REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE – ALGER
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة - الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDE
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

Les biomarqueurs du stress chez les bovins

Présentées par : FELLAK Amel
BOUHARAOUA Fatima

Soutenu le : 20/06/2013

Jury :

Présidente : Melle AIT OUDHIA. K : Maître de conférences « A » ENSV Alger
Promotrice : Melle BENATALLAH .A: Maître assistante « A » ENSV Alger
Examinatrice : Mme ZENAD.W : Maître assistante « A » ENSV Alger
Examinateur : Mr ZAOUANI. M : Maître assistant « A» ENSV Alger

Année universitaire: 2012/2013

Remerciements

Nous remercions dieu qui nous a donné la force, la patience et le courage pour parvenir à achever ce travail.

Au terme de ce travail, nous tenons à remercier :

Melle AIT OUDHIA . K, *Maître de conférences « A » à l'ENSV, qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.*

Hommage respectueux

Mr ZAOUANI . M *, Maître assistant « A » à l'ENSV ,qui a bien voulu faire partie de notre jury de thèse.*

Hommage reconnaissant

Mme ZENAD.W*, Maître assistante « A » à l'ENSV, qui a accepté d'être un membre de notre jury de thèse.*

Hommage reconnaissant

Nos remerciements s'adressent également à notre chère promotrice :

Melle BEN ATALLAH. A, *Maître assistant « A » à l'ENSV, notre promotrice, qui à su nous mettre à l'aise ainsi que pour sa patience, sa gentillesse, son encouragement et sa disponibilité.*

Nous tenons à remercier tous les enseignants de l'ENSV d'Alger qui ont contribués sincèrement à notre formation de docteur vétérinaire.

Un grand merci pour les bibliothécaires, pour l'aide qu'ils nous ont apporté durant les 5ans d'étude.

Nous remercions également, toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste mémoire.

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail :

À la personne qui a sacrifié sa vie pour moi, qui a éclaiée le chemin de ma réussite :

À toi mon père

À la prunelle de mes yeux, celle qui m'a soutenu et qui a priée jour et nuit :

À toi ma chère mère

À mes chers frères : Mustapha, Amine, Reda.

À mes chères sœurs : Samia, Kahina

À ma cousine : Saliha

À mes amis : Ilhem, Kahina, Hadjila, Hakima, Fatiha, fatma Zahra, Dalila ……

AMEL

Dédicace :

Avec la bénédiction de dieu, je dédie ce modeste travail:

A ma chère mère pour sa patience et l'effort inlassable qu'elle ne cesse pas de déployer pour moi, qu'elle trouve ici l'expression de mon profond amour.

A mon père que dieu aient leur âme

Je vous dédie ce modeste travail qui n'est que le fruit de votre aide, conseils et encouragement.

A mes chères frères: Miloud et Nasseredine

A mes chères sœurs : Hamida et khaddouma

A mes deux grandes mères: Auoda et Yamina

A mon oncle (Zoura) et sa femme (Fatima .z) et ses enfants : Mereime, Mohamed amine, Zakaria.

A mon grand père que dieu aient leur âme

A ma meilleure amie de ma vie, ma troisième sœur "Lydia "

Nos amis pour les moments inoubliables passés ensemble: zouina1, zouina2, Yamina , ouiza , rekai, faroudja, Noura, Merieme, Nessrine, Amina, djihane.....

A tous mes amies de groupe G3 de la section 2012/2013.

Fatima

Liste des figures

Figue 1 : les structures impliquées dans le stress. Page 8

Figure 2 : Stress et axe corticotrope. Page 10

Figure 3 : le système hypothalamo-hypophysaire.Page 12

Figure 4 : Organisation du système nerveux sympathique autonome. Page 16

Figure 5 : Principales étapes de la biosynthèse des catécholamines. Page 18

Figure 6: Principales voies de dégradation des catécholamines. Page19

Figure 7 : mécanisme d'action et effet des glucocorticoïdes. Page 24

Tableau 1 : Les récepteurs adrénergiques, leur couplage et leurs actions à l'échelle cellulaire. Page 21

Liste des abréviations

ACTH: adrènocorticotropin hormone

AMPc: l'adénosine monophosphate cyclique

APPs :proteines plasmatiques aigue

ATP : adénosine triphosphate

BHV-1 : bovine herpesvirus

Bpm: battement par minute

Ca : calcium

CD11: cluster of différenciation (classe de différenciation) 11.

CD18 : cluster of differenciation (ou classe de différenciation) 18.

COMT : catèchol-o methyl transférase

CRF: corticotropin releasing factor

CRP : protéine C réactive

DAG : diacylglycèrol

DHPG :

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (test d'immunoabsorption enzymatique).

g/l: gramme par litre

Gc : hormones glucocorticoïdes

GnRH: gonadotrope realising hormone

Hb : l'hémoglobine

Hp : l'haptoglobine

HPLC : chromatographie liquide haute performance

I A : insémination artificielle

IgA: immunoglobuline A

IP3: l'nositol 1,4,5- triphosphate

IV: intra veineuse

kg : kilogramme

L2 : la vertèbre lombaire 2

LDL*:* Low Density Lipoprotein

LH: luteitroping hormon

MAO : monoamine oxydase

MHPG : 4 hydroxy-3-mèthoxy-phenylglycol

ug/l: microgramme par litre

Liste des abréviations

mg /l : milligramme par litre

mn: minute

NO: mono oxyde d'azote

pig-MAP : pig-major acute phase protein

PIP2: phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

Pg/ml: pico gramme par millilitre

PNMT: phenyl ethanolamine N- methyl transfèrase

RT-PCR: Polymérase Chain Réaction

RIA :

SAA : l'amyloïde A sérique

SNV : système nerveux végétatif

T1 : La vertèbre thoracique 1

T3 : la vertèbre thoracique 3

T3: triiodothyronine

T4: thyroxine

T9 : la vertèbre thoracique 9

TH: tyrosine hydroxylase

V –If : intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

VMA: acide vanyl mandelique

∑ **:** sympathique

Sommaire

Liste des abréviations
Liste des figures
Liste des tableaux

Chapitre I: Généralités sur le stress

Introduction générale ……1
1. L'histoire du stress ……..2
2. Définition du stress ……3
3. Les différents types de stress ……...4

Chapitre II : La Physiologie du stress

1. Les structures impliquées dans la réponse du stress ……..8
2. Les manifestations du stress ……9
2.1. Réponse comportementale ……9
2.2 .Réponse nerveuse autonome ……..9
2.3. Réponse neuroendocrine ……..10

3. Les étapes de la réponse à un stress ……..10
3.1. La réaction d'urgence ……...10
3.2. La phase de résistance ……..11
3.3. Le stade d'épuisement ……..11
4. Le mécanisme neurœndocrinien lors du stress ……..11
4.1. La mise en jeu du système nerveux sympathique lors de stress……..11
4.2. La mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrenalien……11

Chapitre III : Les marqueurs du stress dans l'espèce bovine

A.Les hormones et les protéines impliquées lors de stress……...14
A. 1. Le système sympathique ……...14
A.1.1. Organisation du système sympathique ……14
A.1.2. La médullaire –surrénale et les cellules chromaffines ……..17
A.1.3. Régulation de l'activité du système sympatho-surrenalien……...17
A.1.4. Biosynthèse des catécholamines ……..18
A.1.5. Dégradation des catécholamines ……..19
A. 1.6 Les récepteurs des catécholamines ……...20
A.1. 6.1. Les récepteurs α ……20
A.1.6.2. Les récepteurs β……20
A.1.7.Action des catécholamines ……..21
A.1.7.1. Les actions métaboliques ……..21
A.1.7.2. Les actions sur les systèmes cardiovasculaires et respiratoires ……22

A.1.7.3. Les actions sur la thermorégulation ……..22
A.1.7.3. a. Les actions sur la thermogenèse avec frisson ……...22
A.1.7.3.b. Les actions sur la thermogenèse sans frisson ……...23

A.2. l'axe corticotrope……...23
A. 2.1. Notion sur les glucocorticoïdes…….23
A.2.2. La synthèse, libération et dégradation des glucocorticoïdes ……23
A.2.3. Le mécanisme d'action du GC au niveau cellulaire ……24
A. 2.4. Les actions des glucocorticoïdes……...24
A.3. Les protéines de l'inflammation aigue ……25
A.3.1. Gènèralitè sur les protéines de l'inflammation aigue ……...26
A. 3.1.1. Particularités d'espèces ……26
A.3.1.2. Lieux de synthèse ……..27
A.3.1.3. Principaux rôles de l'haptoglobine ……27
B.Les Marqueurs de stress ……28
B.1. Marqueurs comportementaux du stress ……..28
B.1 a. marqueurs comportementaux du stress aigu ……29
B.1. b. marqueurs comportementaux du stress chronique ……..30

B.2. Marqueurs biologiques du stress ……...31
B.2.a. marqueurs biologiques du stress aigu ……..31
.

- Système cardiovasculaire…..…… .31
- L'appareil respiratoire…..……31
- Température corporelle.……..32

B.2.b. marqueurs biologiques du stress chronique ……32
- Système cardiovasculaire……32
- Croissance…….……..33
- Reproduction…….……..……33
- Santé et longévité……..…… ……34

B.3. Marqueurs biochimiques ……35
B.3. a. les marqueurs biochimiques d'un stress aigu ……35
- Marqueurs d'activation du système nerveux sympathique……35
- Marqueurs d'activation de l'axe corticotrope……36
- Autre marqueurs : ……37

✓ β-endorphines……37
✓ progestérone ……37

B.3.b. les marqueurs biochimiques d'un stress chronique ……37

- Marqueurs d'activation du système nerveux sympathique……37

- Marqueurs d'activation de l'axe corticotrope…….38
- Marqueurs issus de l'axe thyroïdien……...40
- La glycémie ……...41
- Le cholestérol ……41

B.4. Les marqueurs protéiques de l'inflammation aigue dans l'espèce bovine……42
B. 4.1. Variation de l'haptoglobine dans l'espèce bovine ……42
B. 4.1.1. Variations physiologiques ……42
B.4.1.2.Variation pathologiques……43
B.4.1.2.a. A l'échelle de l'individu ……44
B.4.2.b. A l'échelle de troupeau ……47
B.5. Intérêt pratique du dosage des marqueurs de stress dans l'espèce bovine ……...47

Conclusion ...……49
Références bibliographiques
Résumé

Introduction

Au cours de ces dernières décennies l'élevage s'est considérablement modifier pour répondre aux impératifs de production et à l'évolution des systèmes d'élevage. Cette évolution s'est faite en partie dans le sens d'une intensification qui a eu pour conséquence d'imposer aux animaux de multiples contraintes d'ordre physique (bruits, vibrations, transport), climatiques (température, humidité, vitesse de l'air, rayonnement…), sociaux (contacts avec les congénères et les manipulateurs,….), comportementaux (manque d'exercice, position debout prolongée).et environnementaux (confrontation avec des évènements nouveau) qui constituent une source de stress susceptible de porter atteinte au bien-être de l'animal (Bouissou et Boissy , 2005, Portetelle et al., 2005).

