôle effecteur direct mais constituent des marqueurs diagnostiques utilisés en pratique clinique.

b)...Les lymphocytes T

La démonstration du rôle des lymphocytes dans la lyse de cellules cibles des réactions auto-immunes a essentiellement été rapportée *in vitro*. Sa réalité *in vivo* demeure mal établie dans les maladies auto-immunes humaines. Elle a été en particulier évoquée au cours des réactions auto-immunes dirigées contre les cellules β , insulino-sécrétrices, des îlots de Langerhans du pancréas au cours du diabète insulino-dépendant.

2. Pathologie endocrinienne auto-immune chez les carnivores domestiques: cas particuliers

a)...Hypothyroïdie (16, 17)

Chez le chien, dans 95 % des cas, l'hypothyroïdie est primaire, les causes de destruction les plus fréquentes étant la thyroïdite lymphocytaire et l'atrophie idiopathique. La thyroïdite lymphocytaire se caractérise par le remplacement progressif du tissu glandulaire par un infiltrat de cellules mononucléées (lymphocytes, plasmocytes, macrophages) et a vraisemblablement une origine auto-immune. L'atrophie idiopathique résulte du remplacement du tissu glandulaire par un tissu fibreux ou adipeux et pourrait constituer en fait le stade terminal de la thyroïdite lymphocytaire.

b)...Hyperthyroïdie féline (19)

Parmi les facteurs circulants, les immunoglobulines (auto-anticorps) ont été suspectées, puisqu'elles sont à la base du développement de l'hyperthyroïdie humaine dans le cas de maladie de Grave, une affection auto-immune. Chez les patients atteints de cette maladie, des immunoglobulines imitant la TSH se fixent sur des récepteurs à TSH de la thyroïde et stimulent la production de tissu thyroïdien. Il semble que les titres de ces immunoglobulines G ne soient pas élevés chez les chats atteints d'hyperthyroïdie, ce qui va à l'encontre d'une cause comparable à celle de la maladie de Grave.

L'intervention de facteurs circulants, nutritionnels ou environnementaux est suspectée, mais les causes précises de l'affection restent inconnues.

3. Effets des cytokines sur le système endocrinien (13)

La capacité de l'IL-1 à stimuler l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien constitue un des exemples les plus étudiés de l'influence des cytokines sur les fonctions endocrines.

D'autres expériences ont encore montré l'effet inhibiteur de l'IL-1, du TNF, et de l'IL-6 sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

Les effets d'IL-1, IL-2 et TNF ont aussi été étudiés sur les ovaires et testicules. Par exemple, *in vitro*, des travaux ont montré que l'IL-1 stimule la libération de progestérone, alors que le TNF exerce l'effet opposé.

Des expériences réalisées *in vitro* ont aussi souligné une influence des cytokines sur le pancréas endocrine.

Ainsi, plusieurs cytokines semblent pouvoir intervenir sur différentes fonctions endocrines.

C. Essai de synthèse des interactions entre agents inflammatoires, système immunitaire, système nerveux, endocrinien et comportement

Le maintien de l'homéostasie de l'organisme vivant est, chez les mammifères, assuré par trois grands systèmes de communication et d'intégration, les **systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire**. Les cellules nerveuses communiquent grâce à des neurotransmetteurs et des neuropeptides, les glandes endocrines par des hormones et le système immunitaire par des cytokines. Pendant longtemps, ces systèmes ont été étudiés de façon indépendante mais de nombreuses données récentes montrent qu'ils communiquent entre eux de façon très efficace. Cette communication se réalise grâce à la présence, dans ces systèmes, de récepteurs communs mais aussi par la production de médiateurs communs (hormones, cytokines, neuropeptides, neuromédiateurs).

De façon très schématique, on a pu regrouper les influences des réactions immunitaires et inflammatoires sur les modifications comportementales en deux grands groupes : les influences directes et les influences indirectes. (figure 16)

Des modifications comportementales peuvent apparaître suite à une influence directe sur le système nerveux central des agents immunitaires et inflammatoires. C'est le cas lors d'infections et inflammations du système nerveux central, et lors de l'implication des cytokines (inflammation à la périphérie, comportement de maladie).

Les médiateurs et cellules immunitaires et inflammatoires peuvent intervenir « indirectement » via une action périphérique ; c'est le cas des modifications comportementales suite à une action sur le système hormonal (maladies endocriniennes auto-immunes) et lors de la nociception et du prurit.

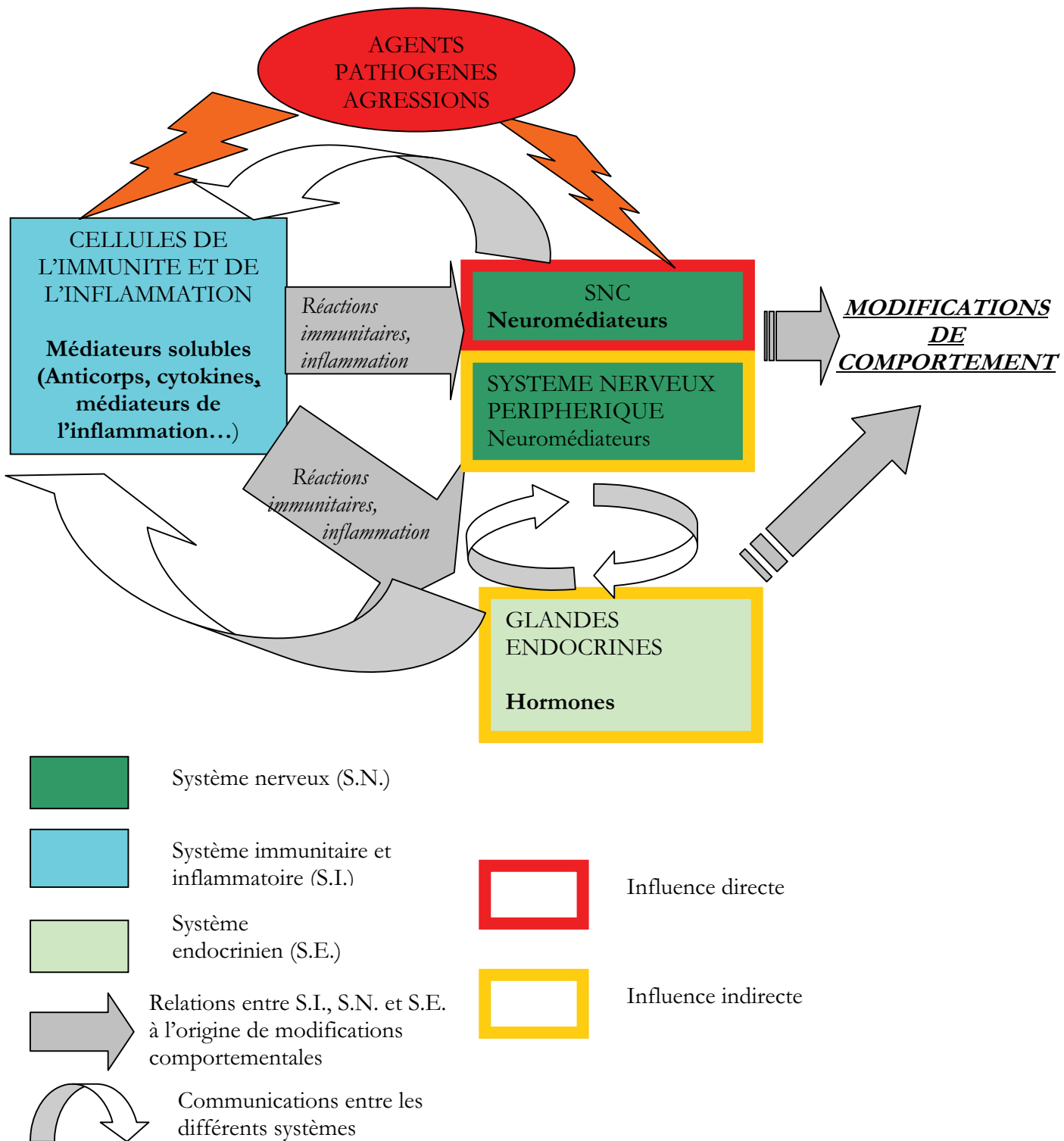


Figure 16 : Interactions entre agents infectieux, système immunitaire, système nerveux, système endocrinien et comportement.

. PARTIE 3 : du comportement «adaptatif» au comportement pathologique lors d'affections immunitaires ou inflammatoires : quelle signification peut-on donner à une modification comportementale ?

Les études menées sur le comportement de maladie remettent en cause le caractère débilant de l'animal malade et nous conduisent à réfléchir à la signification de modifications comportementales lors de maladie.

Dans cette troisième partie, nous allons tenter d'amorcer une réflexion sur la signification des modifications comportementales lors d'affections immunitaires et/ou inflammatoires. Nous ne prétendons pas pouvoir apporter de réponses concrètes à de telles questions, mais nous souhaitons engager une réflexion.

I. Le comportement de maladie : un état pathologique ?

Les sensations subjectives ressenties lors d'un épisode infectieux, comme la fatigue, les frissons, les douleurs musculaires et articulaires, l'anorexie sont connues de toute personne ayant subi un épisode d'infection virale ou bactérienne. En raison de leur banalité, ces symptômes ont longtemps été ignorés des physiologistes et ont été considérés comme un processus débilant, affectant tout individu malade. (38)

Avant Benjamin L. Hart, le comportement des animaux malades n'était pas mentionné au cours de discussions sur la fonction des comportements. En 1988, Hart a argumenté avec conviction sur l'idée que le comportement des animaux malades représentait une réponse adaptative de l'animal hôte pour faciliter sa guérison et que les particularités comportementales des animaux malades ne correspondaient pas à un mécanisme débilant induit par des agents pathogènes.(38)

Tous les arguments énoncés dans ce paragraphe sont les arguments d'un ensemble de personnes qui travaillent sur le comportement de maladie. Nous allons évoquer leurs travaux afin d'essayer de comprendre en quoi le comportement de maladie peut s'inscrire dans une logique générale de défense de l'organisme.

A. Notion de comportement adaptatif d'un individu (38, 52, 56)

1. Adaptation d'un individu

Dans le cadre de l'étude du comportement de maladie, le concept d'adaptation peut être envisagé sous deux angles : l'adaptation de l'individu face à une contrainte environnementale (sous cet angle, les structures vivantes, pour se maintenir dans un environnement en perpétuel changement, sont contraintes de se modifier pour tendre vers un équilibre parfait qui est

l'adaptation-état) et l'adaptation au niveau de l'espèce (sous cet angle, la notion d'adaptation correspond à la définition de la biologie évolutive).

Dans la première partie de ce travail, nous avons abordé le comportement pathologique. La définition, en considérant comme pathologique tout comportement qui, en perdant sa plasticité a perdu ses fonctions adaptatives, introduisait la notion d'adaptation de l'individu.

Il nous semble donc intéressant d'aborder les travaux de recherches sur le comportement de maladie à partir de la notion d'adaptation de l'individu.

Nous n'envisagerons donc pas les travaux de recherches qui abordent l'adaptation dans le sens d'adaptation de l'espèce. De plus, ces travaux n'en sont qu'à l'état spéculatif. Le schéma adaptationniste de l'espèce a été évoqué par Hart, mais de nombreux points restent à éclaircir.

2. De la fièvre aux modifications comportementales lors de syndrome fébrile

Les études sur la fièvre ont constitué un élément clé pour la compréhension des conséquences d'un état inflammatoire sur le comportement. Des recherches, qui ont démontré que la fièvre facilitait la lutte contre les infections chez l'homme ou chez l'animal, ont conduit au développement de perspectives montrant que les modifications comportementales accompagnant l'état fébrile d'un individu malade pourraient rendre plus efficaces les mécanismes de développement et de maintien de la fièvre et pourraient correspondre à une stratégie hautement organisée de l'individu pour combattre la maladie.

Par exemple un des changements physiologiques accompagnant la fièvre est une diminution de la concentration plasmatique en fer et en zinc. Ceci a été vérifié dans la plupart des infections s'accompagnant de fièvre chez les personnes et les animaux de laboratoire. Lorsque des animaux sont infectés par un agent pathogène la réponse fébrile couplée à une baisse de la concentration plasmatique en fer a des effets sur l'inhibition de la croissance de certains virus et de certaines bactéries. Or les microorganismes ont besoin de fer pour se reproduire efficacement. Le fait de s'alimenter peut permettre à l'animal d'ingérer du fer. Ainsi, l'hypophagie lors de maladie pourrait être interprétée comme un moyen de réduire l'ingestion de certains nutriments (fer, zinc) nécessaires à la croissance bactérienne.(38)

3. Les découvertes de Miller

Les études de Miller ont été les premières à montrer le comportement des animaux malades comme un processus adaptatif et non pas comme un processus débilitant. Par exemple, il a montré que des rats, à qui on injectait des endotoxines d'*Escherichia coli* arrêtaient de presser une

barre pour obtenir une récompense d'eau, mais continuaient de boire si on leur fournissait un accès libre à une coupelle d'eau. Lorsque les rats étaient placés dans une roue qui pouvait être arrêtée temporairement en appuyant sur une barre, le nombre de pressions augmentait lors du traitement aux endotoxines. En s'appuyant sur l'ontogenèse du comportement lors de maladie, Miller a suggéré qu'en réponse à l'endotoxine, l'animal produit un facteur « X » dans le sang, lequel agit dans le cerveau, pour donner le comportement de l'animal malade. Les découvertes de Miller ont représenté les premières avancées de ce champ d'étude et ont été un élan pour la compréhension de l'interaction du système immunitaire avec le cerveau.