Il ressort de ces considérations que le bien-être est un état d'équilibre dynamique entre l'animal et son environnement. En effet, les « five freedoms » défini par la « Farm Animal Welfare Council (1976) montre bien que les animaux de ferme ne doivent pas souffrir de soif et de faim, ni de blessures et de maladies, ni de stress climatique et physique, ni de peur et qu'ils doivent exprimer comportements naturels. Lorsque l'environnement satisfait d'emblée tous les besoins d'un animal, l'état d'harmonie est atteint. Si la situation dans laquelle il est placé n'est pas trop éloignée de l'idéal, il va chercher à s'adapter. Si la situation dans laquelle l'animal est placé, est trop éloignée de l'idéal, il va présenter des difficultés d'adaptation se traduisant à moyen terme par une altération des fonctions biologiques. Ces difficultés à moyen terme et ces altérations à plus long terme correspondent à la notion de stress et de souffrance. En conséquence ces réactions au stress menacent non seulement le bien- être animal mais également les productions et l'état sanitaire des animaux. Dans ce sens, plusieurs travaux scientifiques (Eckersall et Conner 1988, Veissier et al ; 1999, Lensink , 2000) ont montré l'utilité des marqueurs de stress pour comprendre , quantifier et estimer la sévérité du stress et son impact sur le bien-être animal.

Donc, l'objectif de cette étude bibliographique est de donner d'une part, un aperçu sur l'évolution de la notion du stress à travers l'histoire, les définitions et les différents types de stress et d'autres part, de dresser un état des lieux des données scientifiques concernant la physiologie du stress et les différents marqueurs impliqués dans la réaction du stress à savoir les marqueurs biologiques, biochimiques, comportementaux et les protéines de l'inflammation. En conséquence, l'intérêt de leurs dosages dans l'espèce bovine ainsi que leurs rôles dans le diagnostic précoce de certaines pathologies.

CHAPITRE I :

GENERALITE SUR LE STRESS

1. Histoire du stress

L'histoire du stress remonte au milieu de dix-neuvième siècle, vers 1860, le médecin et le physiologiste français **Claude Bernard** démontre les capacités des êtres vivants à se maintenir en équilibre et à stabilisé leur milieu intérieur. Il définit ainsi le concept de l'homéostasie même s'il n'a pas inventé le mot.

En effet, **Charles Darwin** (1872) avait ainsi remarqué le rôle essentiel de la peur comme moyen de mobiliser l'organisme et de faciliter sa survie en l'aidant à faire face au danger. A la même année, il publie son célèbre ouvrage sur « l'expression emontiennelle chez l'homme et l'animal ».

Au tout début de vingtième siècle, **sir william Osler**, cardiologue canadien souligne de façon prémonitoire les effets possibles du stress sur le cœur alors que rien n'avait été découvert de façon précise sur les mécanismes exacts du stress : « Exercer un métier à haute responsabilité augmente le risque de maladie cardiaque. »

En1911, **Walter Cannon** a été le premier à décrire la mise en œuvre de système nerveux autonome lorsqu'un organisme est soumis à un stimulus.En effet, il évoquait la sécrétion d'adrénaline en réponse à la peur et à la fureur. Il démontrait le mécanisme de sécrétion de l'adrénaline qui permet à l'organisme de réagir que ce soit par la fuite ou l'affrontement. Il nome cette réaction fight /flight syndrome (d'après Morméde, 1995).

L'histoire du « stress » a commencé réellement dans un laboratoire de physiologie dans l'année 1930, où **Hans Selye**, chercheur canadien remarqua que beaucoup de maladies infectieuses se manifestaient par les mêmes symptômes. C'est en effectuant des recherches sur les hormones sexuelles du rat, qu'il se rendait compte que leur état de santé se dégradait de plus en plus. Il décida de remplacer les injections d'hormones sexuelles, qu'il introduisait dans le corps de ses cobayes par des injections de formol ou d'eau contenant des impuretés. Il observa les mêmes effets néfastes. Il en déduisait que les substances chimiques qu'il injectait aux animaux n'étaient pas directement en cause , sur d'autres rats aux quels aucune substance n'était injectée, il remarqua également une dégradation de leur état de santé, lorsque ces animaux se trouvaient dans un environnement pénible (froid, manipulation).

En 1976, il observe à **l'autopsie une triade de symptômes récurrents :**

- ✓ Hypertrophie des glandes surrénales.
- ✓ Atrophie du thymus et des nodules lymphoïdes.
- ✓ Ulcérations gastro-intestinales.

En1936, Il en conclut que la réaction de stress est non spécifique du stresseur et nomme cet ensemble de réaction « général adaptation syndrome ou GAS » (d'après Dionne ,2010).

Il décompose ce syndrome en 3 phases :

a. Réaction d'alarme ou d'urgence

Cette réaction active le système orthosympathique de sorte que l'organisme réagit au stimulus.

b.Phase de résistance

Cette phase mis en évidence le système neuroendocrinien où l'organisme retrouve un nouvel état d'équilibre bien que l'action de l'agresseur se maintienne.

c.Phase d'épuisement

C'est la phase qui précède la mort et apparaît lorsque toute l'énergie d'adaptation de l'organisme a été épuisé.

A la suite des découvertes fondamentales de Claude Bernard, de Walter Cannon et de Hans Selye, bien d'autre avancés ont été faites (plus de 120.000 travaux scientifiques ont été publiés sur le stress jusqu'à nos jours) .

2. Définitions du stress

Une panoplie de définitions ont été proposées par plusieurs chercheurs dont les plus importantes :

Etymologiquement, Le mot « stress » dérive du mot « distress » c'est à dire la « détresse » mais selon certains chercheurs, ce mot dérive du mot latin « stringer » qui signifie « serrée » évoquant une situation de « pression » qui se retrouve également dans « l'angoisse » ou « l'angor ».

Le dictionnaire « **Larousse** », définit le stress comme « l'ensemble des perturbations biologiques et psychiques provoquées par une agression extérieure quelconque sur un organisme ». (1998)

Le stress étant défini comme l'effet d'un stimulus ou de plusieurs stimuli tendant à perturber l'homéostasie de l'organisme. Ceci a été décelé en 1872 par **Darwin**, qui a met en évidence l'existence de réactions corporelles similaires face à des facteurs nommés aujourd'hui agents de stress. Aussi, **Duncan (1973)**, a définit le stress comme étant une réaction corporelle résultant des stimuli qui sont anormalement intenses, prolongés ou aversifs dans des circonstances particulières.

Alors que **Selye (1974),** défini le stress comme un concept scientifique qui correspond à une « réaction de l'organisme à une agression par un agent physique, psychique, émotionnel entraînant un déséquilibre qui doit être compensé par un travail d'adaptation ».Ce travail d'adaptation se déroule au sein de l'organisme et peut être néfaste ou parfois utile. En effet, un minimum de stress est nécessaire pour accroître les performances d'un individu, d'où appellation « bon » stress ou « eustress » mais un stress trop intense provoque des effets inverses, on parle ici de « mauvais » stress ou « distress ».

D'après **Morméde (1979),** Le stress est le résultat de la sollicitation exagéré des capacités d'ajustement physiologiques et comportementales des animaux et l'accent a été mis sur la nature des réactions observées et sur les mécanismes responsables de l'apparition des troubles pathologiques.

En 1993, **Broom**, défini le stress comme l'effet de l'environnement sur l'individu qui surimpose à ses systèmes de contrôle ou qui réduit ou qui semble réduire sa fitness.

En 2004, **Merlot** définit le stress comme un ensemble de réactions comportementales et physiologiques en réponse à toute menace d'origine environnementale, appelée facteur de stress. En d'autre terme, le stress n'apparaît que c'est l'animal perçoit un danger ou un inconfort. Ainsi, les conditions de logements, des changements d'environnement physique ou social ou des événements ponctuels aversifs survenant dans la vie d'un animal sont autant de facteurs de stress pouvant moduler son activité neuroendocrinienne et de cette façon affecter son système immunitaire.

3. Les différents types de stress

On classe les différents types de stress en deux grands groupes :

3. A/ Stress environnemental

Le stress environnemental découle de plusieurs facteurs dont les plus importants sont : le type d'élevage, le logement (conditions d'ambiance ou climat, surpeuplement, ……), le facteur nutritionnel et les manipulations : comme les pratiques d'élevages qui portent atteintes au bien-être de l'animal (écornage, amputation de la queue, perforation des oreilles et contention).

3.A.1- Le type d'élevage

- **Elevage intensif**

Au cours de ces dernières décennies l'intensification de l'élevage à contribuée fortement et de façon négative sur le bien-être des animaux d'élevage et leurs durabilité. En effet, ce type d'élevage constitue une source permanente de stress qui altère non seulement ces capacités

physiologiques mais également psychiques, comportementales ainsi que sur ces performances de production et de reproduction.

Ce type d'élevage se caractérise par une grande densité qui entrave d'une part, la liberté des animaux à exprimer leurs comportement naturel comme le couchage, la capacité de se lever, de s'alimenter et de s'abreuver et d'autre part, favorise les comportements agonistes (les coups de cornes, combat). Sans oublier, le non respect des paramètres d'ambiances et le manque d'hygiène qui accentuent les pathologies surtout liées à l'étable comme les mammites, boiteries, les problèmes respiratoires, les infertilités …etc.

- **Elevage extensif**

Il se caractérise souvent par l'expression de la majorité des comportements naturels des animaux (couchage, alimentation et comportement sexuels lié à l'espèce). Mais, il peut avoir des répercussions négatives sur l'état sanitaire des animaux comme le parasitisme chez les jeunes animaux, l'attaque par les prédateurs, les boiteries…etc. Ainsi, que l'apparition des comportements agonistes de façon intense.

3.A.2. Le logement

Le logement joue un rôle très important dans le bien–être de l'animal et son confort. En effet, il permet l'expression du comportement naturel de l'animal.

Parmi les facteurs qui impactent son bien–être et constituent une source permanente de stress ; on distingue :

3.A.2.1. Le climat ou l'ambiance

Comme toutes les vertèbres supérieures c'est par le processus de thermorégulation : dissipation de la chaleur (thermolyse) et de production de chaleur (thermogenèse) que les animaux domestiques maintiennent leur température centrale à peu près constante.

Cette capacité est limitée, au-delà d'une certaine température qualifiée de température critique supérieure ou inférieure où l'organisme n'arrive plus à compenser l'hyperthermie résultant du gain de chaleur ou l'hypothermie due à la déperdition calorique.

À une température rectale qui tombe sous les 28°c, les vaches ne parviennent plus à rétablir leur température normale sans aide extérieure pour les réchauffer ou sans l'administration de liquides chauds. Ainsi, les bovins ne peuvent pas maintenir leur température normale au-delà d'une température entre 30 et 35 °C. En conséquence, une hygrométrie élevée associée à une faible ventilation accentuent les effets de la température extérieure sur les bovins. (www.agbio.ca)

Il a été démontré que la tolérance à la chaleur varie selon :

- **La race :** Les races pie noir (Holstein) sont moins tolérantes que les races pie rouge (Jersey, les Montbéliardes et fleckvhie) ;
- **Type d'élevage** : Les bovins à viande au poil noir souffrent davantage du rayonnement solaire direct.
- **Stade de lactation** : Les vaches en lactation sont plus sensibles que les vaches taries, en raison de la chaleur métabolique supplémentaire générée pendant la lactation.
- **Etat de santé :** Les animaux malades ou déjà soumis à un stress sont sensibles par rapport à ceux en bon état de santé.

3.A. 2.2. Le surpeuplement

On parle de surpeuplement lorsque le nombre d'individu par unité de surface est supérieur à la normale, ce surpeuplement peut être permanent ou apparaître de façon ponctuelle, par exemple dans le cas d'aires de repos trop étroites, des mangeoires trop courtes ou encore de limitation de la période d'accès à la nourriture, la seule mesure de densité n'en donne donc qu'une image tout à fait imparfaite. De nombreux travaux réalisés sur les rongeurs de laboratoire ont mis en évidence les effets nocifs du surpeuplement sur le poids corporel, le comportement, la fertilité et la sensibilité aux maladies (Christian et al, 1965 cité par Mormede et Dantzer 1979).

3.A. 3. Le facteur nutritionnel

En stabulation, si le nombre de place à l'auge est insuffisant et les ressources alimentaires sont limitées, une compétition entre les animaux s'établit et une réduction de l'accès à la nourriture des animaux de faible rang est observée. Cette restriction d'accès peut conduire à une inhibition totale et un arrêt de la prise alimentaire de certains individus (Fisher et Matthews, 2001).

3.A. 4. Les manipulations

Les manipulations créent une source permanente de stress pour les animaux d'élevages. En effets, ces manipulations désagréables entraînent l'augmentation de la peur des animaux envers les humains qui constituent un grand risque pour le manipulateur et les animaux. Parmi ces pratiques qui portent atteintes à l'animal et augmentent son agressivité et son état de stress (prise de sang, vaccination, écornage, saillie, amputation de la queue). (Boissy et al, 2007)

3. B / Stress social

Le milieu physique n'est pas le seul source de stress. Des agents de stress peuvent prendre aussi naissance dans l'environnement social de l'animal (Zayan, 1991).

3. B . 1. Introduction d'un nouvel animal

L'introduction de nouveaux individus dans un groupe de bovins a pour effet d'augmenter la fréquence des interactions agonistiques, et ce pendant plusieurs jours après leur introduction (Neisen et al, 2009; von Keyserlingk et al, 2008). L'augmentation de ces interactions agonistiques est liée à la mise en place d'une hiérarchie de dominance (Bouissou et al, 2001).

Aussi , Lensink (2006), a montré que l'introduction d'un animal étranger dans un troupeau de vaches laitières peut faire baisser la production du lait de 5% .

3.B. 2. Le stress de séparation

- **Le sevrage**

  Le sevrage est un événement stressant pour les veaux. Ce dernier, est dû à la séparation du petit de sa mère et à la privation du lait. Ceci provoque des troubles de comportements, un retard de croissance et une sensibilité accrue aux maladies (Lensink, 2006).

La séparation temporaire d'un adulte de son groupe est un événement stressant. Elle entraîne une augmentation du rythme cardiaque et du niveau de cortisol (Lensink, 2006).

3.B.3. Relation homme animal

Une relation homme-animal dégradée est associée à un niveau de stress élevé pour les vaches laitières (Hemsworth, 2003). En outre, cela peut porter atteinte à la qualité et l'efficacité de travail pour l'éleveur, à la sécurité (de l'éleveur et des animaux) et au niveau de production (Bertenshaw and Rowlinson, 2009; Boivin et al, 2003).

Lensink (2006), a démontré qu'une diminution de 10 à 30% de la production laitière est observée lorsqu'il y a un changement de trayeur.

CHAPITRE II :

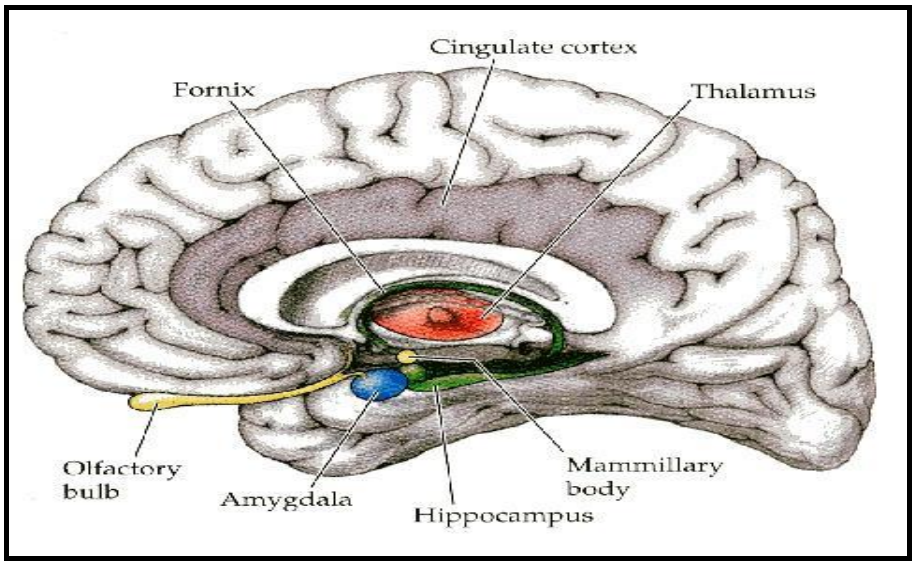
LA PHYSIOLOGIE DU STRESS

1. Les structures impliquées dans la réponse de stress

Les mécanismes nerveux ont lieux au niveau du cortex cérébral (Figure1).

- **Le thalamus :**

Le thalamus est un centre spécialisé dans la gestion des messages en provenance des organes sensoriels olfactifs, kinesthésiques. Les quels sont ensuite dirigés vers les aires spécifiques du cortex cérébral. (www.fr.withyourvoice.com)



Figue 1 : les structures impliquées dans le stress (www.ergotonic.net)

- **L'amygdale :**

L'amygdale est le centre de commandement recevant rapidement une information brute en provenance du thalamus pour une action immédiate. . (www.fr.withyourvoice.com)

- **Hippocampe :**

Il est considéré comme le centre d'intégration de la mémoire .En effet, il reçoit du cortex d'une façon différée, l'information nécessaire pour l'élaboration des souvenirs conscients à propos d'évènements récents (mémoire explicite). . (www.fr.withyourvoice.com)

- **Hypothalamus**

L'hypothalamus est une structure sensible à l'action des stresseurs émotionnels qui libèrent les hormones ou les neurotransmetteurs nécessaires à la mise en place de la réponse « fuite-agressive » par le biais d'une action du système nerveux autonome.

L'hypothalamus par le biais de ses connexions au locus ceruleus peut aussi stimuler la sécrétion de noradrénaline, un neurotransmetteur essentiel au fonctionnement du système nerveux central.

Elle peut également activer le métabolisme par la stimulation du la thyroïde en veut de production de thyroxine. À ce niveau le stress est déclenché par des hormones (cortisol,

adrénaline, noradrénaline provenant des glandes surrénales) avec pour conséquence une libération de neurotransmetteur destinés à activer ou bloquer la transmission de l'influx nerveux dans les synapses. . (www.fr.withyourvoice.com)

- **L'hypophyse**

L'hypophyse située sous l'hypothalamus dans la région basale moyenne du cerveau est divisée en une partie antérieure et une partie postérieure. La partie antérieure de l'hypophyse est contrôlée par l'hypothalamus par le moyen d'une hormone endocrine (véhiculée par le sang) le CRF qui à son tour provoque la libération de l'ACTH, autre hormone active sur les glandes surrénales situées sur la partie supérieure des reins.

Lorsque le cerveau détecte une source, il envoi un signal à l'hypothalamus, qui à son tour va envoyer un message nerveux au glandes médullosurrénales, Ces derniers secrètent l'adrénaline.