B. L'état motivationnel (5, 6, 46, 57)

Le comportement des animaux malades est généralement considéré comme un état débilitant. Ceci suggère que l'expression du comportement du malade est un processus passif qui est peu utile à l'hôte. Une hypothèse alternative suggère que le comportement des animaux malades correspond à une réponse adaptée, bien organisée par l'animal hôte, et qui est destinée à améliorer la résistance à la maladie et à faciliter la guérison. Si c'est le cas, un animal malade doit montrer un changement de motivation. Son comportement doit se réorganiser vers une voie bénéfique dans les circonstances présentes.

1. Définition de l'état motivationnel

Si les changements comportementaux qui accompagnent une maladie infectieuse sont l'expression d'une stratégie organisée nécessaire à la survie de l'individu, alors les animaux malades devraient être capables de réorganiser leur répertoire comportemental en fonction des contraintes extérieures auxquelles ils sont exposés. Cette flexibilité est caractéristique de ce que les psychologues nomment une motivation. La motivation tient une place importante dans la psychologie, et sa définition subit des changements en permanence, selon les théories comportementales. Sous ce seul terme, un ensemble de notions sont réunies comme les instincts, les conduites, les besoins, les impulsions. Le terme, regroupant cet ensemble de notions, manque de précision et semble difficile à exploiter. En revanche, il y a une définition plus restreinte, mais intéressante de la motivation qui permet de découpler le stimulus (le pathogène) de la réponse (le comportement de maladie). Robert Bolles définit la motivation comme un état central qui organise à la fois la perception et l'action. Ainsi ce découplage stimulus-réponse permet de prédire trois caractéristiques du comportement motivé :

➤ La spécificité

- La hiérarchie
- La flexibilité

2. Spécificité

Les conséquences d'une infection ont de fortes chances d'être plus subtiles et complexes qu'une simple augmentation ou diminution de production d'une catégorie de comportement. Certaines données ont suggéré que c'était le cas.

En plus d'une baisse de la prise des aliments, bien établie chez les animaux malades, des changements qualitatifs dans la consommation des aliments ont été notés chez des rats traités avec des LPS et IL-1 β . Lorsqu'on leur laissait le choix entre des aliments riches en protéines ou en hydrates de carbone, les rats malades augmentaient leur ingestion relative en hydrate de carbone, qui sont des nutriments riches en calories. Ainsi leur choix allait plus vers les hydrates de carbone et moins vers les protéines. La prise préférentielle de carbohydrates correspond tout à fait aux besoins énergétiques de l'individu fébrile qui présente une hyperthermie (par exemple, chez l'homme, une augmentation de la température corporelle de 1°C exige une augmentation de 13% du métabolisme). Ce type de réorganisation correspond à ce que Curt Richter appelait les appétits sélectifs.

Ainsi, la spécificité d'un comportement motivé s'illustre avec ce protocole de sélection alimentaire (avec réorganisation qualitative du comportement alimentaire).

Des arguments similaires ont été avancés suite à l'étude des comportements sexuels. L'administration de LPS ou d'IL-1 interfère avec le comportement sexuel. Cependant, cet effet est plus subtil qu'une simple baisse de production du comportement. Des traitements à base de LPS ou d'IL-1 vont inhiber le comportement sexuel des rates, alors que la motivation sexuelle est moins touchée chez les mâles. Cette différence illustre une spécificité de réorganisation motivationnelle de l'état de maladie en fonction du sexe de l'individu.

Il a été aussi suggéré que le coût en cas de problème de reproduction dû à l'infection du sujet est plus important pour les femelles que pour les mâles.

De plus, si la maladie constitue réellement un état motivationnel, un niveau supplémentaire de complexité devrait en résulter, car les changements comportementaux qui se produisent devraient dépendre des autres états de motivation qui sont présents en même temps.

3. Hiérarchie

Aubert et al (1997) ont étudié le comportement maternel de souris en lactation, après avoir retiré les petits du nid et après avoir détruit le nid. A 22 °C, les mères auxquelles ils avaient administré des LPS à une dose produisant un état de maladie ramenaient les petits relativement normalement mais ne reconstruisaient pas le nid.

Tout se passe comme si l'état inflammatoire inhibait sélectivement la fabrication du nid mais pas le ramassage des jeunes. Or les priorités relatives de ces deux composantes du comportement maternel ne sont pas identiques : à 22°C, le nid ne constitue qu'un élément de confort tandis que le ramassage des jeunes est indispensable à leur survie.

4. Flexibilité

En revanche, toujours avec la même étude mais à la température de 6 °C, les mères ayant reçu des LPS non seulement ramenaient leurs petits, mais ensuite reconstruisaient le nid. Aubert et al (1997) ont suggéré que les individus malades restent capables non seulement de manifester une activité locomotrice (récupérer les petits, construire un nid), mais aussi d'évaluer la situation à laquelle ils sont exposés et d'ajuster une réponse comportementale en adéquation avec les situations.

En résumé, une caractéristique importante d'un état motivationnel est qu'il peut entrer en compétition avec d'autres états de motivation. L'expression normale d'un comportement requiert une intégration hiérarchique des états motivationnels, qui est mise à jour en permanence en fonction des stimuli à traiter. Par exemple, en terme de motivation, la peur entre en compétition avec la maladie et les comportements motivés par la peur prennent l'ascendant sur les comportements motivés par la maladie. Même si le comportement de l'individu malade se caractérise par une baisse générale des activités, l'individu malade reste néanmoins un système ouvert encore capable de répondre aux stimuli environnementaux. Si ces signaux sont évalués comme étant de nouvelles priorités (ex : signaux de petits éparpillés ou signal de nid maternel quand la température est trop basse), l'individu malade interrompt le comportement de maladie pour répondre spécifiquement aux signaux (récupérer les petits ou construire un nid). Une fois que c'est fait, il y a un retour à un comportement de récupération.

Le changement de comportement suite à une infection serait une des réponses adaptatives utilisée par l'animal pendant l'infection pour maintenir l'homéostasie (les agents pathogènes perturbent le milieu intérieur et il y a nécessité de revenir à un état d'équilibre par des réponses adaptées de l'individu).

II. Les effets psychotropes des cytokines : des effets physiologiques ou psychopathologiques ?

A. L'IL-1 et le comportement (7, 8, 9, 27, 44, 49, 50, 59)

On sait maintenant que l'IL-1 est produite et est active dans le cerveau et module les comportements alimentaire et sexuel, l'exploration sociale, l'activité locomotrice et le sommeil.

L'administration centrale et périphérique d'IL-1 β induit tous les comportements centraux de la réaction inflammatoire en phase aiguë, dont la fièvre, une activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et une dépression réactionnelle. De plus, l'IL-1 semble être une cytokine importante dans l'apparition du comportement de maladie, car l'administration d'un antagoniste du récepteur à IL-1 atténue le comportement de maladie induit par les cytokines.

1. L'IL-1 et le comportement alimentaire

L'administration périphérique d'IL-1 β mime les effets anorexiques dus aux LPS des bactéries, et ainsi, on pense que c'est un intervenant important de l'anorexie lors d'infection.

L'implication de l'IL-1 cérébral sur la prise alimentaire a été confirmée par une expérience utilisant des souris déficientes en l'enzyme qui réalise la transformation de la pro IL-1 β inactive en IL-1 β active. Ces souris se sont révélées moins sensibles aux effets du LPS sur la prise alimentaire (anorexie) lorsque le LPS est injecté dans le ventricule latéral du cerveau, bien que les résultats ne sont pas différents avec les témoins lors d'administration intra péritonéale du LPS.

En outre, comme cela a été cité précédemment, des études ont suggéré que lors d'une infection périphérique, l'IL-1 β circulante ou produite localement pourrait agir sur les neurones à neuropeptide Y du noyau arqué de l'hypothalamus. En effet, les neurones contenant le neuropeptide Y dans le noyau arqué expriment le récepteur de type I de l'IL-1.

2. L'IL-1 et le sommeil

Il existe une association entre l'activité de l'IL-1 et l'induction d'ondes lentes du sommeil : il a en effet été montré que l'injection de pyrogène endogène dans les ventricules cérébraux latéraux de lapins accroissait la phase lente du sommeil. Ce phénomène est indépendant de l'activité pyrogène puisqu'un antipyrétique empêche l'élévation de température sans affecter le sommeil.

Des études ont suggéré que l'augmentation du sommeil lent induit par l'IL-1 est en partie liée au système sérotoninergique. En effet, l'IL-1 provoque une augmentation du sommeil lent et active le système sérotoninergique, et des études montrant que le sommeil lent induit par l'IL-1 est

partiellement inhibé lors d'une déplétion en sérotonine dans le cerveau ont suggéré que le système sérotoninergique contribue en partie à cet effet. Afin de déterminer si les modifications de sommeil induites par l'IL-1 sont associées à un sous type de récepteur spécifique de la sérotonine, le 5-HT₂ dont le rôle sur le sommeil a déjà été obtenu chez les humains et les animaux, une expérience a été réalisée, dans laquelle des rats ont été prétraités avec un antagoniste du récepteur 2 de la sérotonine (la ritanserin). Cet antagoniste n'altère pas par lui-même le comportement de veille-sommeil. L'IL-1 administrée en intracérébroventriculaire augmente le sommeil lent, réduit le sommeil paradoxal. Le pré traitement avec l'antagoniste du récepteur de la sérotonine bloque l'augmentation du sommeil lent induit par l'IL-1 pendant une durée d'environ trois, quatre heures qui suivent l'injection, mais n'altère pas les effets de l'IL-1 sur le sommeil paradoxal. Ces données suggèrent que la sérotonine pourrait intervenir sur le sommeil lent en interagissant sur les récepteurs 2 de la sérotonine (récepteur 5-HT₂), et que les effets de l'IL-1 sur le sommeil paradoxal n'impliquent pas les récepteurs 5-HT₂. Ces résultats suggèrent aussi que les interactions entre le système sérotoninergique et l'IL-1 pourraient être importantes dans la régulation du comportement veille sommeil.

3. L'IL-1 et le comportement sexuel

En ce qui concerne le comportement sexuel, il a été démontré que l'administration de LPS ou d'IL-1 supprimait le comportement sexuel chez la femelle mais pas chez le rat mâle. La motivation de la femelle en œstrus a été réduite par l'administration intracérébroventriculaire d'IL-1 β recombinante de rat. De plus une expérience a suggéré que la synthèse de prostaglandines est impliquée dans les effets de l'IL-1 sur le comportement sexuel des femelles. L'administration d'inhibiteurs de cyclo-oxygénase (indométhacin ou ibuprofène) a prévenu totalement la suppression du comportement sexuel femelle induit par l'IL-1. De plus, il se peut que la différence observée dans la sécrétion en prostaglandines et en corticostérone entre mâles et femelles souligne la différence de genre pour les effets de l'IL-1 sur le comportement sexuel. De hauts niveaux de prostaglandines ont été trouvés dans l'hypothalamus de femelles en œstrus suite à l'administration d'IL-1 (en comparaison aux mâles). Et la sécrétion de corticostérone est induite par l'IL-1 chez les mâles, mais pas chez les femelles.

4. L'IL-1 et l'agressivité

Enfin, il semble que le comportement agressif est réduit par l'administration d'IL-1, de manière dose-dépendante.

B. L'IL-6 et le comportement (15, 41)

1. L'IL-6 et le comportement de maladie

L'administration d'IL-6, que ce soit à la périphérie ou dans le SNC reproduit certains symptômes du comportement malade, dont la fièvre, l'anorexie et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Cependant, l'IL-6 ne partage pas toutes les activités de l'IL-1. Par exemple, l'IL-6 n'induit pas de choc septique chez les rats, primates et humains.

En revanche, la co-administration d'IL-6 avec de l'IL-1 potentialise la maladie ; ceci a été interprété comme la suggestion que l'IL-6 est active sur le comportement seulement dans le contexte d'une activation d'IL-1. Pour évaluer plus précisément le rôle de l'IL-6 dans le comportement de maladie, des souris déficientes en IL-6 ont été utilisées. Ainsi, il a été montré que la délétion du gène IL-6 chez des souris atténue la sensibilité aux effets dépressifs du LPS et de l'IL-1 sur l'exploration sociale et la perte de poids. Ces résultats ont suggéré que l'IL-6 administrée aussi bien en périphérie que dans le cerveau participe au développement du comportement malade.