- **Les glandes surrénales**

Sont composées de deux unités la glande externe,le cortex(corticosurrenale) secrète les corticoïdes,principalement des minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes ;mais aussi des stéroïdes sexuels .il se compose de trois parties la plus externe est la zone glomérule,viennent ensuite les zones fasciculées puis réticulées . La glande interne (médullosurrénale) secrète des catécholamines (adrénaline et la noradrénaline).(Picco,1978)

2. Les manifestations du stress

Afin de rétablir l'homéostasie de l'organisme agressé, l'animal réagit à un stresseur, on adaptant 3 types de réponses possibles :

2.1 Réponse comportementale

Cette réponse permet à l'organisme de s'éloigner du stresseur sans l'éliminer et fait intervenir le cortex moteur ainsi que le système myoarthrosquelettique, exemple d'un animal qui a trop chaud et va rechercher une zone plus fraîche, il s'agit d'une réponse adaptée au stimulus ressenti. Par contre, soumis à la peur la réaction peut être différente d'un animal à savoir fuir ou faire face.(Brisville,2006)

2.2 Réponse nerveuse autonome

Elle est orchestrée par le système nerveux central et ses effecteurs qui sont les structures du système nerveux autonome. Il s'agit d'une réponse rapide et non spécifique mise en œuvre par le système orthosympathique, par exemple : la peur provoque une augmentation du rythme cardiaque via la libération de catécholamines. Ce type de réaction peut rapidement être démesurée par rapport au stimulus et à tendance à s'emballer mais elle est fugace.(Mormede,1979)

2.3 Réponse neuroendocrine

Elle met en œuvre l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. A la suite de la perception d'un stimulus agressif, les cellules neuro-sécrétrices de l'hypothalamus sont activées, larguent CRF (corticotropin releasing factor) ce dernier active la synthèse et la libération d'une autre hormone, l'ACTH (adreno-cortico-trophic-hormone) par les cellules de l'hypophyse antérieure qui provoque a son tour la libération des glucocorticoïdes par la zone fasciculée du cortex surrenalien.celles-ci cheminent par le courant circulatoire jusqu'aux organes cibles,(voir plus loin). (Figure 2). (Morméde et Dantzer ,1979)

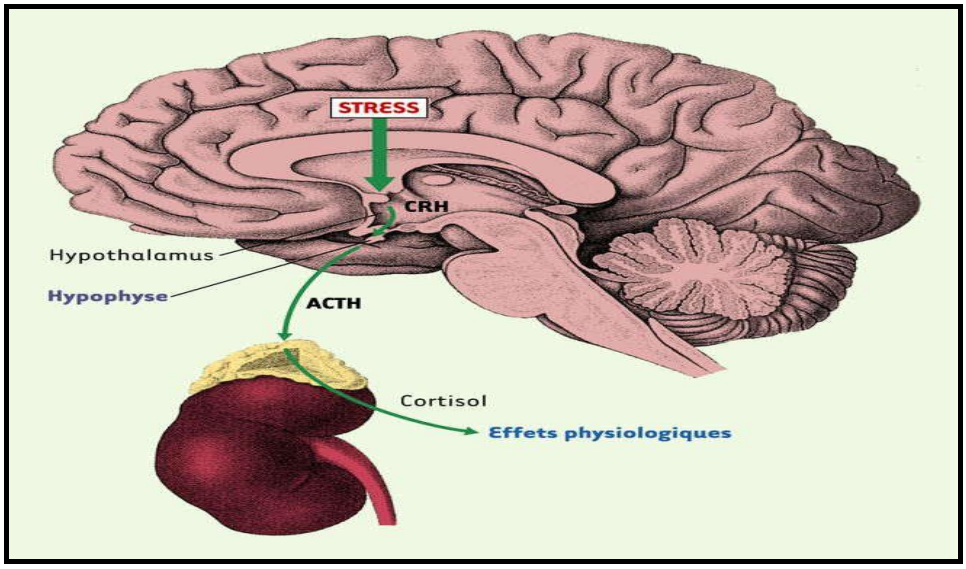


Figure 2 : Stress et axe corticotrope (Michel REYNAUD)

Un organisme normal à tendance à maintenir une relative stabilité interne et plus particulièrement à assurer la constance de son milieu interne.

La régulation du milieu intérieur est assuré par des mécanismes neuroendocriniens mettant en jeu des hormones véhiculées par le sang jusqu'aux organes cibles.

L'organisme face à une agression, il développe deux types de réactions successives :

- ✓ La réaction d'alarme (d'urgence).
- ✓ Le syndrome général d'adaptation.

Les réponses varient en fonction de la nature et la durée du facteur agressif.

3. Les étapes de la réponse à un stress

3.1 .La réaction d'urgence

L'animal face à une agression peut adopter deux réactions comportementales : la fuite /combat (fight/flight).

En1911, Cannon a met en évidence l'intervention du système nerveux sympathique, qui se traduit par la libération des catécholamines. Cette phase peut durer entre 20 et 30mn, au delà de 30mn, l'organisme essai de s'adapter au lieu de lutter contre l'agression. (Morméde et Dantzer ,1979)

3.2. La phase de résistance

Cette phase à lieu suite à la persistance de l'agent causal. Dans ce cas l'organisme s'adapte à la nouvelle réalité et secrète une autre hormone (cortisol) qui lui permet de réagir adéquatement à la situation. Celle ci doit éventuellement être suivie par une détente, une résolution de la situation stressante. Si cette détente ne survient pas, le corps s'épuise.

3.3. Le stade d'épuisement

Cette phase correspond au dépassement des capacités d'adaptations, c'est-à-dire que toute l'énergie d'adaptation de l'organisme a été épuisée sous l'action suffisamment prolongée d'un agent agresseur. Il s'ensuit des symptômes de fatigue, d'usure, d'épuisement et surtout un taux chroniquement élevé du cortisol dans le sang associe à diverses maladies. (Morméde et Dantzer ,1979)

4. Le mécanisme neuroendocrinien lors de stress

4.1. La mise en jeu du système nerveux sympathique lors de stress

Elle est caractérisée par la libération sanguine des catécholamines qui provoquent dans l'organisme un ensemble de modifications physiques :

- Augmentation de la fréquence et la force des contractions cardiaques, ce qui permet un renouvellement plus rapide du sang.
- Respiration approfondie et dilatation des bronches assurant ainsi une meilleure oxygénation du sang.
- Contraction de la rate avec libérations accrues de globule rouge utiles pour le transport de cet oxygène.
- Libération du glycogène stocké dans le foie pour son utilisation par le muscle.
- Vasodilatation centrale et vasoconstriction périphérique qui sont à l'origine d'une redistribution du sang des téguments et des viscères vers les muscles et le cerveau.
- Mydriase.

Toutes ces modifications se font en l'espace de quelques secondes à quelques minutes. (Mormède et Dantzer, 1979) .

4.2. Mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrènalien

Les hormones glucocorticoïdes (principalement cortisol et corticostérone) sont de nature lipidique et synthétisé à partir d'un précurseur : le cholestérol, dans le cortex surrénalien au niveau des cellules de la zone fasciculée. La synthèse et la libération de ces hormones sont contrôlées par l'hypothalamus et l'hypophyse.

Les neurones du noyau para ventriculaire projettent leurs axones au niveau de la zone externe de l'éminence, au contact des capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire. Ils libèrent au niveau de leurs synapses directement dans le flux sanguin, un neuropeptide appelé CRF (Corticotropin releasing factor). Ce dernier, stimule la sécrétion d'ACTH (Adréno-Corticotropin hormone) par l'antéhypophyse.

L'ACTH agit sur les cellules corticosurrénaliennes par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire, couplé à l'adénylcyclase, stimule la synthèse et la libération d'hormones glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Celle-ci cheminent par le courant circulatoire jusqu'aux organes cibles et exercent également un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH, de CRF mais aussi au niveau des centres nerveux supérieurs via la présence de récepteurs au niveau de l'hypophyse, du noyau para ventriculaire de l'hypothalamus et de l'hippocampe dans le système limbique (Figure 3).

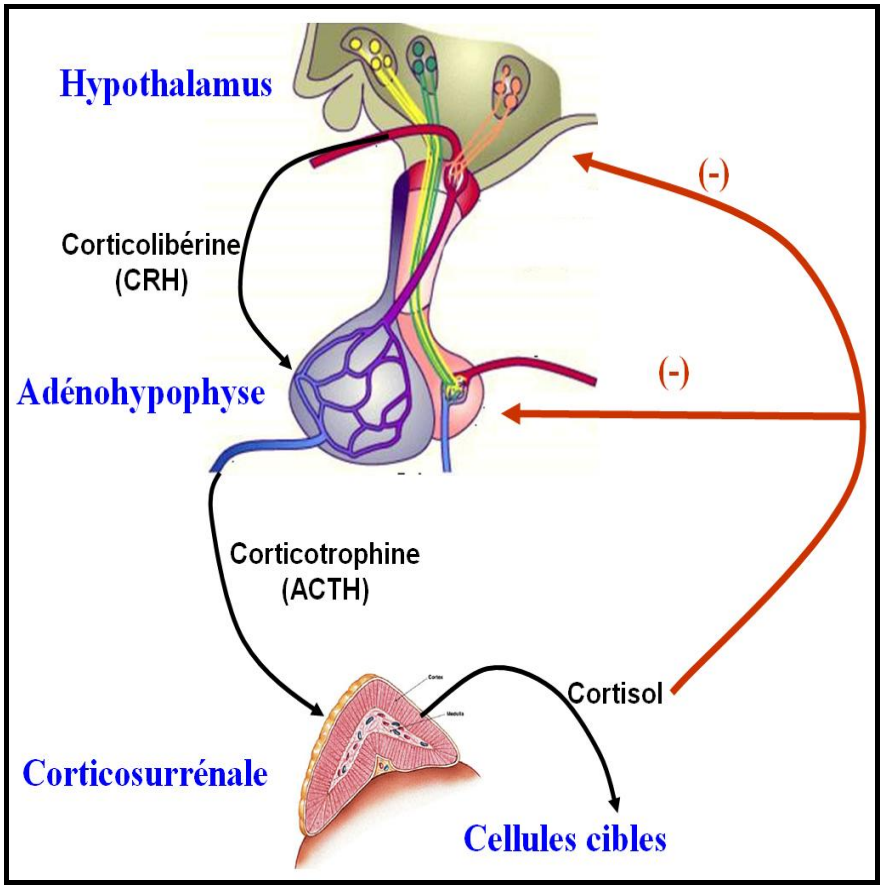


Figure 3 : le système hypothalamo-hypophysaire (histoblog.viabloga.com)

Rappelons aussi, que l'axe corticotrope, comme tout les axes neuroendocriniens est sous le contrôle des centres nerveux supérieurs et avec eux des connections anatomiques (le noyau para ventriculaire) reçoit des fibres noradrénergiques issues du tronc stimulant l'axe corticotrope ainsi que la plupart des neuo-transmetteurs (Acétylcholine, adrénaline, noradrénaline et histamine). Seul le GABA Y (Aminobutyroacid), exerce un effet inhibiteur (Brisville, 2006).