2. L'IL-6 et le sommeil

Des observations ont suggéré le rôle possible de l'IL-6 sur la régulation du sommeil. Par exemple, les concentrations plasmatiques en IL-6 montrent des cycles qui sont en phase avec le comportement de veille-sommeil chez les humains, avec des concentrations plus faibles pendant la journée et plus hautes pendant la nuit. Ces investigations ont suggéré que l'IL-6 pouvait être impliqué dans la modulation du sommeil. Et pourtant plusieurs études ont été réalisées pour déterminer la manière par laquelle l'IL-6 pouvait être impliquée dans la régulation du sommeil ou les mécanismes par lesquels l'IL-6 pouvait altérer le sommeil, et ni l'administration intracérébroventriculaire ni l'administration intra veineuse d'IL-6 recombinante humaine n'ont altéré le sommeil chez des lapins. Cependant, il a été souligné que la différence d'espèces entre l'IL-6 recombinante humaine et l'IL-6 de lapin peut justifier le manque d'effet de l'IL-6 sur le sommeil des lapins. D'ailleurs une étude a montré que l'IL-6 possède des propriétés modulatrices du sommeil. Les résultats de cette étude ont indiqué que l'IL-6 recombinante de rat administrée au niveau central chez des rats à la période sombre du cycle lumière/obscurité altère le sommeil lent. Cependant, l'incapacité d'anticorps anti IL-6 de rats à altérer le sommeil des rats suggère que cette cytokine ne doit pas jouer un rôle majeur dans la régulation du sommeil. Etant donné que l'administration d'IL-6 exogène altère le sommeil lent et que certaines pathologies humaines au

cours desquelles l'IL-6 est élevée sont caractérisées par un sommeil excessif le jour, il se peut que l'IL-6 joue un rôle important en tant que médiateur des réponses comportementales lors de processus pathologiques. Les mécanismes expliquant les effets sont encore à déterminer.

C. Le TNF et le comportement (8, 34, 51, 77)

Les concentrations en TNF dans le cerveau sont augmentées dans de nombreux désordres du système nerveux central : les traumatismes, les ischémies, le sida, les méningites bactériennes. Il se peut que l'expression accrue dérive de la microglie, des astocytes, de lymphocytes T activés ou de monocytes.

Une lésion traumatique de l'hippocampe de souris adultes induit l'expression transitoire de TNF et d'IL-1 α par les neurones et les cellules gliales, et il se peut que cette expression fasse partie d'un système de signal visant à restaurer des conditions physiologiques appropriées suite à une lésion du cerveau. Le TNF- α a été impliqué dans des désordres inflammatoires de démyélinisation et dans des dommages neurocognitifs associés avec une infection virale, comme le HIV-1.

Cependant, des effets neuroprotecteurs de TNF ont aussi été notés.

Le TNF exogène provoque des changements comportementaux et physiologiques. D'abord, il induit le comportement de maladie, augmente le seuil nociceptif et la température corporelle, diminue l'activité motrice, active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et module le métabolisme des monoamines. Il a été noté qu'une sur expression du TNF affecte les capacités d'apprentissage.

1. TNF et anxiété

De plus, des souris transgéniques exprimant de hauts niveaux de TNF dans le cerveau ont présenté des altérations dans les activités locomotrices et les comportements émotionnels. Une autre étude a démontré que les souris avec des délétions du gène TNF montrent une des fonctions cognitives normales (apprentissage spatial, mémoire à court terme), mais développent une réponse émotionnelle augmentée (changements comportementaux de type anxieux) lorsqu'elles sont exposées à des situations stressantes. Des analyses post-mortem du cerveau de ces souris ont révélé une hausse significative du métabolisme de la sérotonine dans le cerveau. Il se peut que le TNF endogène soit impliqué dans la régulation d'émotions comme l'anxiété, peut-être en exerçant une action sur le système sérotoninergiques. Une fonction sérotoninergique a souvent été impliquée dans la physiopathologie de l'anxiété. Aussi, il est possible que les

changements comportementaux reliés à l'anxiété chez les souris avec une délétion du gène TNF puissent être reliés à un métabolisme sérotoninergique augmenté.

2. TNF et sommeil

Le TNF est impliqué dans la régulation du sommeil. L'administration exogène de TNF augmente le sommeil lent chez plusieurs espèces. L'inhibition de l'activité endogène du TNF utilisant des anticorps anti TNF, le récepteur soluble de TNF ou des fragments du récepteur soluble de TNF réduit le sommeil spontané. Les récepteurs à TNF sont présent à la fois sur les neurones et sur les cellules gliales. Il y a deux récepteurs de surface cellulaire au TNF et le récepteur au TNF de 55 kDa est impliqué dans la régulation du sommeil. Pour l'instant, il a été remarqué que les souris déficientes en ce récepteur ont moins de sommeil spontané que les témoins. De plus, le TNF est exprimé dans le cerveau normal avec des variations diurnes.

3. TNF et comportement sexuel

Le TNF est impliqué dans les modifications du comportement sexuel, lors de maladie. La motivation sexuelle des femelles en œstrus a été réduite par l'administration intracérébroventriculaire de TNF recombinante de rat. De plus, la baisse de réceptivité sexuelle induite par l'administration de LPS a été totalement prévenue par l'administration de pentoxifylline, un bloqueur de la synthèse du TNF.

D. Résumé de l'action des trois principales cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) sur les principaux aspects mesurés du comportement de maladie

	Fièvre	Hypophagie	Somnolence
IL-1	+++	+	+
IL-6	+	+	+++
TNF	+	+++	+

Tableau 5 : Résumé de l'action des trois principales cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) sur les principaux aspects mesurés du comportement de maladie

E. L'IFN et le comportement (25, 30, 48, 63)

La thérapie immunitaire utilise des cytokines comme l'IFN pour traiter des cancers des cellules de la lignée sanguine, certaines maladies infectieuses (l'hépatite C chronique), ainsi que des maladies auto-immunes. Un traitement à long terme est nécessaire à l'efficacité de la thérapie par les interférons. Ces traitements peuvent entraîner des effets secondaires qui disparaissent à l'arrêt du traitement. Les effets secondaires suite à l'administration de faibles doses sont de la fatigue, de l'anorexie, des maux de tête, des myalgies, de la somnolence, de la léthargie. L'administration de fortes doses, lors de traitement à l'IFN représente un risque pour l'individu de développement de troubles neurocognitifs comme une incapacité à se concentrer, des maux de tête, des troubles émotionnels, de la photophobie. Ces fortes doses entraînent des effets secondaires allant de difficultés à la concentration, d'hallucinations, de troubles de l'humeur, de delirium à des dysfonctionnements cognitifs, une perte du goût et de l'odorat, des troubles de la mémoire à court terme.

Des études cliniques ont montré que 30 à 45 % des patients recevant de l'IFN ont développé une dépression pendant la durée de la thérapie.

Chez les rats, l'administration d'IFN provoque une baisse de l'activité motrice et de la prise alimentaire suivi par de la somnolence.

F. L'IL-4 et le comportement (14)

L'action anti-inflammatoire de l'IL-4 est bien documentée à la fois *in vitro* et *in vivo*. L'IL-4 atténue l'activation des cellules immunocompétentes, dont les neutrophiles, les monocytes, les macrophages, en limitant la production de cytokines pro-inflammatoires, et elle diminue la production de PGE2 et d'O2-. L'IL-4 joue un rôle important en modulant la sévérité de l'inflammation, comme ça a été démontré en utilisant des souris déficientes en IL-4. Ces souris ont développé une forme sévère d'encéphalomyélite allergique et ont montré une expression accrue de cytokines pro-inflammatoires dans le système nerveux central que les témoins.

En revanche, la potentialisation du comportement de maladie induit par le LPS par l'IL-4 semble ne pas être en accord avec l'activité anti-inflammatoire de l'IL-4. Les mécanismes de potentialisation ne sont pas encore connus. L'IL-4 bloque les effets dépressifs du LPS lorsqu'elle est injectée 12 heures avant le traitement à base d'endotoxines, alors qu'elle potentialise le comportement de maladie lorsqu'elle est administrée en même temps que le LPS. Ces évènements montrent que l'IL-4 peut avoir des effets pro ou anti-inflammatoire selon la séquence des évènements.

G. L'IL-18 et le comportement (70)

Des études ont rapporté un rôle neuromodulateur de l'IL-18, avec l'observation que l'administration intracérébroventriculaire d'IL-18 induit le sommeil chez des rats et des lapins.

H. L'IL-2 et le comportement (2, 58, 60, 78)

L'IL-2 influence l'exploration, la locomotion, la mémoire spatiale. L'administration d'IL-2 dans l'hippocampe augmente l'exploration.

Les observations de taux élevés en IL-2 et en récepteurs solubles de l'IL-2 et dans le liquide cérébro-spinal de patients schizophrènes et la constatation de troubles comportementaux et de déficits cognitifs chez les patients recevant une immunothérapie à base d'IL-2, suggèrent que l'IL-2 induit des manifestations psychiatriques.

Ainsi, l'IL-2 induit des altérations significatives de l'activité dopaminergique mésocorticolimbique *in vitro* et *in vivo*, influence l'exploration et l'activité motrice, et est en relation avec la schizophrénie et les déficits cognitifs, troubles qui sont associés avec des aberrations dans la transmission centrale de la dopamine.

Alors que des études sur les humains ont souligné le rôle de l'IL-2 dans la dépression, peu de travaux se sont portés sur les effets comportementaux et neurochimiques de cette cytokine dans les études animales. Contrairement à l'IL-1 β , l'administration systémique d'IL-2 a peu d'effet sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et ne provoque pas de signes marqués du comportement de maladie ou d'anxiété. Ni l'administration simple, ni l'administration répétée d'IL-2 n'ont influencé les comportements liés à l'anxiété (néophobie).

En revanche, des observations ont montré qu'il est possible que l'IL-2 intervienne sur l'anhédonie. Une manière d'évaluer l'anhédonie est de mesurer la consommation en substance hautement appétante pour déterminer si l'appréciation de la substance a été diminuée. L'administration d'IL-2 pendant une durée de plus de sept jours a réduit la consommation de chocolat au lait, substance au goût très apprécié par les souris. Une administration unique n'a pas influencé cette prise. Cependant, il se peut que ces effets aient été confondus avec le comportement de maladie induit par les cytokines. L'anhédonie est un trait fondamental de la dépression. Aussi il est intéressant d'évaluer les effets de cette cytokine sur les comportements qui peuvent refléter la dépression. D'autres études sont nécessaires pour discerner sous quelles conditions l'IL-2 peut provoquer des comportements de type dépressif. Il reste aussi à établir si les effets de l'IL-2 sont modifiables par des traitements antidépresseurs.

Au contraire des effets très marqués de l'IL-1 β et du TNF, l'administration systémique de l'IL-2 a des effets plus subtils. De plus, il apparaît que plusieurs des effets comportementaux sont évidents seulement après des traitements répétés avec cette cytokine.

I. Réseau de cytokines et comportement (8, 14, 15, 22, 50)

Une importante caractéristique en ce qui concerne les cytokines est qu'elles agissent à la manière d'un réseau, chaque cytokine étant capable d'induire sa propre synthèse et la synthèse d'autres cytokines, en contribuant au même effet biologique ou en s'y opposant. Une cytokine donnée n'agit jamais seule mais agit avec d'autres cytokines qui potentialisent ou s'opposent à ses activités. L'IL-6, par exemple potentialise les effets dépressifs d'IL-1 β . De telles interactions complémentaires entre les cytokines pro-inflammatoires peuvent être mises en évidence plus facilement lorsqu'une cytokine manque du réseau de cytokine (par exemple parce que le gène de cette cytokine ou de son récepteur a subi une délétion). Les souris ayant subi une délétion sur le gène de l'IL-6 sont moins sensibles aux effets comportementaux du LPS et de l'IL-1 β .

En ce qui concerne le comportement sexuel des femelles pendant l'activation immunitaire, des interactions complémentaires ont aussi été notées : les effets du LPS sur la motivation sexuelle sont en partie liés aux effets synergiques du TNF et de l'IL-1. L'administration de pentoxifylline, un inhibiteur de la synthèse de TNF et l'administration d'un antagoniste du récepteur à IL-1, mais pas l'administration de chaque substance isolée s'opposent à la baisse de motivation sexuelle provoquée par le LPS.

Le LPS induit l'expression non seulement de cytokines pro-inflammatoires, mais aussi de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13. Ces cytokines anti-inflammatoires ont la capacité de supprimer la synthèse d'IL-1, de TNF et d'autres cytokines. Peu de choses sont connues en ce qui concerne la capacité de ces cytokines à s'opposer au développement du comportement de maladie. Il a été montré que l'administration centrale d'IL-10 atténue le développement du comportement de maladie chez des rats auxquels on injecte du LPS en périphérie.