CHAPITRE III :

BIOMARQUEURS DU STRESS CHEZ LES BOVINS

A. Les hormones et les protéines impliquées lors de stress

A.1. Le système sympathique

Au cours de l'évolution, il a fallu développer un système de contrôle efficace pour cordonner chez les individus des complexités croissantes des fonctions de chaque organe et adapter rapidement leur rendement aux variations des conditions environnantes. Ce système de contrôle se compose du système nerveux central avec le cerveau et la moelle épinière, ainsi que de deux voies séparées de communication avec les organes périphériques : le système nerveux somatique et le système nerveux végétatif. Le système nerveux somatique (nerfs de la sensibilité superficielle et profonde, des organes des sens et des muscles squelettiques) sert à percevoir l'état du mode environnant et à gouverner les mouvements du corps adaptés à la situation (perception sensorielle : danger⟶ réaction : fuite ou attaque). En association avec le système endocrinien, le système nerveux végétatif contrôle le monde intérieur.il accorde les fonctions des organes internes aux besoins correspondants de l'organisme. L'activité du SNV est pratiquement indépendante du contrôle volontaire et fonctionne de façon autonome et présente une partie sympathique et une autre parasympathique. (Georges Hennen ,2001)

A.1.1. Organisation du système sympathique

Le système nerveux autonome ou végétatif (SNV) est responsable du fonctionnement de tous les organes à l'exception du système myoarthrosquelettique. Il se décompose en deux branches : la branche orthosympathique (sympathique, ∑), plutôt décrite comme un système d'alerte, catabolique, et la branche parasympathique, plutôt décrite comme un système de repos, anabolique. Seul le rôle du ∑ dans le stress a été étudié.

Des neurones de noyaux hypothalamique, du tronc cérébral et de la moelle épinière, envoient des axones se connectant avec les neurones pré-ganglionnaires localisées dans la moelle spinale de T1 à L2 ; ces neurones se connectent aux neurones post-ganglionnaires des ganglions sympathiques para vertébraux ou ceux des plexus pré-aortiques ; d'autres neurones pré ganglionnaires envoient des axones aux travers des ganglions correspondants et forment des nerfs splanchniques.

La médullaire surrénale où se localisent des cellules chromaffines, est directement innervée par des terminaisons des nerfs splanchniques dont les neurones se situent dans la moelle spinale thoracique.

Les neurones pré ganglionnaire sont cholinergiques ; leur neurotransmetteur, l'acétylcholine, exerce son action en se liant à des récepteurs nicotiniques.
Les fibres post ganglionnaires et la médullaire surrénale libèrent les catécholamines en

réponse à des influx émis par les centres régulateurs du système nerveux central, transmis par les neurones pré ganglionnaires.

les catécholamines exercent leurs actions en se liant à des récepteurs de la membrane plasmique ; ces récepteurs ont des caractéristiques fonctionnelles très variées , ce qui explique la diversité des effets biologiques des catécholamines sur le métabolisme , le système nerveux le système respiratoire , le système cardio-vasculaire , et les viscères abdominaux . Les terminaisons nerveuses sympathiques forment un réseau complexe environnant étroitement les cellules cibles ; elles possèdent de nombreux granules de sécrétion qui contiennent de la noradrénaline ; ces terminaisons peuvent à la fois accumuler, sécréter et récupérer la noradrénaline des fluides extracellulaires.

D'autres médiateurs, tels que des neuropeptides, sérotonine et purines (ATP, adénosine), sont Co-secrétés avec la noradrénaline ; ces neuromédiateurs agissent en tant que modulateurs sur le processus de sécrétion et comme co-transmetteurs de messages réceptionnés par des récepteurs spécifiques sur la cellule cible (Figure 4). (Georges Hennen ,2001)

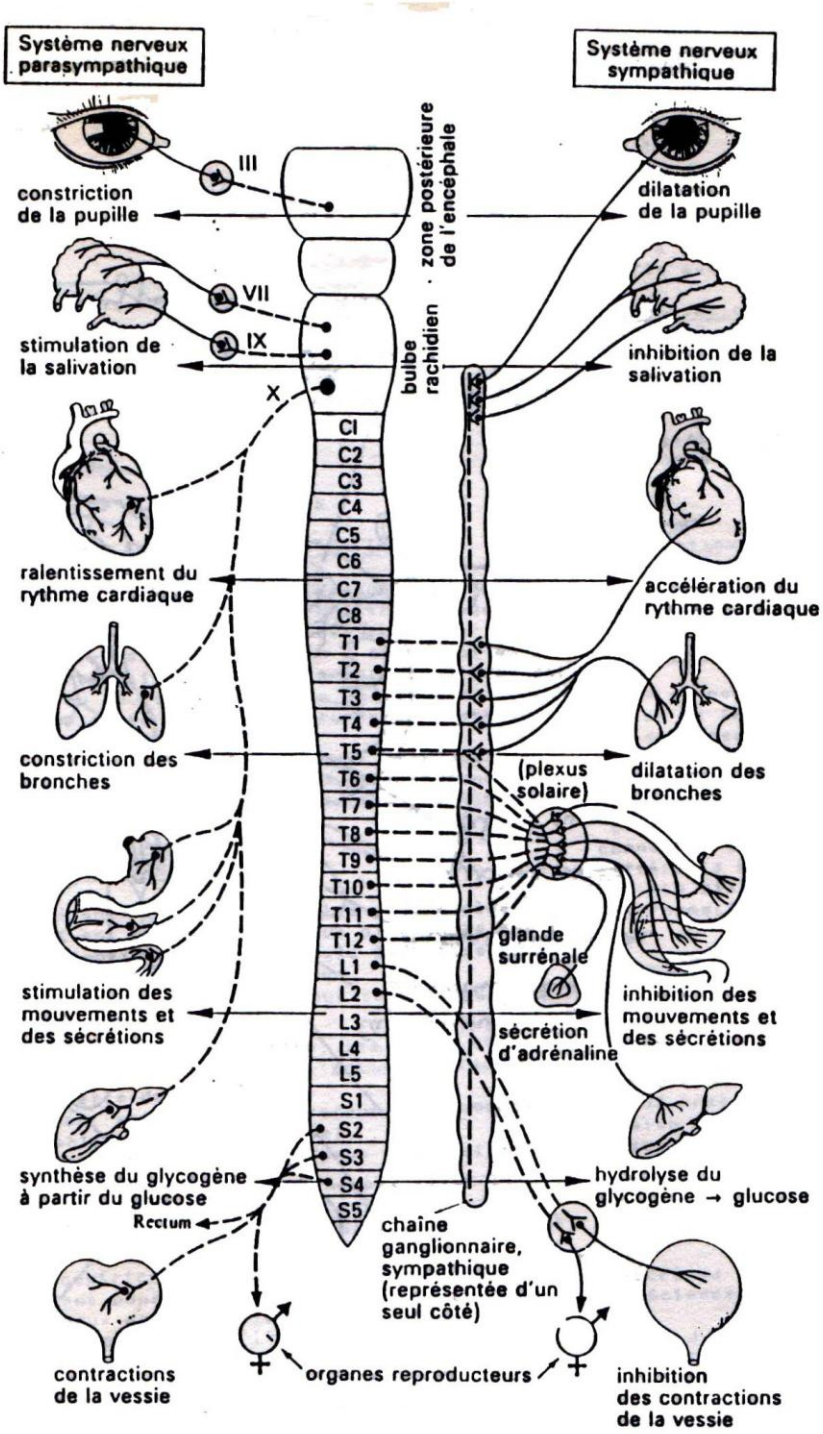


Figure 4 : Organisation du système nerveux sympathique autonome (d'après http://bio.m2osw.com/gcartable/systeme%20nerveux/systeme__autonaume.htm)

A.1.2. La médullaire- surrénale et les cellules chromaffines

La médullaire surrénale, entourée de la corticale, représente prés de dix pourcent de la masse totale de la glande. Les cellules chromaffines s'y regroupent en cordons environnés des terminaisons nerveuses, des nerfs splanchniques et du tissu conjonctif.

La médullaire reçoit son sang artériel des branches de l'artère phrénique, de l'aorte et de l'artère rénale. Les artères médullaires irriguent spécifiquement la médullaire surrénale mais le sang veineux du cortex est collecté dans la médullaire et forme des sinus veineux avec les capillaires médullaires. La veine surrénalienne droite se collecte dans la veine cave, la gauche dans la veine rénale.

Les cellules chromaffines sont innervées par des fibres pré ganglionnaires des nerfs splanchniques dont les neurones sont innervés par des fibres pré ganglionnaires des nerfs splanchniques dont les neurones se localisent dans la moelle de T3 à T9. Des neurones post ganglionnaires innervent les vaisseaux de la médullaire.

Les cellules chromaffines de la médullaire surrénale produisent surtout (85%) de l'adrénaline, ainsi que de la noradrénaline et d'autres médiateurs de structures distinctes des catécholamines.

Des cellules chromaffines peuvent occuper d'autres localisations que la médullaire surrénale. On en retrouve autour des ganglions sympathiques, en regard de l'aorte, surtout abdominale, et sous l'artère mésentérique ainsi que dans le pelvis. (Georges Hennen ,2001)

A.1.3. Régulation de l'activité du système sympatho-surrénalien

Les centres nerveux reçoivent des influx nerveux proprioceptifs, des messages chimiques par voie sanguine ainsi que des stimulis thermiques et presseurs. L'intégration de ces signaux aboutit à des régulations de l'activité des centres sympathiques du tronc cérébral et de l'hypothalamus. Ces centres assurent l'émission vers la périphérie d'influx nerveux qui seront convoyés des neurones sympathiques médullaires pré ganglionnaires vers les ganglions sympathiques.

Dans ces ganglions, chaque fibre pré synaptique active plusieurs neurones post ganglionnaires.

Des fibres pré ganglionnaires innervent directement la médullaire surrénale qui, activée, distribue ses catécholamines en circulation, ce qui leur permet une action systémique.

Les deux systèmes, neurones pré ganglionnaires et médullaire surrénale peuvent être activés conjointement, dans l'exposition au froid ou au cours d'exercices physiques.

Par contre, la médullaire surrénale peut être sélectivement activée alors que le système sympathique est réprimé : c'est la situation que provoque l'hypoglycémie et la réduction du volume circulant effectif.

A.1.4. Biosynthèse des catécholamines

La synthèse des catécholamines est exécutée à partir de la tyrosine, d'origine alimentaire ou synthétisée à partir de l'acide aminé essentiel, la phénylalanine, par une réaction catalysée par la phénylalanine hydroxylase.

La voie de synthèse des catécholamines est illustrée à la figure 5, la phénylalanine hydroxylase et la tyrosine hydroxylase, deux enzymes à fer, nécessitent la tétrahydrobioptérine comme cofacteur. L'hydroxylation de la tyrosine est l'étape limitante de la synthèse des catécholamines.

L'étape catalysée par la phènylèthanolamine N-méthyltransférase (n'est synthétisée qu'en présence de fortes concentrations de glucocorticoïdes) est propre aux cellules chromaffines de la médullaire surrénale, à certains neurones du système nerveux central ainsi que la rétine. Dans les neurones adrénergiques, de la noradrénaline est stockée avec de nombreux neuropeptides dans des granules sécrétoires. Dans les cellules chromaffines, ces granules contiennent la noradrénaline et l'adrénaline. Les cellules chromaffines contiennent également les précurseurs des enképhalines et d'autres neuropeptides et les chromogranines, protéines que l'on retrouve dans de nombreux tissus nerveux et endocriniens.

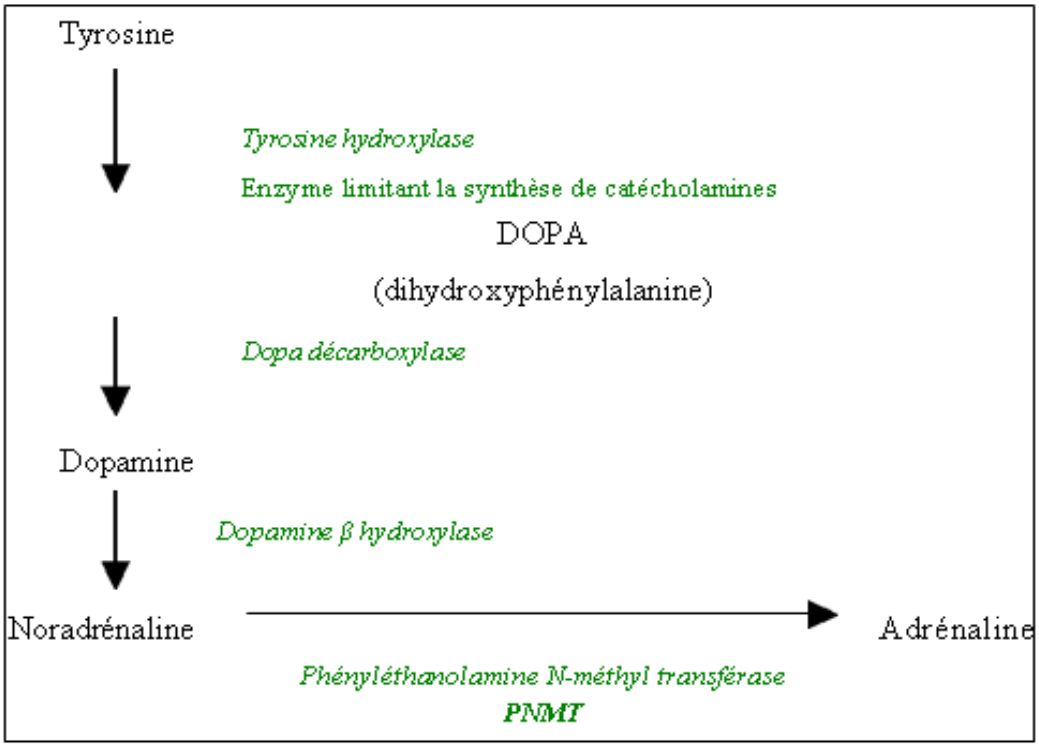


Figure 5 : Principales étapes de la biosynthèse des catécholamines

A.1.5. Dégradation des catécholamines

Les catécholamines ont une demi-vie extrêmement courte, de l'ordre de la minute (Hay, 1999). Cette fugacité est due à un catabolisme efficace. La majeure partie de la noradrénaline est captée dans les neurones pré synaptiques par un système de pompe, pour être recyclée ou dégradée. Le catabolisme des catécholamines se fait par deux voies principales. La première est une oxydation par la monoamine oxydase (MAO), une enzyme mitochondriale du foie, des reins, du cerveau et des terminaisons sympathiques. La seconde est une méthylation par la catéchol-Ométhyl transférase (COMT). Cette enzyme est présente dans de nombreux organes, à l'exclusion des terminaisons sympathiques, mais la majeure partie se concentre dans les reins et le foie (Golstein, 1995 d'après Hay, 1999). Les différents métabolites intermédiaires peuvent être des substrats de l'une ou de l'autre des deux voies et lorsqu'une des voies est saturée, l'activité de la seconde est augmentée. Ainsi, il est impossible de savoir de laquelle de deux voies provient un métabolite particulier. Les produits terminaux de ces dégradations (figuré en gras sur la figure 6) sont : l'acide Vanylmandélique (VMA) et le 4-hydroxy-3-méthoxy-phénylglycol (MHPG) pour la noradrénaline, et le VMA et la métadrénaline pour l'adrénaline. Les quantités relatives des métabolites sont représentées par l'épaisseur des flèches sur la figure 6.

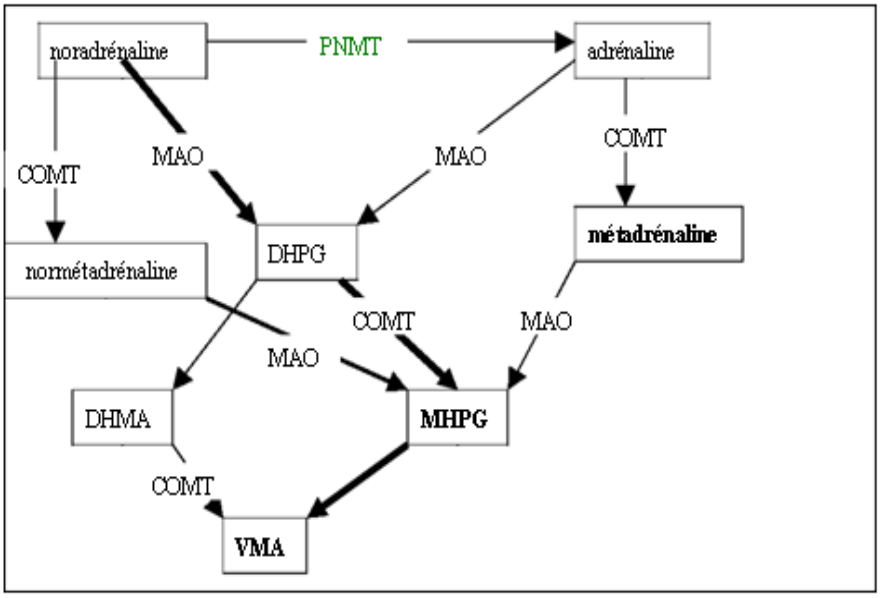


Figure 6 : Principales voies de dégradation des catécholamines (D'après Hay 1999) **.**

A.1.6. Les récepteurs des catécholamines

Les actions des catécholamines sont principalement orientées vers le catabolisme et la mise à disposition d'énergie pour l'organisme. En ce sens le système sympathique, qui met en jeu les catécholamines est considéré comme un système d'alerte. Les catécholamines exercent leurs actions au niveau des tissus innervés par le ∑ et des tissus porteurs de récepteurs (de type hormonaux) à l'adrénaline. Les récepteurs catécholaminergiques se divisent en récepteurs α1, α2 et β et leur activation provoque, via des protéines G, la production de seconds messagers et l'activation des canaux ioniques à l'intérieur des cellules cibles.

A.1.6.1. Les récepteurs α

- **Les récepteurs α1 adrénergiques** sont activés par la liaison de l'adrénaline et de la noradrénaline. La transduction de signal se fait par l'intermédiaire de protéine G et de l'activation de la phospholipase C, provoquant l'augmentation de la concentration intracellulaire de PIP2, IP3 et DAG qui induit des flux de Ca. Ils mèdient la vasoconstriction, la relaxation des muscles lisses intestinaux et utérins et induisent dilatation pupillaire ; ils activent la glycogénolyse.
- **Les récepteurs α2 adrénergiques** sont activés par les mêmes agonistes. La transduction du message se fait par l'intermédiaire de protéine G, antagonisant la formation d'AMPc ; la transduction des messages α2 adrénergiques s'exerce aussi par l'intermédiaire de flux de Ca : c'est le cas de ceux qui provoquent la vasoconstriction (influx de Ca), de ceux qui assurent la suppression pré synaptique de la sécrétion de noradrénaline (réduction de l'influx de Ca), la suppression de la sécrétion insulinique et l'activation de l'agrégation plaquettaire.

A.1.6.2. Les récepteurs β

Les récepteurs β adrénergiques activent les protéines G et l'adènylate-cyclase. Ils mèdient, entre autres, avec l'AMPc comme second messager, la stimulation de la contraction cardiaque, la broncho-dilatation et la vasodilatation.

Les récepteurs se distribuent en sous types β1, β2, β3.

- **Les récepteurs β1** sont également activés par l'adrénaline et la noradrénaline ; ils mèdient la stimulation cardiaque et la lipolyse.
- **Les récepteurs β2** sont essentiellement activés par l'adrénaline ; ils mèdient la vasodilatation, la dilatation bronchique et la stimulation prèjonctionnelle de la sécrétion de noradrénaline par les neurones sympathiques ; ils stimulent la glycogénolyse.

- **Les récepteurs β3** ne sont exprimés qu'au niveau du tissu adipeux, du colon et de la vessie ; ils sont activés par l'adrénaline. L'adrénaline provoque la lipolyse et active la thermogenèse, particulièrement active au niveau du tissu adipeux brun.

On notera également que toutes les catécholamines n'ont pas la même affinité pour tous les récepteurs. L'adrénaline et la noradrénaline activent de la même façon les récepteurs α et β1 mais on constate une différence dans l'activation des récepteurs β2 et β3. La noradrénaline a peu d'effets sur les récepteurs β2 contrairement à l'adrénaline. Par contre les récepteurs β3 sont 10 fois plus sensibles à la noradrénaline qu'à l'adrénaline.

Enfin les récepteurs sont répartis de façon très hétérogène dans les différentes cellules de l'organisme. Ainsi, l'activation de deux sous-types différents n'aura pas les mêmes conséquences biologiques.

Récepteurs α1 –adrénergiques	Récepteurs α2- Adrénergiques	Récepteurs β- Adrénergiques
Sont couplés à des protéines Gq. Modulation de l'activité des phospholipases à l'intérieur de la cellule.	Sont couplés à la protéine Gi. Inhibition de l'adénylcyclase, activation des canaux potassiques, inhibition des canaux calciques.	Sont couplés à la protéine Gs Stimulation de l'adénylcyclase.

Tableau 1 : Les récepteurs adrénergiques, leur couplage et leurs actions à l'échelle cellulaire (d'après Hay, 1999)

A.1.7. Action des catécholamines

A.1.7.1. Les actions métaboliques

Les actions métaboliques sont également très importantes. En effet, au niveau du foie, l'activation des récepteurs β2 provoque la glycogénolyse et accélère la gluconéogenèse, augmente le débit du glucose hépatique. Une contribution significative à ces effets est aussi assurée par l'activation des récepteurs α1. La stimulation des récepteurs α1 du tube contourné proximal du rein accélère également la gluconéogenèse et la sécrétion de glucose.