J. Régulation de l'expression et de l'action des cytokines dans le cerveau et comportement de maladie (50, 64)

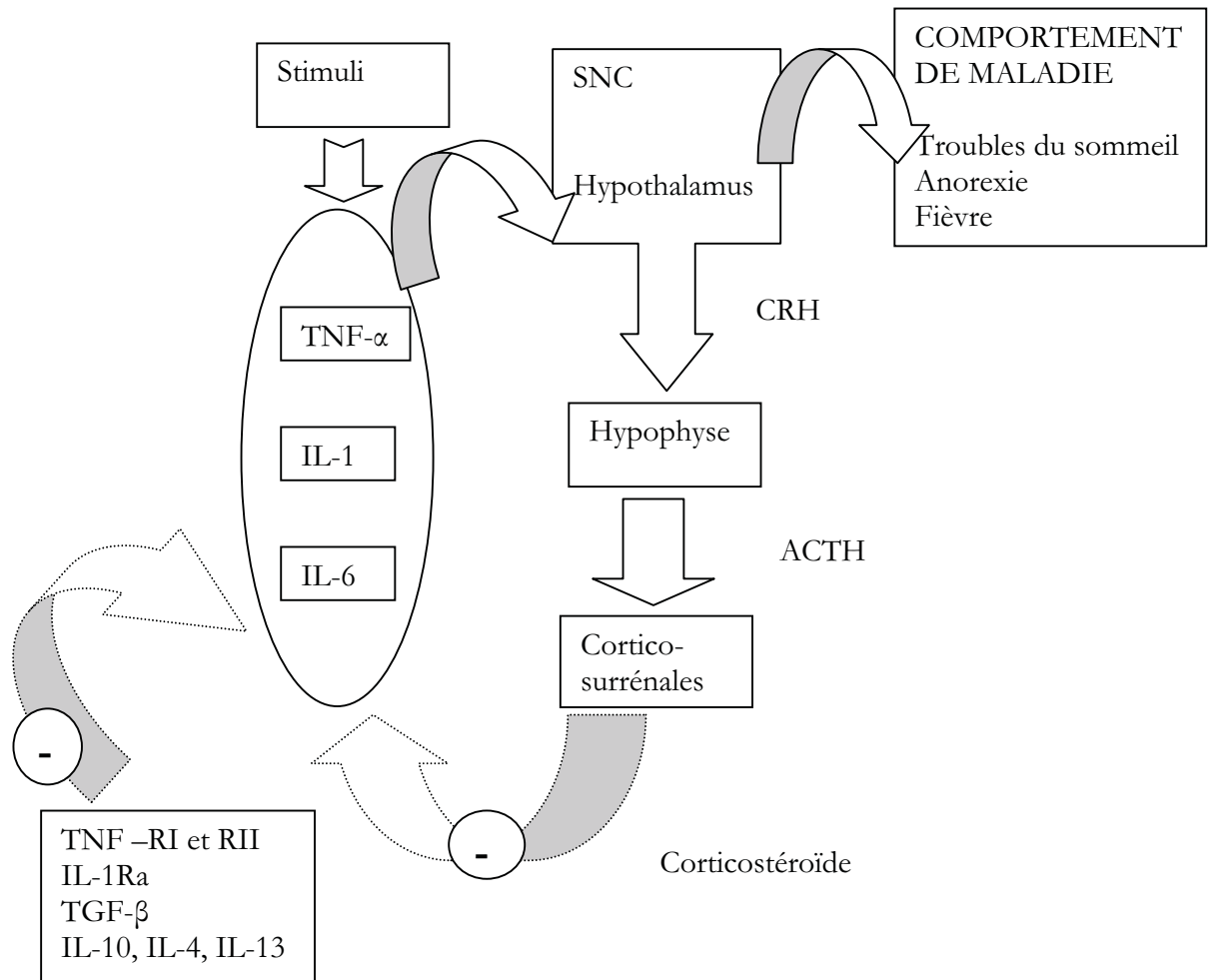


Figure 17 : Les interactions entre cytokines, axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et comportement de maladie (d'après 50).

CRH : corticolibérine ; ACTH : hormone adrénocorticotrope

IL : interleukine ; TNF : facteur de nécrose tumoral ; TGF : transforming growth factor ;

TNF-RI : récepteur du TNF de type I

Le comportement de maladie induit par les cytokines est normalement un phénomène réversible. Cela implique que l'expression et l'action des cytokines dans le cerveau sont hautement régulées.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans cette régulation commencent à être élucidés. Quelques systèmes moléculaires interviennent, dont les prostaglandines, les neuropeptides, les cytokines anti-inflammatoires tels l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, le TGF- β , et les glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes endogènes diminuent l'expression et l'action des cytokines dans le cerveau. Les prostaglandines produites par la microglie et les macrophages du cerveau activés exercent un rétrocontrôle sur ces mêmes cellules pour diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires.

La réaction inflammatoire est aussi régulée négativement par les récepteurs solubles des cytokines exerçant des effets antagonistes (IL-1Ra) ou compétitifs (TNF-RI et TNF-RII).

K. Conclusion (28, 32, 40, 65)

Nous avons vu les différents effets aujourd'hui connus des cytokines sur le comportement. Nous avons vu leur implication dans le comportement de maladie, leur implication suspectée dans certaines maladies psychiatriques (schizophrénie, dépression), leurs conséquences sur l'humeur lors de traitements anticancéreux.

La majorité des recherches sur le syndrome du comportement de maladie se sont limitées aux conséquences comportementales lors d'inflammations aiguës. Beaucoup moins de travaux de recherche se sont intéressés aux modifications comportementales lors de maladies chroniques. Mais certains travaux laissent penser que les cytokines pourraient aussi jouer un rôle dans les modifications comportementales lors de maladies chroniques (lupus érythémateux systémique, encéphalomyélite expérimentale auto-immune, sclérose en plaque).

Actuellement, il semble que les cytokines puissent être impliquées dans des modifications comportementales « adaptatives » et pathologiques. Mais les mécanismes restent aujourd'hui mal connus. La complexité du réseau et les interrelations avec d'autres molécules (en particulier, les neuromédiateurs) rend la tâche particulièrement difficile.

**. PARTIE 4 : De la notion d'adaptation à la notion de bien-être :
réflexion pour un nouveau regard sur les modifications
comportementales de l'animal malade.**

Nous avons vu qu'en médecine vétérinaire, l'étude des troubles du comportement, est intimement liée au concept d'état pathologique. Mais au-delà de la recherche et du discernement de l'état pathologique, n'y a-t-il pas d'autres notions à prendre en compte dans l'approche des modifications comportementales d'origines immunitaire et inflammatoire ?

I. La notion d'adaptation et les modifications comportementales d'origines immunitaires et inflammatoires

A. Du comportement de maladie au comportement pathologique

1. Le comportement de maladie

Les travaux effectués sur le comportement de maladie remettent en cause le caractère débilissant du comportement lors d'un phénomène inflammatoire aigu et ils exposent un nouveau point de vue : le comportement de l'animal malade s'inscrit dans une logique générale de défense de l'organisme.

Ces travaux nous ont semblé particulièrement intéressant dans le cadre de ce travail, car ils nous engagent à réfléchir à la signification que nous pouvons donner à certaines manifestations comportementales lors de processus inflammatoires, et ils nous incitent à nous interroger sur la prise en charge de l'animal malade dans le cadre de l'exercice libéral.

Ces travaux constituent un domaine de recherche relativement récent. La plupart de ces travaux ont pour l'instant abordé les manifestations comportementales lors d'un épisode aigu d'inflammation. Il nous semble important que de tels travaux de recherches soit poursuivis, afin d'aller plus loin dans la compréhension sur le comportement de maladie. Il pourrait également être intéressant de poursuivre de telles recherches lors d'inflammations chroniques et d'évaluer si les caractéristiques comportementales s'approchent de celles constatées lors d'un épisode aigu.

2. Le comportement pathologique défini par P. Pageat (61)

Selon P. Pageat, lors de variations des conditions du milieu, l'organisme réagit par une série de modifications (physiologiques et comportementales) qui lui permettent de retrouver un état d'homéostasie : c'est « l'adaptation-processus » indispensable à la survie de l'espèce. Les éléments comportementaux créés par « l'adaptation-processus » vont s'exprimer sous la forme de séquences comportementales qui débouchent sur un retour à l'état d'équilibre initial. De ce fait,

un critère de définition proposé par P. Pageat pour caractériser un comportement pathologique est « son incapacité à amener le retour à l'état d'équilibre en fin de déroulement ».

Ainsi P. Pageat considère comme pathologique « tout comportement qui, en perdant sa plasticité, a perdu ses fonctions adaptatives ».

C'est à partir de cette définition que des processus pathologiques et des états pathologiques comportementaux ont été caractérisés. Dans la partie 1, nous avons vu que P. Pageat classe les effets des cytokines sur le système nerveux, lors d'inflammation, dans les processus pathologiques organiques. S'il classe ces mécanismes dans les processus pathologiques, en revanche, il ne caractérise pas les modifications comportementales lors d'un état infectieux comme un état pathologique. En fait, il ne discute pas de la signification de ces modifications.

Les études menées sur le comportement de maladie nous amènent à réfléchir à la signification que peuvent avoir les modifications comportementales d'origines immunitaires et inflammatoires, et nous engage à réfléchir à la conception de processus pathologique dans le cadre de l'action des cytokines sur le système nerveux.

Dans le livre « Pathologie du comportement du chien », P. Pageat commence son chapitre sur la psychopathologie générale ainsi :

« L'objet de ce chapitre est de décrire l'ensemble des mécanismes qui concourent à modifier le comportement d'un animal malade pour l'amener à un état pathologique. Dès lors que ce préambule est posé, il devient clair qu'il implique la prise la prise d'un certain nombre de positions théoriques et par conséquent discutables. » « En faisant appel à différents aspects des sciences du comportement, mais aussi à la physiologie et à certaines modélisations, nous avons tenté de construire un système capable d'expliquer la clinique et de faciliter la prévision de son évolution. Il est bien évident qu'une telle démarche est, par essence imparfaite et que ses conclusions seront sans aucun doute remises en question par le progrès des connaissances. Nous pensons que les principales qualités de cette construction théorique sont sa valeur heuristique et l'efficacité de la sémiologie qu'elle a permis de bâtir. »

Les travaux de recherche clinique n'ont sans doute pas les mêmes objectifs que les travaux de recherche expérimentale. Comme P. Pageat l'écrit, son ouvrage « n'a pour objectif que de donner au vétérinaire un cadre théorique, clinique et thérapeutique qui lui permette d'aborder ses patients avec le maximum d'efficacité ».

Il pourrait être intéressant, au cours de futurs travaux, de mettre en rapport les travaux de recherche clinique en pathologie comportementale vétérinaire et de recherche expérimentale

menée sur le comportement de maladie, afin de mieux cerner leurs points communs et leurs divergences et d'aller plus loin dans la compréhension des modifications comportementales d'origines immunitaires et inflammatoires.

B. Adaptation, stress et coping

Pour aller plus loin dans notre réflexion, il nous semble intéressant d'aborder des notions, tels que le stress, et le *coping*, afin de revenir sur les concepts d'état et de comportement pathologique.

1. Définition du stress (37, 73)

Le stress défini est un terme emprunté à la physique. Ce terme désigne la contrainte exercée sur un matériau. Normalement, un matériau est capable de résister à toute une série de contraintes modérées mais, si la contrainte est excessive ou si le matériau est usagé ou déficient, il y a risque de déformation ou de rupture.

En biologie, l'usage du terme de stress date du début du vingtième siècle. C'est à Hans Selye, chercheur canadien, que revient véritablement l'introduction du terme stress dans le langage médical. Il définissait le stress comme une réponse non spécifique du corps à une agression ou plus précisément « une réponse physiologique de l'organisme face à une situation non programmée ».

Selon Selye, le maintien de la constance du milieu intérieur repose sur l'existence de mécanismes correctifs, permettant de gérer l'insuffisance tout comme l'excès. Si les contraintes du milieu environnant sont trop fortes et si les mécanismes correctifs ne peuvent gérer les contraintes, le milieu intérieur risque de perdre sa constance. Pour remédier à cela, l'organisme enclenche ce que Selye a appelé la réaction du stress ou plus exactement **le syndrome général d'adaptation**. Ce syndrome se caractérise par une réponse en trois phases :

- La phase d'alarme : c'est la phase initiale où apparaissent les premières réactions à l'agression.
- La phase de résistance : avec le prolongement dans le temps de la situation déclenchante, la phase de résistance se développe.
- La phase de rupture : le corps est débordé par le stress si celui-ci persiste.

3. Stress normal, stress pathologique (35)

D'après Selye, répondre aux sollicitations externes tout en maintenant une relative stabilité du milieu intérieur demande à l'organisme des ajustements permanents. Le stress est décrit comme

un syndrome général non spécifique avec une phase d'alarme, puis de résistance. Une troisième phase peut apparaître, celle de l'épuisement, lorsque la réponse à la demande ne peut plus être honorée.

Le stress physiologique est nécessaire aux rythmes biologiques, « à la fixité du milieu intérieur » selon Claude Bernard, à « l'homéostasie » selon Canon. Tous les rythmes biologiques, aminergiques, métaboliques, endocriniens, cellulaires, veille-sommeil sont modulés par les afférences extérieures. En revanche, une stimulation excessive, par son **intensité, sa durée ou sa répétition** est dangereuse et peut, si elle dépasse les capacités d'adaptation du sujet, laisser un **état pathologique irréversible**, voire provoquer la mort.

Dans le syndrome de stress défini par Selye, on déduit aisément que la pathogénicité du stress ne réside pas dans la nature de l'agent, mais dans sa durée. Dans cette conception, il s'établit un continuum entre la résistance, du domaine de la physiologie et l'épuisement et la rupture, du domaine de la pathologie.

4. *Stress cognitif, stress non cognitif (37, 73)*

Le terme de stress recouvre aujourd'hui un processus complexe impliquant différents systèmes en interaction. On distingue le « stress cognitif », c'est-à-dire reconnu directement par le système nerveux central (blessures physiques, émotions) du « stress non cognitif », c'est-à-dire perçu de façon secondaire (infection et inflammation).

En fait, le terme cognitif suppose le traitement des perceptions par différents systèmes de mémoire, traitement qui lui-même dépend du contexte émotionnel et donc du stress. Par ailleurs, des stress « non cognitifs » auront un retentissement sur le système nerveux qui pourra s'exprimer sous une forme psychique. Une différenciation stricte a donc un caractère un peu illusoire.

5. *La théorie du coping (23)*

A la différence de la théorie du stress, qui a un profond ancrage biologique, la théorie du *coping* a été formulée par des psychologues davantage concernés par la manière dont l'individu fonctionne que par sa structure. En anglais, « *to cope with* » veut dire faire face à de manière active. Selon la théorie du *coping* formulée par Lazarus et Folkman dans les années 50, l'individu ne subit pas passivement les contraintes du milieu environnant. Il est actif et face à la contrainte, il forme une perception et une représentation mentale de la situation. Ceci va l'amener à mettre en place des stratégies d'ajustement.

A la différence de la théorie de Selye qui établit une relation linéaire entre l'événement et la réaction, la théorie du *coping* introduit un certain degré de liberté qui va assurer un découplage, en quelque sorte, entre l'événement et la réaction. C'est donc dire que l'adaptation n'est pas réductible aux seules modalités physiologiques et comportementales ; elle est fonction de ce que permet l'appareil mental.

Ainsi, cette théorie tend à montrer, que ce qui est déterminant, ce n'est pas le stress réel, mais c'est le stress perçu par le sujet. Elle introduit donc une grande part de subjectivité.

Nous allons voir dans le chapitre suivant que cette subjectivité intervient également dans la dégradation du bien-être animal.

Les travaux de recherches menées sur le comportement de maladie sont tout à fait dans la lignée de la théorie sur le *coping*.

En revanche, il est difficile de savoir si la théorie du *coping* a influencé l'approche des modifications du comportement d'origines immunitaire et inflammatoire chez les carnivores domestiques, car ces modifications et leur signification ont été peu abordées à ce jour. Il nous semble que ces modifications, chez les carnivores domestiques, ont essentiellement été abordés sous l'angle de la neurophysiologie, dans le cadre de la description des mécanismes neuro-immunologiques et de leur action sur le système nerveux et le comportement.

II. La douleur, la souffrance, le bien-être et les modifications comportementales d'origines immunitaires et inflammatoires

Les préoccupations de lutte contre la douleur et de bien-être sont bien réelles et les propriétaires sont aujourd'hui très vigilants au « bien-être » de leur animal. Il nous semble donc important de nous pencher sur ces aspects dans le cadre des modifications comportementales d'origines inflammatoires.

Nous avons vu que les cytokines ne sont pas les seules molécules mises en causes dans les modifications comportementales d'origines immunitaires et inflammatoires. Nous avons constaté entre autre, l'influence de médiateurs inflammatoires dans les phénomènes douloureux, processus pouvant être à l'origine de modifications comportementales.

Nous allons essayer, au cours de ce paragraphe de faire le point sur les relations entre bien-être, souffrance, douleur et modifications comportementales d'origines immunitaires et inflammatoires.

A. Adaptation et bien-être (23)

R. Dantzer explique les rapports entre bien être et adaptation, tels qu'ils sont abordés actuellement dans les travaux de recherche sur le bien-être des animaux d'élevage dans le livre « les animaux d'élevage ont-ils droit au bien-être » :

« Le milieu dans lequel l'animal est placé sollicite ses capacités d'adaptation de façon plus ou moins intense en fonction des contraintes du milieu sur le fonctionnement normal de l'animal. Ce n'est pas parce que l'animal doit s'adapter à un milieu contraignant qu'il va souffrir. L'animal ne souffre que s'il n'arrive pas à s'adapter, c'est-à-dire s'il ne peut pas mettre en place les éléments réactionnels dont il dispose, sous la forme de modifications comportementales, et d'ajustements physiologiques pour faire face à la situation, ou si le coût de cette adaptation est tel que son état de santé physique s'en trouve compromis. »

En ce qui concerne les recherches sur le bien-être des animaux d'élevage, F. Burgat constate une substitution de la question de l'adaptation à celle du bien-être. Elle soulève la question : « Pourquoi et comment les chercheurs en sont-ils arrivés à reléguer la question du bien-être à celle de l'adaptation ? » « Le bien-être n'est surtout pas un sujet de recherche. Par contre, l'adaptation en est un. » ou encore « Le bien-être c'est plutôt en terme d'adaptation qu'il faut le penser. »

Si ces questions ont été soulevées à propos des animaux d'élevage, il nous semble pertinent de les poser en ce qui concerne la pathologie du comportement du chien et les recherches effectuées sur le comportement de maladie. Les travaux réalisés abordent la question de l'adaptation des animaux. Qu'en est-il du bien-être lors de modifications comportementales ?

Car l'adaptation apparente ne peut-elle pas masquer une souffrance persistante, un conflit profond et s'appuyer sur des équilibres biologiques très instables ?

Pour tenter de répondre à ces questions, il nous faut d'abord essayer de définir les termes de bien-être, de souffrance, de douleur.

B. Définition du bien-être, de la souffrance et de la douleur (23,66)

1. Définition du bien-être

Il existe de nombreuses définitions à la notion de bien-être.

D'une manière générale, on entend par bien-être un état physique et mental d'harmonie avec l'environnement. Cependant, la dimension esthétique de cette notion d'harmonie est peu compatible avec une démarche scientifique objective.

En fait, la grande diversité des points de vue peut s'ordonner en trois grandes catégories. La première met l'accent sur l'état de santé, la seconde fait jouer un rôle important aux capacités d'adaptation et la troisième prend en compte le monde subjectif de l'animal.

Ainsi, certains auteurs mettent l'accent sur l'absence de souffrance. Pour eux, le bien-être est un état de bonne santé physique et mentale, caractérisé par l'absence de maladie, de stress, de douleur et d'inconfort. (*Dawkins, 1983*)

D'autres insistent sur les capacités d'adaptation des animaux. Ainsi, selon *Broom (1988)* :

« Le bien-être fait référence à l'état d'un individu faisant face à son environnement, c'est-à-dire pouvant s'y adapter ».

Enfin, la notion de bien-être renvoie directement à la perception que l'individu a de la situation. Si les animaux sont des êtres sensibles, ils sont capables de percevoir et de se représenter leur environnement.

1. Définition de la souffrance

Pas plus que pour la notion de bien-être, il n'y a d'unanimité sur la façon de définir et reconnaître la souffrance. L'état de souffrance s'oppose à l'état de bien-être.

La difficulté majeure dans l'étude du bien-être et de la souffrance est de décider à partir de quand, en terme d'intensité ou de durée, un état émotionnel désagréable est source de souffrance.

2. Définition de la douleur

L'IASP (International Association for the Study of Pain) définit la douleur comme : « une expérience sensorielle et/ou une émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices conduisant à une **modification du comportement spécifique de l'individu**».

C. Critères utilisables par les chercheurs pour apprécier le bien-être (23)

Il est très difficile de se prononcer sur le bien-être à partir d'un seul indicateur, que ce soit un comportement, une concentration plasmatique d'hormone, un critère de performance zootechnique. Les limitations des indicateurs comportementaux et physiologiques considérés indépendamment font que les spécialistes savent depuis longtemps qu'il est nécessaire d'utiliser une combinaison de ces deux types d'indicateurs pour apprécier la façon dont un individu

s'adapte au milieu dans lequel il est placé. Tout cela explique pourquoi il est nécessaire d'adopter une approche reposant sur toute une gamme de critères, même si le problème de la hiérarchisation de ces critères les uns par rapport aux autres est loin d'être résolue.

D. Critères utilisables par les cliniciens pour apprécier la souffrance et la douleur

1. Critères utilisables par les cliniciens face à la douleur (24, 29, 39, 74, 75, 76)

A la question « l'animal souffre-t-il ? » la réponse peut être plus complexe que prévue. L'animal ne peut exprimer verbalement cette douleur. La douleur, qu'elle soit humaine ou animale, apparaît comme un processus physiopathologique complexe. Physiologiquement, la douleur reste un moyen essentiel de protection de l'organisme, mais si elle dure ou si elle est très intense, la souffrance est à l'origine de nombreuses réactions végétatives délétères qui justifient la mise en place d'un traitement adapté. Il faut bien entendu souligner qu'en plus de la souffrance, la douleur a des répercussions cliniques (cardiovasculaires, respiratoires, infectieuses, gastro-intestinales et métaboliques) qui peuvent affecter considérablement les perspectives de récupération d'un animal confronté à un processus algique.

a.L'animal souffre-t-il ?

Il n'est pas toujours aisé de répondre à cette question. Pour plus de facilité, des grilles d'évaluation de la douleur sont mises à la disposition des vétérinaires.

Pour un traitement efficace de la douleur, il est primordial de pouvoir la reconnaître et l'évaluer. C'est une tâche difficile, complexe et souvent très subjective. En ce qui concerne l'animal, il incombe à une personne extérieure de reconnaître et d'évaluer les signes de la douleur. Les échelles multiparamétriques tentent de diminuer l'aspect subjectif et de renforcer le volet objectif dans l'évaluation de la douleur. Ces échelles reprennent un certain nombre de paramètres (données physiologiques, réponse à la palpation, activité, état psychique, postures, vocalisations...) auxquels on attribue des points en fonction de leur présence, de leur absence, de leur nature. Le total des points permet d'attribuer un « score » à la douleur et donc de la quantifier en quelque sorte. **L'étude du comportement général** de l'animal ne doit pas être oubliée dans la sémiologie de la douleur, car les signes comportementaux paraissent relativement faciles à aborder et présentent un **réel intérêt**.

Ces grilles ne sont pas parfaites ; elles n'en sont pas moins indispensables, car elles constituent le seul moyen de savoir si l'animal souffre.

b. Evaluation de la douleur chez le chien

Les manifestations comportementales sont des éléments importants à prendre en compte, chez le chien dans l'évaluation de la douleur (tableau 6). Les manifestations comportementales répertoriées au cours d'affections douloureuses sont :

- Dépression : mélancolie, refus de jeu, indifférence, absence de fête au maître.
- Agressivité : indocilité, agressivité spontanée ou provoquée, instabilité caractérielle.
- Dysorexie : appétit capricieux, jusqu'à l'anorexie.
- Insomnies.
- « Dégout de vivre », « laisser aller » pouvant aller jusqu'à la mort, lors de douleur chronique.

Bien entendu, ces signes pris de manière isolés ne peuvent pas conduire à la conclusion de phénomène douloureux, mais ils doivent éveiller l'attention sur un phénomène algique possible. Ils doivent être associés à d'autres signaux (modification de l'habitus, faciès douloureux, vocalises, mimiques posturales et gestuelles, manifestations cardiorespiratoires et sécrétoires).

L'échelle multiparamétrique tient compte de nombreux paramètres physiologiques, chimiques et comportementaux avec une pondération de 0 à 3 pour chaque critère. Si la réalisation de ces scores d'évaluation de la douleur paraît un peu longue et fastidieuse, leur intérêt est grand dans le choix thérapeutique, et dans le suivi antalgique de l'animal qui souffre.

c. Evaluation de la douleur chez le chat (74)

Les chats présentent quelques différences de comportement avec le chien, face à la douleur. (tableau 7)

L'étude du comportement des chats qui ressentent la douleur montre qu'ils restent, en général, calmes et ne bougent pas d'une position sternale, mais ils peuvent occasionnellement cracher en cas de douleur légère à modérée et s'agiteront, cracheront, crieront et deviendront violents si la douleur est intense. Lorsqu'on observe le chat avec attention, en particulier son propriétaire qui connaît bien son comportement normal, des signes subtils, tels que la nervosité, une posture modifiée, peuvent devenir apparents.