L'hypoglycémie entraîne une rapide activation de la sécrétion d'adrénaline par la médullaire surrénale, elle-même stimulée par des neurones pré ganglionnaires ; cette reposte est sous le contrôle des centres nerveux activés par des influx afférents, originaires de glucosenseurs périphériques , notamment hépatiques et par des effets centraux directs secondaires à l'hypoglycémie .

L'adrénaline freine la sécrétion d'insuline par le pancréas via des mécanismes α2 adrénergiques et réduisent l'utilisation de glucose par les tissus insulinodépendants et stimule celle du glucagon lors de hypoglycémie.

Au niveau des tissus adipeux, les catécholamines activent leurs récepteurs β1 des adipocytes et provoquent la lipolyse par activation de la lipase-hormone-dépendante. Au niveau de la graisse brune, les catécholamines stimulent l'activité de différenciation et le fonctionnement des adipocytes par l'intermédiaire de leurs récepteurs β3. Ils participent à la libération d'acides gras volatils et de glycérol dans la circulation générale (Hay, 1999).

Au niveau des muscles squelettiques et par activation de leurs récepteurs β2, les catécholamines stimulent la glycogénolyse.

Au niveau des muscles squelettiques et par activation de leurs récepteurs β2, les catécholamines stimulent la glycogénolyse. Ainsi, les catécholamines participent à l'accroissement de la quantité de métabolites énergétiques circulants et donc disponibles pour les cellules, et participent aussi à la mise en place d'une hyperglycémie.

A. 1.7.2. Les actions sur les systèmes cardiovasculaires et respiratoires

Les effets cardio-vasculaires exercés par l'activation des récepteurs β2, assurent la régulation de la dynamique cardiaque (augmentation de la fréquence et de la vigueur des contractions, accélération de la conduction de l'influx dépolarisant). Le tonus artériel est entretenu par l'activation des récepteurs α1.

Les effets des catécholamines sur les muscles lisses des vaisseaux s'expriment soit par la relaxation β2 adrénergique synergisant l'action de NO dont la production est activée par l'acétylcholine, soit par la vasoconstriction α1 adrénergique et entraînent une redistribution du sang circulant vers les muscles et le cerveau (Mormède, 1995).

Les catécholamines accroissent également la quantité d'oxygène disponible pour les cellules par l'augmentation de la fréquence et de la profondeur des mouvements inspiratoires, la dilatation des bronches déclenchées par l'intermédiaire des récepteurs β2 et de la quantité d'érythrocytes circulants par contraction splénique (Mormède, 1988 et 1995).

A. 1.7.3. Les actions sur la thermorégulation

A. 1.7.3. a. Les actions sur la thermogenèse avec frissons

La thermogenèse peut être le fruit de plusieurs mécanismes chez les mammifères : par le maintien du tonus musculaire, par les contractions musculaires due à l'exercice ou au frisson, par l'activité métabolique. Seule l'activité métabolique est soumise à une régulation nerveuse autonome. L'activation du système nerveux sympathique provoque une mobilisation des réserves glucidiques et lipidiques qui seront oxydées et produiront une quantité modérée de

chaleur. De plus l'adrénaline stimule la formation réticulée du système nerveux central et par conséquent la réaction d'éveil et le niveau d'activité générale de l'organisme. On voit donc que le système nerveux sympathique participe peu à la thermogenèse avec frissons.

A. 1.7.3.b. Les actions sur la thermogenèse sans frisson

Certains mammifères ont la particularité d'être pourvus de tissu adipeux brun : les animaux nouveau-nés, ceux habitués à l'exposition au froid et ceux qui hibernent. Ce tissu est constitué d'adipocytes de petite taille et de coloration beige à brune en raison de leur quantité de cytochromes. Ces cellules sont très riches en mitochondries dans les membranes internes des quelles se trouve un grand nombre de protéines appelées thermogénines. Il s'agit d'un transporteur qui abolit le gradient de protons et s'oppose à la production d'ATP. Le tissu adipeux brun a de très grandes capacités d'oxydation mais peu de capacités de production d'ATP : il produit donc une très grande quantité de chaleur. Ce tissu adipeux brun reçoit une innervation sympathique dont l'activation a un pouvoir calorigène très important (Combrisson 2003 /2004).

A.2- l'axe corticotrope

A. 2.1. Notion sur les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des hormones lipidiques issues de la transformation de cholestérol. Les deux principales hormones sont : le cortisol et la corticostérone,qui sont inégalement représentées au sein des différentes espèces animales .Le cortisol est l'hormone essentielle chez l'homme,bovin,ovin le chien,le porc,tandis que,la corticostérone domine chez la poule, le rat ou le lapin (Mormède et Dantzer,1979).Ces hormones sont présentent dans le sang majoritairement sous forme liées à l'albumine (liaison non spécifique) et à la transcortine (liaison spécifique) mais seule la forme libre, largement minoritaire, est active.

A. 2.2. La synthèse, libération et dégradation des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont synthétisés dans les cellules corticales des glandes surrénales à partir du cholestérol .Ce cholestérol est obtenu après l'hydrolyse d'ester du cholestérol par des enzymes activée par phosphorylation par l'adénylcyclase puis le cortisol (ou corticostérone selon l'espèce) est libéré de façon pulsatile avec une périodicité de 50 à 200 mn en fonction de l'espèce et des individus.

Les taux de base des glucocorticoïdes circulants varient en fonction du moment de la journée, les valeurs les plus élevées étant obtenues le matin pour les espèces diurnes et le soir pour les nocturnes.

Les taux de base sont également influencés par des facteurs physiologiques tels que l'age et la vie sexuelle (Mormède et Dantzer, 1979).

Ils sont métabolisés principalement au niveau du foie notamment par réduction des métabolites ainsi obtenus subissent une glucurono-conjugaison et dans une moindre mesure une sulfo-conjugaison avant d'être éliminés par voie urinaire.

D'autre part, une fraction du cortisol est convertie en cortisone (inactive sur les récepteurs cellulaires) puis dégradée et éliminée de la même façon que le cortisol.

A. 2. 3. Le mécanisme d'action du GC au niveau cellulaire

Les glucocorticoïdes (forme libre) traverse la membrane plasmatique et se fixe sur des récepteurs intracellulaires qui s'activent et se transloquent dans le noyau cellulaire. Au niveau des sites spécifiques de régulation de certains gènes ex : le gène de l'hormone de croissance. (Figure 7)

Il existe deux types de récepteurs aux GC :

- ✓ Les récepteurs de type 1(rénaux ou récepteurs aux minéralo-corticoïdes) possèdent une très forte affinité pour les GC.
- ✓ Les récepteurs de type 2 (hépatique ou récepteurs aux glucocorticoïdes) on une affinité environ dix fois moins importante pour les hormones GC (Hay, 1999).

À des concentrations basales, les GC se lient préférentiellement aux minéralo-corticoïdes tandis que lorsque leur concentration augmente, ils se lient aux glucocorticoïdes. (Brisville, 2006).

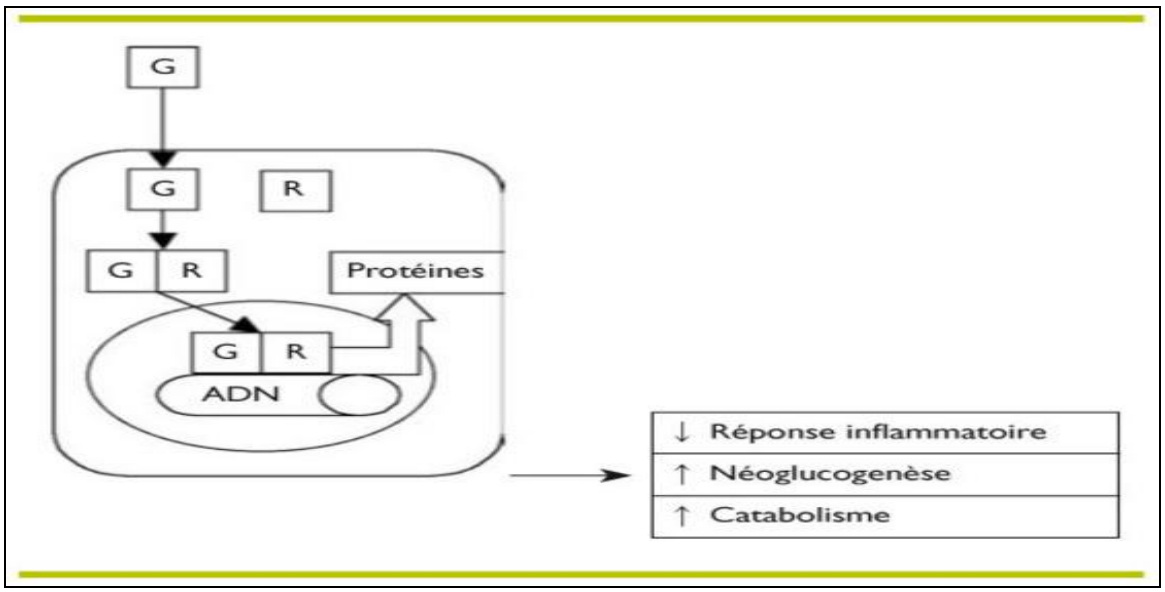


Figure 7 : mécanisme d'action et effet des glucocorticoïdes.

G : glucocorticoïdes ; R : récepteur cytoplasmique.

A. 2.4. Les actions des glucocorticoïdes

Selon Mormède (1979), les actions importantes des glucocorticoïdes sont :

- L'action néoglucogenique : Les glucocorticoïdes favorisent la synthèse du glucose à partir de substance non glycogène hépatique.
- ils facilitent les réactions des vaisseaux sanguins à l'adrénaline et à la noradrénaline.
- Agissent sur le système immunitaire, inhibent la formation d'anticorps, diminuent le nombre des lymphocytes et éosinophiles, et provoquent aussi l'involution des organes lymphoïdes.
- S'opposent aux effets de l'insuline et empêchent la pénétration du glucose dans les cellules de certains tissus.

Selon Brisville 2006, les Gc modulent la réaction inflammatoire selon deux mécanismes :

1- Par l'inhibition de la synthèse et la libération de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et les monocytes.