Particulièrement chez le chat, on cherchera à évaluer l'apparence, le confort, l'appétit, l'attitude et la vocalisation. Il faut aussi retenir que les chats peuvent continuer à ronronner quel que soit le degré de la douleur, en fait même jusqu'à la mort. La réaction aux soins peut également être

modifiée par la douleur et devenir un critère de jugements extrêmement utile chez le chat par l'étude du comportement interactif et des réponses à la palpation : manipulation de la zone douloureuse.

2. Critères utilisables par le clinicien face à la souffrance psychique (66)

En dehors de certaines manifestations de troubles comportementaux tels que des états de dépression chronique, d'anxiété permanente, qui peuvent être considérés comme des signes incontournables de la souffrance psychologique des carnivores domestiques (dans le sens où ils sont considérés comme de véritables maladies), l'ensemble des informations actuelles ne résout pas du tout la question du calibrage du comportement en terme de niveau de bien-être ou souffrance.

Dans cette dernière partie, nous avons évoqué l'intérêt que pourrait présenter une mise en commun des différents travaux de recherche menés sur les modifications comportementales d'origines immunitaire et inflammatoire sur les animaux. Cela pourrait peut-être permettre d'aller plus loin dans la compréhension de ces modifications comportementales.

Nous avons vu aussi que le concept d'adaptation est au centre de notre réflexion. C'est sans doute en allant toujours plus loin dans la compréhension de ce concept et dans les mécanismes qui le sous-tendent que les vétérinaires pourront apporter des réponses éclairées lorsqu'ils seront face à des modifications comportementales d'origines immunitaires ou inflammatoires.

Comportement	Expression en fonction de l'intensité de la douleur
<u>Apparence</u> Expression faciale, yeux, propreté.	0 Normale. 1 Changements légers (paupières mi-closes, oreilles basses) 2 Changements modérés (regard vague) 3 Changements importants (mydriase, grimace)
<u>Confort</u> Sommeil, agitation, prostration, nervosité. Le sommeil est un bon indicateur du confort de l'animal	0 Position normale et confortable ; dort. 1 Légère agitation, change parfois de position. 2 Très agité, posture anormale ; ne dort pas. 3 Prostration ; hyperesthésie, tremblements ; mutilation de la zone algique.
<u>Attitude</u> Posture, démarche, activité.	0 Déplacements et activités normaux. 1 Légère déviation des attitudes normales. 2 Déplacements difficiles, activités très réduites. 3 Ne vaque à aucune occupation habituelle ; urine et défèque sur place ; prostration ou réactions agressives et violentes.
<u>Vocalisation</u> Les chiens de races naines et les husky ont la réputation de fortement extérioriser la douleur, à l'inverse des terriers : attention dans les deux sens à ne pas sous-estimer leur degré d'expression.	0 Attire l'attention lors d'interaction sociale. 1 Gémissements spontanés, stress évident. 2 Vocalises ; gémissements de tonalité et durée anormales ; peut grogner. 3 Vocalise et grogne souvent ; ton de voix anxieux.
<u>Appétit</u>	0 Mange normalement. 1 Mange si encouragé. 2 Mange très peu ; prend quelques bouchées. 3 Refuse totalement de s'alimenter.
Réactions aux soins	Expression en fonction de l'intensité de la douleur
<u>Comportement interactif</u>	0 Interaction normale. 1 Semble anormalement timide. 2 Ne réagit pas beaucoup ; peut devenir agressif 3 Aucune interaction ; reste fixe, sans bouger ; peut devenir extrêmement violent.
<u>Réponse à la palpation/manipulation de la zone douloureuse</u>	0 Aucune réaction à la palpation. 1 Peu de réaction à la palpation. 2 Résiste à la palpation ; cherche à protéger la zone douloureuse. 3 Difficile de toucher l'animal ; réagit violemment à la palpation de la région affectée.
Indicateurs physiologiques	Expression en fonction de l'intensité de la douleur
<u>Fréquence cardiaque</u> Chien : 60-120 batt/min Chien races naines : 70-180 batt/min A interpréter selon excitation/anxiété	0 Augmentation inférieure à 10 % de la valeur usuelle. 1 11 % à 30 % d'augmentation. 2 31 % à 50 % d'augmentation. 3 plus de 50 % d'augmentation.
<u>Respiration / fréquence</u> Chien : 10-40 resp/min La présence d'une respiration discordante est un bon signe de douleur.	0 Normale : 0 à 15 % d'augmentation. 1 Amplitude augmentée : 16 à 29 % d'augmentation. 2 Amplitude augmentée, assistance abdominale : 16 à 29 % d'augmentation. 3 Amplitude augmentée, assistance abdominale : marquée supérieure à 30 % d'augmentation.

Tableau 6 : Grille d'évaluation de la douleur chez le chien utilisée en clinique à l'école nationale vétérinaire de Toulouse (d'après 75, 76).

Comportement	Expression en fonction de l'intensité de la douleur
<u>Apparence</u> Expression faciale, yeux, propreté, etc. La douleur et le stress peuvent modifier l'activité importante de toilette des chats.	0 Normale. 1 Changements légers. 2 Changements modérés ; regard vague, aspect ébouriffé, toilette insuffisante. 3 Changements importants ; mydriase, « grimace », malpropreté évidente.
<u>Confort</u> Sommeil, agitation, prostration, nervosité, etc. Le sommeil est un bon indicateur du confort de l'animal.	0 Position normale et confortable ; dort. 1 Légère agitation, change parfois de position. 2 Très agité, posture anormale ; ne dort pas. 3 Prostration ; hyperesthésie, tremblements ; mutilation de la zone algique.
<u>Attitude</u> Posture, démarche, activité, etc. Une observation attentive permet de mettre en évidence des changements subtils.	0 Déplacements et activités normaux. 1 Légère déviation des attitudes normales. 2 Déplacements difficiles, activités très réduites. 3 Ne vaque à aucune occupation habituelle ; urine et défèque sur place ; prostration ou réactions agressives et violentes.
<u>Vocalisation</u> Un chat peut ronronner lors de douleur extrême, voire même jusqu'à la mort : c'est donc un pauvre indicateur de confort.	0 Miaule et ronronne lors d'interaction sociale. 1 Miaulements spontanés, stress évident. 2 Vocalise ; miaulements de tonalité et durée anormales ; peut grogner. 3 Vocalise et grogne souvent ; ton de voix anxieux.
<u>Appétit</u> Certains chats peuvent refuser de manger lorsqu'ils sont hospitalisés ; il convient de faire la part des facteurs stress et douleur.	0 Mange normalement. 1 Mange si encouragé, surtout une nourriture favorite. 2 Mange très peu ; prend quelques bouchées. 3 Refuse totalement de s'alimenter.
Réactions aux soins	Expression en fonction de l'intensité de la douleur
<u>Comportement interactif</u>	0 Interaction normale. 1 Semble anormalement timide. 2 Ne réagit pas beaucoup ; peut devenir agressif 3 Aucune interaction ; reste fixe, sans bouger ; peut devenir extrêmement violent.
<u>Réponse à la palpation/manipulation de la zone douloureuse</u>	0 Aucune réaction à la palpation. 1 Peu de réaction à la palpation. 2 Résiste à la palpation ; cherche à protéger la zone douloureuse ; peut mordre ou griffer. 3 Difficile de toucher l'animal ; réagit violemment à la palpation de la région affectée.
Indicateurs physiologiques	Expression en fonction de l'intensité de la douleur
<u>Fréquence cardiaque</u> Chat : 110-200 batts/min A interpréter selon excitation/anxiété	0 Augmentation inférieure à 10 % de la valeur usuelle. 1 11 % à 30 % d'augmentation. 2 31 % à 50 % d'augmentation. 3 plus de 50 % d'augmentation.
<u>Respiration / fréquence</u> Chat : 15-35 resp/min	0 Normale : 0 à 15 % d'augmentation. 1 Amplitude augmentée : 16 à 29 % d'augmentation. 2 Amplitude augmentée, assistance abdominale : 16 à 29 % d'augmentation. 3 Amplitude augmentée, assistance abdominale : marquée supérieure à 30 % d'augmentation.

Tableau 7 : Résumé du score d'évaluation de la douleur chez le chat utilisé en clinique à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (adapté d'après Heller and Gaynord, Pibarot et coll, Brearley) (d'après 74).

. CONCLUSION

Les modifications comportementales d'origines immunitaire et inflammatoire font intervenir trois grands systèmes : le système immunitaire, le système nerveux et le système endocrinien. Ces trois grands systèmes ont longtemps semblé n'avoir rien en commun, si ce n'est d'hypothétiques influences entre le stress, l'immunité et le mental. L'identification des constituants moléculaires intervenant dans chacun des systèmes puis la découverte d'un partage relatif de ces molécules par les trois systèmes ont permis de nourrir une approche plus rationnelle de ces influences mystérieuses.

Il est aujourd'hui clair que le cerveau reconnaît l'information en provenance du système immunitaire. Le système immunitaire peut être considéré comme un système sensitif, répondant à des stimuli, qui signale son activation au système nerveux central et qui permet une modification de l'activité du système nerveux et l'induction des modifications globales comportementales.

Cependant, les maladies immunitaires et inflammatoires montrent que le système immunitaire peut aussi être impliqué dans le développement d'états pathologiques et d'états de souffrance comportementaux.

Ce n'est qu'en comprenant mieux les nombreuses variables moléculaires et environnementales qui régulent les interactions entre les systèmes nerveux, endocriniens et immunitaires que le vétérinaire pourra apporter des réponses judicieuses lorsqu'il se trouvera confronté à un animal manifestant des modifications comportementales d'origines immunitaire ou inflammatoire.

. BIBLIOGRAPHIE

1. ALLARD, C.
Affections somatiques et troubles du comportement chez les carnivores domestiques : aide au diagnostic différentiel entre les troubles comportementaux d'origine psychogène et organique.
Th : Med.vet. : Lyon : 2002-LYON 1, 174.
2. ANISMAN, H., KOKKINIDIS, L., MERALI, Z.
Further evidence for the depressive effects of cytokines : anhedonia and neurochemical changes.
Brain, behavior, and Immunity, October 2002, **16**, 544-556.
3. ARAUJO, W.
La nociception : le cheminement de l'information douloureuse.
Le point vétérinaire, 2002, **33**, 33.
4. ARPAILLANGE, C.
Entre comportement et neurologie.
Mémoire pour l'obtention du diplôme vétérinaire comportementaliste des écoles vétérinaires françaises. : Alfort : 1999.
5. AUBERT, A.
Sickness behavior in animals : a motivational perspective.
Neuroscience and Behavioral Reviews, 1999, **23**, 1029-1036.
6. AUBERT, A., GOODALL, G., DANTZER, R., and al.
Differential Effects of Lipopolysaccharide on Pup Retrieving and Nest Building in lactating Mice.
Brain, behavior, and Immunity, 1997, **11**, 107-118.
7. AVITSUR, R., WEIDENFELD, J., YIRMIYA, R.
Cytokines inhibit sexual behavior in female rats : II. Prostaglandins mediate the suppressive effects of interleukine-1 β .
Brain, behavior, and Immunity, March 1999, **13**, 33-45.
8. AVITSUR, R., YIRMIYA, R.
Cytokines inhibit sexual behavior in female rats : I. Synergistic effects of tumor necrosis factor α and interleukin-1.
Brain, behavior, and Immunity, March 1999, **13**, 14-32.

9. AVITSUR, R., YIRMIYA, R.
The immunobiology of sexual behavior. Gender differences in the suppression of sexual activity during illness.
Pharmacology Biochemistry and behavior, December 1999, **64**, 787-796.
10. BACH, J.C., CHATENOU, L.
Immunologie. 4^{ème} édition. Paris : Médecines-sciences Flammarion, 2002. 369 p.
11. BAGAINI, F.
Connaître les interférons et leur mode d'action.
Le point vétérinaire, Juillet-Août 2002, **227**, 28-32.
12. BARAK, O., GOSHEN, I., BEN-HUR, T., and al.
Involvement of brain cytokines in the neurobehavioral disturbances induced by HIV-1 glycoprotein 120.
Brain Research, April 2002, **933**, 98-108.
13. BESEDOVSKY, H.O, DEL REY, A.
Immune-Neuro-Endocrine Interactions : Facts and Hypotheses.
Endocrine Reviews, 1996, **17**, 64-102.
14. BLUTHE, R.M., LESTAGE, J., REES, G., and al.
Dual Effects of Central Injection of Recombinant Rat Interleukin-4 on Lipopolysaccharide-Induced Sickness Behavior in Rats.
Neuropsychopharmacology, January 2002, **26**, 86-93.
15. BLUTHE, R.M., MICHAUD, B., POLI, V., DANTZER, R.
Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior. A study with IL-6 deficient mice.
Physiology and Behavior, August-September 2000, **70**, 367-373.
16. BONNAFOUS, L.
Hypothyroïdie et troubles du comportement chez le chien
Th : Med.vet. : Alfort : 2000, 60.
17. BONNAFOUS, L.
Hypothyroïdie et troubles du comportement chez le chien
Mémoire pour l'obtention du diplôme vétérinaire comportementaliste des écoles vétérinaires françaises. : Alfort : 1999. 120 p.

18. BOULLIER, S.
Cours d'immunologie 1^{ère} année. ENVT Toulouse 1997.
19. BOURDIN, M.
Endocrinologie et trouble du comportement.
Le point vétérinaire, 2000, **31** (Endocrinologie), 625-632.
20. BRAUND, K.G. Inflammatory Diseases of the Central Nervous System : Ithaca, New York, USA, 6 February 2003. Available from World Wide Web :
<<http://www.ivis.org>>
21. BRAUND, K.G. Neurological Syndromes : Ithaca, New York, USA, 7 February 2003.
Available from World Wide Web :
<<http://www.ivis.org>>
22. BREBNER, K., HAYLEY, S., ZACHARKO, R., and al.
Synergistic Effects of Interleukin-1 β , Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor- α
Central Monoamine, Corticosterone, and Behavioral Variations.
Neuropsychopharmacology, June 2000, **22**, 566-580.
23. BURGAT, F., DANTZER, R.
Les animaux d'élevage ont-ils droit au bien-être ? 1^{ère} édition. Paris : INRA, 2001. 191 p.
24. CADORE, J.L.
Comment reconnaître la douleur ?
Le point vétérinaire, 1993, **24**, 149, 587-592
25. CAPURON, C., GUMNICK, J.F., MUSSELMAN, D.L., and al.
Neurobehavioral Effects of Interferon- in Cancer Patients. Phenomenology and Paroxetine
Responsiveness of Symptom Dimensions.
Neuropsychopharmacology, May 2002, **26**, 643-652.
26. CASTEX, F.
Définitions et aspects de l'immunité
In: THURIN, J.M., BAUMANN, N.
Stress, pathologies et immunité.
1^{ère} édition. Paris : Flammarion, 2003, 45-52

27. CAVAILLON, J.M.
Les cytokines. 2^{ème} édition. Paris : Masson, 1996, 589 p.
28. CONNOR, T.J., LEONARD, B.E.
Depression, stress and immunological activation : the role of cytokines in depressive disorders.
Life sciences, January 1998, **62**, 583-606.
29. COPPENS, P.
Gestion de la douleur (I).
L'action vétérinaire, 2001, **1569**, 18-20.
30. DAFNY, N.
Is interferon- α a neuromodulator ?
Brain Research Reviews, March 1998, **26**, 1-15.
31. DANTZER, R., KONSMAN, J.P., BLUTHE, R.M. and al.
Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain : parallel or convergent ?
Autonomic Neuroscience, December 2000, **45**, 60-65
32. DANTZER, R., WOLLMAN, E.
Interrelations entre le système nerveux et le système immunitaire.
In : THURIN, J.M., BAUMANN, N.
Stress, pathologies et immunité.
1^{er} édition. Paris : Flammarion, 2003, 63-71.
33. DELVERDIER, M. BRET, L. RAYMOND, I. and al.
La réaction inflammatoire : II. Dynamique et signification biologique
Pratique médicale et chirurgicale des animaux de compagnie, 1993, **28**, 589-603.
34. FIORE, M., ANGELUCCI, F., ALLEVA, E., and al.
Learning performances, brain NGF distribution and NPY levels in transgenic mice expressing TNF-alpha.
Behavioural Brain Research, July 2000, **112**, 165-175.

35. GALLARDA, T.
Stress, dépression et troubles cognitifs.
In: THURIN, J.M., BAUMANN, N.
Stress, pathologies et immunité.
1^{er} édition. Paris : Flammarion, 2003, 125-133.
36. GOGNY, M.
Douleur et traitement de la douleur.
Le point vétérinaire, 1993, **24**,149, 577-586.
37. HAOUR, F., CRUMEYROLLE-ARIAS, M.
L'axe neuro-endocrinien du stress : interface entre systèmes nerveux et immunitaire.
In: THURIN, J.M., BAUMANN, N.
Stress, pathologies et immunité.
1^{er} édition. Paris : Flammarion, 2003, 25-33.
38. HART B.L.
Biological Basis of the Behavior of Sick Animals.
Neuroscience and Behavioral Reviews, 1988, **12**, 123-137.
39. HEERIBOUT, B.
La douleur : données actuelles. Réalisation et analyse d'une enquête sur les pratiques et les besoins auprès des praticiens du Grand Ouest.
Th : Méd. Vét. : Nantes : 2002. 266p.
40. HOFFMAN, S.A., SHUCARD, D.W., HARBECK, R.J.
The immune system can affect learning : chronic immune complex disease in a rat model.
Journal of Neuroimmunology, June 1998, **86**, 163-170.
41. HOGAN, D., MORROW, J.D., SMITH, E.M., and al.
Interleukin-6 alters sleep of rats.
Journal of Neuroimmunology, April 2003, **137**, 59-66.
42. HOGONNARD, M., LEBLOND, A., CADORE, J.L., and al
Evaluation et traitement de la douleur des carnivores domestiques. La douleur : résultats d'une enquête en clientèle.
Le point vétérinaire, 2001, **32**, 214, 48-51.

43. HOMBERG, J.C.
Immunologie médicale. 1^{re} édition. Paris : Editions ESTEM, 2001.289 p.
44. IMERI, L., MANCIA, M., OPP, M.R.
Blockade of 5-hydroxytryptamine (serotonin)-2 receptors alters interleukin-1 changes in rat sleep.
Neuroscience, May 1999, **92**, 745-749.
45. JACQUE, C.
Supports moléculaires des effets du stress. Système neuro-immunitaire.
In: THURIN, J.M., BAUMANN, N.
Stress, pathologies et immunité.
1^{ère} édition. Paris : Flammarion, 2003, 53-61.
46. JOHNSON, R.W.
The concept of sickness behavior : a brief chronological account of four key discoveries.
Veterinary Immunology and Immunopathology, September 2002, **87**, 443-450.
47. KECK, G.
Les anti-inflammatoires dans le traitement de la douleur.
Le point vétérinaire, 1993, **24**, 149, 595-600.
48. KELLEY, K.W., BLUTHE, R.M., DANTZER, R., and al.
Cytokine-induced sickness behavior.
Brain, behavior, and Immunity, February 2003, **17**, 112-118.
49. KONSMAN, J.P., DANTZER, R.
How the immune and nervous systems interact during disease-associated anorexia ?
Nutrition, July-August 2001, 664-668.
50. KONSMAN, J.P., PARNET, P., DANTZER, R.
Cytokine-induced sickness behavior mechanisms and implications.
Trends in Neurosciences, March 2002, **25**, 154-159.
51. KUBOTA, T., LI, N., GUAN, Z., and al.
Intracerebral microinjection of TNF- α enhances non-REM sleep in rats.
Brain Research, April 2002, **932**, 37-44.

52. LACOSTA, S., MERALI, Z., ANISMAN, H.
Behavioral and neurochemical consequences of lipopolysaccharide in mice : anxiogenic-like effects.
Brain Research, February 1999, **818**, 291-303.
53. LAUTIER, J.P.
Contribution à l'étude de l'hérédité du comportement.
Th : Med.vet. : Toulouse : 1991, 15.
54. LECLERE, J., ORGIAZZI, J., ROUSSET, B., SCHLIENGER, J.L., et al.
La thyroïde. 2^e édition. Paris : Elsevier, 2001. 618 p.
55. LELOUP, M.T.
L'agressivité du chien envers l'homme : causes, diagnostic, traitement.
Th : Med.vet. : Toulouse : 1999-TOU 3, 80.
56. MAIER, S.F., WATKINS, L.R.
Cytokines for Psychologists : Implications of Bidirectional Immune-to-Brain Communication for Understanding Behavior, Mood, and Cognition.
Psychological Review, 1998, **105**, 83-107.
57. MAIER, S.F., WATKINS, L.R.
Bidirectional communication between the brain and the immune system : implications for behavior.
Animal behavior, 1999, **57**,741-751.
58. MULLER, N., ACKENHEIL, M.
Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS : implications for psychiatric disorders.
Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, January 1998, **22**, 1-33.
59. NELSON, R.J., CHIAVEGATTO, S.
Molecular basis of agressions.
Trends in Neurosciences, December 2001, **24**, 713-719.

60. NISHIDA, A., HISAOKA, K., ZENSHO, H., and al.
Antidepressant drugs and cytokines in mood disorders.
International Immunopharmacology, November 2002, **2**, 1619-1626
61. PAGEAT, P.
Pathologie du comportement du chien. 2^e édition. Maisons-Alfort : Editions du point vétérinaire,
1998. 382 p.
62. PAGEAT, P.
Les différentes approches du comportement
In : le comportement animal. La relation homme-animal. Alfort, France, 18 et 19 octobre 1997.
5-7
63. PAGES, P.
Les interférons : applications thérapeutiques chez l'homme et l'animal.
Th : Med.vet : Alfort : 1996, 89.
64. PARNET, P., KELLEY, K.W., BLUTHE, R.M., DANTZER R.
Expression and regulation of interleukin-1 receptors in the brain. Role in cytokines-induced
sickness behavior.
Journal of Neuroimmunology, April 2002, **125**, 5-14.
65. POLLAK, Y., OVADIA, H., GOSHEN, I., and al.
Behavioral aspects of experimental auto-immune encephalomyelitis.
Journal of Neuroimmunology, April 2000, **104**, 31-36.
66. RULIE, M.
Etude bibliographique des notions de bien-être et de souffrance animale dans le cadre de la
relation homme-carnivores de compagnie.
Th : Med.vet : Toulouse : 2002-TOU 3, 27.
67. RUSSO-MARIE, F., PELTIER, A., POLLA, B.
L'inflammation. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1998, 567 p.
68. SINDIC, C.
Neuro-infectiologie. Doin : Rueil-Malmaison, 2002. 391 p.

69. SOLERE, B.
Manuel de poche d'Immunologie. 1^{re} édition. Paris : Presses universitaires de France, 1997.122 p.
70. SUGAMA, S., CHO, B.P., BAKER, H., and al.
Neurons of the superior nucleus of the medial habenula and ependymal cells express IL-18 in rat CNS.
Brain Research, December 2002, **958**, 1-9.
71. SUMMERS, B.A., CUMMINGS, J.F., DE LAHUNTA ,A.
Veterinary neuropathology. 1^{re} édition. St Louis : Mosby-Year Book, 1995.
72. TESSIER, Y.
Importance de la connaissance du comportement des carnivores pour un vétérinaire généraliste.
Th : Méd.vet : Alfort : 1996, 27.
73. THURIN, J.M.
Définition et aspects du stress
In : THURIN, J.M., BAUMANN, N.
Stress, pathologies et immunité.
1^{er} édition. Paris : Flammarion, 2003, 15-23.
74. TRONCY, E., KEROACK, S.
Bien gérer la douleur
Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie, Mai-Juin 1999, **34**, 405-419.
75. TRONCY, E., LANGEVIN, B.
Analgésie des carnivores domestiques.1^{er} édition. Maisons-Alfort : Editions du point vétérinaire,
2001.208 p.
76. VERWERDE, P.
Gestion de la douleur (II). Synthèse des traitements disponibles.
L'action vétérinaire, 2001, **1570**, 16-18.
77. YAMADA, K., IIDA, R., MIYAMOTO, Y., and al.
Neurobehavioral alterations in mice with a targeted deletion of the tumor necrosis factor- α gene :
implications for emotional behavior.
Journal of Neuroimmunology, November 2000, **111**, 131-138.

78. ZALCMAN, S.S.

Interleukin-2 potentiates novelty- and GBR 12909-induced exploratory activity.

Brain Research, April 2001, **899**, 1-9.

. ANNEXES

Annexe 1

AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL FACE A UNE DEPRESSION CHRONIQUE OU D'INVOLUTION											
Comme-mémoratif	Jeune ou adulte					Animal âgé					
	Race naïne brachycéphale	Séparation précoce de la mère (décès, absence de maternage)	Développement en milieu hypostimulant	Exacerbation des troubles nerveux en période post-prandiale	Traitement avec dérivés progestéroniques, corticoïdes, neuroleptiques ou benzodiazépines	Apparition brutale des troubles. Infections chroniques récurrentes	Infection de voisinage (œil, oreille...) Hyperthermie	Races brachycéphales après 7 à 11 ans ou antécédents de néoplasie avec métastases cérébrales	Changement progressif de comportement attribué par les propriétaires au vieillissement du chien	Perturbation du territoire chez le chat Isolement du vieux chien maigre Anxiété permanente et dépression aiguë non traitée	
Examen clinique et symptômes associés	Sutures osseuses ouvertes, Anomalies visuelles	Aucune communication avec l'entourage	Anorexie, malpropreté, Absence de communication Animal prostré	Retard de croissance, amaigrissement, troubles digestifs/chroniques		Polyphagie Pyralisme Polydipsie	+/- convulsions, hyperesthésie douleur +/- fièvre	Intolérance à l'effort, bradycardie, infertilité Troubles cutanés	Polyuropolydypsie Troubles cutanés		
Examen neurologique	+/- crises convulsives					Ataxie mb post puis antérieure Hyperréflexie	Marche lente et obnubilée Port de tête anormal Amaurose, hémiparésie Déficits proprioceptifs Problèmes de démarche Pousser au mur Marche sur le cerf Dysfonctionnement des nerfs crâniens	+/- hypercholesterolémie biopsie cutanée	Elevation des Pal Hypercholesterolémie Eosinophilie	Recherche d'un stress violent ancien	
Examens complémentaires ou signes caractéristiques	Radiographies scanner	Hyper-sensibilité au bruit Crise de raidissement lors de manipulation forcée	Fas activités exploratoire, ludique Enurésie encoprésie Troubles du sommeil	Mesure de pression artérielle, Echographie, Mesure ac. biliaires pré et post-prandiaux		Histologie	Analyse du LCR Sérologie Histologie	Dosage T4 basal Stimulation TRH	Dosage cortisol plasmatique Stimulation ACTH	Dosage Urée-Créatinine PaL-AIAT Glycémie	
Diagnostic	Hydrocéphalie	Dépression de détachement précoce	Syndrome de privation stade 3	Encéphalose hépatique	Dépression d'origine iatrogène	E S F	Atteinte neurologique Encéphalite Toxoplasmose Rage PFI MEM médiation immunitaire	Hypo thyroïdie	Syndrome de Cushing	Insuffisance rénale ou hépatique Diabète sucré	Perturbation territoriale du chat Evolution trouble du comportement ancien

Annexe 2

AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL FACE A UN COMPORTEMENT DYSTHYMIQUE

Comportement dysthymique



Fluctuations imprévisibles de l'humeur

Impulsivité, hyperréactivité

Perte des inhibitions sociales

Troubles du comportement alimentaire : dysorexie

Troubles quantitatifs et qualitatifs du sommeil :

⇒ endormissement précédé de stéréotypies,
⇒ avancement du sommeil paradoxal.

Agression imprévisible sans structure séquentielle

Début de phase productive marqué par mydriase « regard d'animal fou »

		Jeune ou adulte						Animal âgé				
Diagnostic	Commemoratifs	Prédisposition familiale Bull-terrier, Doberman Abyssin	C O C K E R S P A N I E L	Races : Yorkshire, Bulldog, races naines brachy céphales, Cairn-terrier, Boston-terrier	Apparition de troubles chez un animal jusqu'alors normal	Apparition d'une phobie vis-à-vis d'une ou plusieurs personnes de l'entourage	Traitement long avec corticoïdes retards, progestatifs (acétate de mégestrol)	Changement de comportement d'apparition brutale	Dysthymie uni puis bipolaire	Chat de + de 8 ans Etat d'anxiété non traité à l'âge adulte	Chat de + de 13 ans	
		Symptômes associés		+/- crises convulsives Anomalies visuelles	+/- anomalie du port de tête crises convulsives	+/- difficultés locomotrices vocalises auto-mutilation	+/- fatigabilité apathie, hypo thermie, amaigrissement ou anorexie	+/- crises convulsives amaurose hémiparésie déficits proprioceptifs		Self-trauma de la queue Rolling skin syndrom	+/- amaigrissement polyphagie diarrhée chronique	
		Troubles du comportement		Chien s'empare d'un objet et empêche qu'on s'en approche		Anticipation systématique des contacts			Polydipsie, polyphagie, amaigrissement	Obnubilati on à vouloir forcer un passage trop étroit	Dysthymie unipolaire Séquences spontanées agression par irritation	
		Examens complémentaires			Radio graphie Scanner	Analyse du LCR Chez chat : sérologie FeLV, FIV, PIF	Recherche affection algogène : Radio Manipulation Myélographie	Rapport Na/K modifié Hyperkalié mie Stim ACTH	Examen tomodensito métrique			Dosage T4 Scinti-graphic
		Dysthymie exogène	Dysthymie du cocker spaniel	Hydro céphalie congénitale ou acquise	Encéphalite Affection virale chez Chat : FeLV, FIV, PIF	Etat algique stade 3	Hypocorticisme	Dysthymie d'origine iatrogène	Néoplasie atteinte du dien céphale	Dysthymie du vieux chien	Dysthymie du chat âgé	Hyperthyroïdie

Annexe 3

AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL FACE A DES AGRESSIONS PAR IRRITATION

Commémoratifs	Apparition brutale des troubles	Animal âgé Prédisposition raciale	Variations d'humeur au cours du cycle oestral	Accès de fureur chez animal normal au préalable	Avant 2 ans	Surtout chat de - de 3 ans	Animal âgé Exérèse de tumeurs pouvant métastaser dans l'encéphale	Apparition brutale agressivité
Circonstances des agressions	Apparition d'agressions chez un animal jusqu'alors parfaitement normal							
Examen clinique	Animal amaigri +/-masse palpable dans région thyroïde	Troubles cutanés : alopecie bilatérale pigmentation de peau obésité	Examen clinique normal	Symptômes neurologiques d'une encéphalomyélite Sialorrhée	Hyperthermie Signes méningo-encéphalite : ataxie, crise convulsive Hyperesthésie	Hyperthermie, déshydratation	Atteinte possible des nerfs crâniens Hémiparésie déficits proprioceptifs latéralisés	Ataxie Hypermétrie Tremblements mydriase
Symptômes et troubles associés	Hyperesthésie Diarrhées chroniques Troubles cardiaques PUPD	+/- frilosité trouble cardiaque apathie et fatigabilité	Pseudo-cyèses fréquentes	Modification de la voix Paralyse progressive	+/- diarrhée broncho-pneumopathie aiguë Formes oculaires (uvéite...)	+/- néphrite, hépatite, Pneumonie Iridocyclite ou chorioretinite Anémie	+/- convulsions Marche sur le cercle +/- « pousser » au mur	Polyphagie Perte des habitudes de propreté
Description des morsures	Morsure non régulée suite à une agression imprévisible							
Hypothèse diagnostique	Dysendocrinies			Troubles neurologiques				
	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie	Troubles hormones sexuelles	Forme furieuse rage Ou maladie Aujeszky	Toxoplasmosse	PIF	Néoplasie infarctus ou hémorragie cérébrale	Encéphalopathie spongiforme féline
Diagnostic de certitude	Dosage t4 basal Scintigraphie	Dosage t4 basal Stim TRH Diagnostic thérapeutique	Echographie (tumeur ovarienne) Disparition troubles suite ovariectomie	Examen nécropsique immunofluorescence	Souvent rapidement fatale. 2 sérologies Ou diagnostic nécropsique	Leucocytose Hypoalbuminémie Hyperglobulinémie 2 Sérologies à 2-3 sem. Analyse LCR	Examen tomodynamométrique	Mort en 1 à 5 mois Diagnostic histologique

Annexe 4

AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL FACE A DES AGRESSIONS PAR IRRITATION

Commémoratifs	Séparation précoce de mère Développement en milieu hypo ou hyperstimulant	Chat reçoit 1 à 2 repas par jour	Chaton ayant eu peu de contact avec les humains pendant période périnatale	Aggression des personnes qui assurent habituellement les soins. Apparition brutale sur animal auparavant bien intégré à la famille
Circonstances des agressions	Face à un objet/être en mouvement	Aggressions surtout au moment de la préparation des repas par le propriétaire	Chat vient réclamer des caresses puis son comportement change : Oreilles rabattues en arrière, battements de queue, mydriase précèdent l'agression	Aggression au moment des prises de contact, des tentatives de manipulation de l'animal. Aggression par un animal « fourbe » : l'animal détourne la tête, émet des grognements sourds, baisse de plus en plus la tête avant de mordre.
Examen clinique	Animal agité, bouscule tout dans salle d'examen	Examen clinique normal	Chat n'accepte pas l'examen clinique	Manipulation et examen minutieux pour mise en évidence d'un foyer algogène
Symptômes ou troubles associés	Troubles du sommeil : hyposomnie Absence satiété alimentaire Pas inhibition de morsure	Aggressions de prédation sur les mollets des propriétaires		
Description morsure	Morsure au cours des séquences de jeu Morsure d'intensité non contrôlée	Après grondements et feulements, le chat s'attaque aux mains du propriétaire	Morsure des mains des propriétaires éventuellement associée à des griffures	Morsure brève, répétée, suivie d'une « fuite en coulée »
Hypothèse diagnostique	Syndrome Hs/Ha	Syndrome du tigre	Chat caressé mordeur	Etat algique stade 1
Diagnostic de certitude	Age d'acquisition, Absence d'autocontrôle +/-malpropreté, destructions, vocalises	Mode de distribution des repas inadapté Associé à Rolling Skin Syndrom	Apparition d'une mydriase au cours des caresses puis agression	Manipulation Examen radiographique (lésion ostéo-articulaire)

Annexe 5

AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL FACE A DES AGRESSIONS DE PREDATION

Commémoratifs	Pas de contact avec certains types d'êtres vivants au cours du développement	Animal âgé	Description de phases de fixité, comportement de tournis, animal gobe des mouches imaginaires... Surtout chats	Chat qui vit en appartement mais dont développement a eu lieu en milieu plus stimulant	Prédisposition de certaines races : Caniche Colley Labrador Terrier du Tibet briard	24 à 48h après administration d'arylcyclo-hexylamine (Kétamine, tilétamine)	Prédisposition raciale : Bull terrier Berger allemand
Circonstances des agressions	Agression d'un être en mouvement	Hallucinations vraies : L'animal n'est plus du tout réceptif à son environnement	Courses erratiques subites, sans but apparent	Agressions surtout à l'aube et au crépuscule	Séquence typique de chasse d'une proie mais sur un objet invisible	Agression en milieu hypostimulant	Animal « déconnecté » de la réalité
Autres symptômes associés		+/- crises convulsives, amaurose, parésie, paralysie	Crises convulsives Altérations psychosensorielles	Hypermotricité RSS		Hyperesthésie Phase d'hyperthermie importante photophobie	Alternance entre phases impulsivité et phases normales
Type de morsure	Attaque d'une « proie »	Conduite agressive imprévisible Morsure non contrôlée		Morsure des chevilles et mollets			Morsure d'intensité non contrôlée
Examens complémentaires		Examen tomographique Densitométrique Dosage ac. biliaires Analyse LCR	Examen neurologique Altérations de l'électroencéphalogramme		Examen ophtalmologique ERG		
Diagnostic	Hyposocialisation à une espèce donnée	Atteinte lésionnelle ou fonctionnelle de l'encéphale (hypophyse, hypothalamus cortex)	Epilepsie : Convulsions partielles avec implication du système limbique	Anxiété du chat en milieu clos	Eidolies hallucinosiques		Syndrome dissociatif
					Dystrophie des photorécepteurs	Eidolie iatrogène	

Annexe 6

AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL FACE A DES AGRESSIONS AVEC UNE SEQUENCE COMPORTEMENTALE INCOMPLETE

	Jeune ou adulte			Animal âgé	
commémoratifs	Problèmes depuis acquisition du chien. Chien séparé très jeune de sa mère (15j. à 3 semaines)	Apparition des troubles en période pré-pubertaire Chez chien bénéficiant de prérogatives : Gestion espace, alimentation et reproduction	Apparition chez un animal jusqu'alors très docile Phobie par rapport à une personne particulière (celle qui s'occupe le plus de l'animal)	Animal de plus de 7 ans Changement soudain de comportement	
Circonstances d'apparition des agressions	Agressions totalement imprévisibles	Agressions lors de conflit hiérarchique	Lors de recherche de contact avec l'animal	Agressions imprévisibles, sans raison apparente	
Examen clinique	Impossible de soumettre l'animal		Recherche douleur ostéo-articulaire, abcès glandes anales, otite	Etude réflexes posturaux, proprioception, nerfs crâniens.	
Type de morsure	Morsure violente, tenue, d'intensité non contrôlée Signaux de menace émis en même temps que la morsure	Séquences de morsure complète devenue instrumentalisée	Morsure brève suivie d'une « fuite en coulée ».	Agressions déstructurées, morsure brutale sans phase de menace ou grognements survenant après la morsure Pas de régulation par rapport aux jeunes animaux	
Symptômes associés	Chien ne connaît aucune règle Ne connaît pas la soumission, la hiérarchie alimentaire Pas de reconnaissance des signaux d'arrêt émis par les autres animaux	Agressions hiérarchiques, territoriales et par irritation +/- hypervigilance +/-stéréotypie	Eventuellement troubles de la locomotion, vocalises, autres symptômes liés à une affection algogène	+/- Boulimie	+/- Boulimie, pertes de mémoire, perte des acquis comportementaux
Examens complémentaires Symptômes caractéristiques	Ne connaît pas la posture de soumission Pas de contrôle de la morsure		Palpation, radiographies, myélographie	<p align="center">Scanner</p> <pre> graph TD Scanner --> Normal Scanner --> Anomalies </pre>	
Diagnostic	Dyssocialisation primaire	Sociopathie stade 2	Etat algique stade 2	Hyperagressivité du vieux chien	Tumeur corticale