2- Synthèse d'une protéine, la lipocortine qui a pour effet d'inhiber la phospho-lipase A enzyme essentielle à la formation des leucotrienes et des prostaglandines puisqu'elle permet la formation de leur précurseur (l'acide arachidonique).Une action prolongée des glucocorticoïdes (stress chronique), a pour conséquence une amyotrophie, une ostéoporose et immunodépression.

A.3. Les protéines de l'inflammation aigue

La réaction inflammatoire aigue représente la réponse de l'animal hôte face à un trouble de son homéostasie contre toute lésion tissulaire pouvant être de nature infectieuse, traumatique, immunologique, néoplasique ou autre (Gruys et al, 1994). De plus, Ce type de réponse a pour but d'aider l'animal à lutter contre l'agresseur ou le trauma en vue de restaurer son homéostasie.

La protéine de l'inflammation la plus intéressante du point de vue diagnostic est celle qui présente des valeurs basales très faibles (fourchette de référence très étroite), qui n'est pas influencée par l'âge, le sexe, la génétique, mais qui augmente vite à des taux très élevés (plus de 100 fois) en réponse à l'inflammation. C'est également une protéine dont le niveau de réponse en fonction de la quantité de tissu lésé et dont les valeurs diminuent vite en réponse à un traitement, mais ne diminuent pas s'il n'y a pas guérison.

Les marqueurs protéiques de l'inflammation aiguë se répartissent en trois groupes: ceux à réponse modérée telles que la cérulo-plasmine ou la protéine C3 du complément (leur concentration augmente d'au moins 50 % lors de phénomène inflammatoire aigu), ceux à réponse marquée comme l'alpha-1-glycoprotéine acide, l'alpha-1-antitrypsine, l'alpha-1-antichymotrypsine, l'haptoglobine (Hp) ou encore le fibrinogène (leur concentration augmente de 200 à 300 %) et enfin les marqueurs présentant une réponse très marquée comme la

protéine-C réactive (CRP) et l'amyloïde A sérique (SAA), qui augmentent de plus de 1000 fois lors d'inflammation aiguë (Gabay et Kushner,1999).

A. 3.1. Généralité sur les protéines de l'inflammation aigue

A.3.1.1 Particularités d'espèces :

Selon Humblet et Godeau (2005), de nombreux marqueurs ont été identifiés chez les animaux domestiques lors d'inflammation aiguë. Néanmoins, il existe des particularités d'espèces, certaines protéines étant plus spécifiques d'une espèce que d'autre . Certaines APPs sont des protéines fœtales qui ne se trouvent généralement qu'en très faibles quantités dans le plasma de l'adulte, comme l'alpha-1-glycoprotéine acide chez le bovin et le porc par exemple (Conner et al. Itoh et al., 1990).D'autres APPs ne sont pas du tout modifiées lors d'inflammation ou d'infection chez une espèce, mais bien chez une autre: le serum amyloid P est une APP chez la souris mais pas dans l'espèce bovine (Bijl et al., 2004), l'alpha-1-antitrypsine ne se comporte pas comme une APP chez le chien, mais bien chez le bovin (Conner et al., 1988b).

La protéine-C réactive (CRP) est une APP chez le chien (Conner et al, 1988a), le porc (Heegaard et al, 1998) mais elle n'est pas considérée comme telle chez le bovin, bien qu'elle soit présente dans le sérum de cette espèce dans les conditions physiologiques (Kent 1992). Plusieurs études ont démontré que la CRP pourrait également être considérée comme marqueur de l'inflammation aiguë chez le cheval et chez le chat (Watanabe et al, 1993).

La cérulo-plasmine est une protéine de l'inflammation aiguë chez le mouton, le bovin et le chien (Skinner et Roberts, 1994). Par contre, ce n'est pas un très bon marqueur chez le porc (Eckersall et al, 1996).

L'alpha-1-glycoprotéine acide est un excellent marqueur de l'inflammation chez le chien, mais également chez le chat, lors de péritonite infectieuse féline notamment (Duthie et al, 1997).

Le fibrinogène est considéré comme marqueur de l'inflammation dans les espèces bovine, ovine et équine (Pfeffer et Rogers, 1989).

L'haptoglobine est une protéine de l'inflammation aiguë reconnue chez le porc (Heegaard et al, 1998), le chat (Kajikawa et al, 1999), le cheval (Taira et al, 1992), le chien (Solter et al, 1991), le mouton (Skinner et Roberts, 1994) et le bovin (Gruys et al, 1994).

L'amyloïde A sérique est un marqueur très précoce de l'inflammation aiguë dans l'espèce bovine (Alsemgeest et al, 1994), chez le cheval (Pepys et al, 1989) et le porc (Heegaard et al, 1998). De récents travaux ont pu mettre en évidence une réponse positive de cette protéine chez le chien mais également chez les chats souffrant de péritonite infectieuse féline (Higgins et al, 2003).

Certaines protéines de l'inflammation aiguë sont également typiques d'espèces en particulier telles que la pig-MAP (pig-major acute phase protein) chez le porc (Heegaard et al, 1998) ou encore la lipopolysaccharide binding protein chez le bovin (Horadagoda et al, 1995).

Parmi les protéines de l'inflammation aigue de l'espèce bovine qui seront détaillées dans notre manuscrit est l'haptoglobine car elle présente toutes les caractéristiques idéales d'une protéine de l'inflammation aiguë qui ont été décrites auparavant.

A.3.1.2. Lieux de synthèse

L'Hp est synthétisée principalement au niveau des hépatocytes (Friedrichs *et al*, 1995), mais d'autres lieux de synthèse ont également été mis en évidence, principalement chez l'homme. Yang et son équipe (2000) ont décrit, chez l'homme, l'expression du gène codant pour l'Hp par les macrophages et éosinophiles alvéolaires lors d'inflammation pulmonaire. L'Hp serait principalement détectée dans les régions où se sont infiltrées des cellules inflammatoires et pourrait être impliquée dans différents processus allergiques (Yang *et al*, 2000).

Friedrichs et collaborateurs (1995) ont mis en évidence une synthèse d'Hp par le tissu adipeux : L'expression du gène codant pour l'Hp s'accroît dans les adipocytes lors d'inflammation. L'Hp serait également synthétisée au niveau utérin chez la femme et la lapine (Sharpe-Timms *et al.*, 2000). Plus récemment, une étude a permis de confirmer son expression au niveau de la glande mammaire chez la vache laitière (Hiss *et al*, 2004).

A.3.1.3. Principaux rôles de l'haptoglobine

L'Hp se lie à l'hémoglobine (Hb) lors d'érythrolyse et ce complexe est très stable tant *in vivo* qu'*in vitro*. Son rôle n'est cependant pas celui d'une protéine de *trans*port pour l'Hb car l'Hp ne se dissocie jamais du complexe *in vivo*. C'est en réalité une protéine suicide qui élimine l'Hb libre circulante en vue de protéger l'hôte contre son activité oxydative, et le rein contre la néphrotoxicité de l'Hb libre ; elle permet également de récupérer le fer (Gruys *et al*, 1993). La disparition du complexe Hp-Hb se fait au niveau du système réticulo-endothélial hépatique qui le prélève par endocytose; chez la chèvre et le mouton, la demi vie du complexe est de 8 à 9 heures (Osada, 1988).

En ce qui concerne l'influence de l'Hp sur l'immunité, la plupart des études ont été réalisées en médecine humaine. Les cellules phagocytaires, neutrophiles et monocytes, peuvent capter une fraction de l'Hp circulante et la concentrer dans leurs granules cytoplasmiques, pour la libérer ultérieurement par exocytose sur le site d'inflammation (Wagner *et al*, 1996).

L'Hp se lie à des récepteurs de surface particuliers appartenant à la famille des intégrines situés sur les monocytes et les granulocytes (CD11b/CD18) et peut altérer la migration des neutrophiles.Elle agirait comme antagoniste dans l'activation du système immunitaire

(Wagner *et al*, 1996). L'Hp diminuerait la production d'anticorps en interférant directement avec la prolifération des cellules B et T, ce qui a été également démontré chez le veau par suppression de la blastogenèse de lymphocytes en culture (Murata et Miyamoto, 1993). L'Hp régule la synthèse des prostaglandines en inhibant la prostaglandine H synthétase, et démontre ainsi une activité anti inflammatoire *in vitro* (Jue *et al*, 1983). Elle a un rôle anti-oxydant en prévenant les lésions vasculaires oxydatives engendrées par l'Hb libre en se liant avec elle (Miller *et al*, 1997). Elle apporte une certaine protection contre le stress oxydatif favorisé par le fer de l'Hb. L'Hp a un rôle bactériostatique en rendant le fer de l'Hb non disponible pour les bactéries, mais également une activité bactéricide directe (Eaton *et al*, 1982).

L'Hp serait impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides : elle est associée aux lipoprotéines après son induction et sa libération dans le plasma (Katoh et Nakagawa, 1999). Elle modifierait la concentration en lipoprotéines ainsi que la distribution des lipides et apolipoprotéines plasmatiques.

L'Hp a été détectée dans les fractions HDL et VHDL de veaux infectés expérimentalement avec *Mannheimia haemolytica* et dans celles de vaches en lipidose hépatique (Katoh et Nakagawa, 1999).

B.Les marqueurs de stress chez le bovin

Une fois le terme et la notion de stress sont définis le plus précisément possible, il s'agit d'identifier des paramètres qui selon leurs modifications nous permettraient de déterminer la présence ou non d'un stress dans certaines situations. Des paramètres ont été déterminés à partir des modifications connues de l'organisme lors de stress. Parmi eux on peut distinguer des indicateurs comportementaux, biologiques, des indicateurs biochimiques et des protéines de l'inflammation aigue.

B.1. Les marqueurs comportementaux du stress

Le comportement normal d'un animal est appelé éthogramme. Tout comportement qui diffère de l'éthogramme peut être considéré comme anormal. Pour pouvoir considérer un comportement particulier comme indicateur de stress, quatre conditions sont requises d'après Ewbank (1985) :

- ✓ Le stresseur doit être identifié (et quantifié si possible) ;
- ✓ La réponse biochimique (sympathique et/ou corticotrope) doit être quantifiée et si possible corrélée avec le « niveau » du stresseur et le degré de la réponse comportementale ;
- ✓ Les changements de comportement doivent être flagrants, complètement décrits et quantifiés une atteinte au bien-être physique ou mentale de l'animal ;

Ewbank (1985) précise ainsi qu'un comportement anormal, seul, ne peut pas être un marqueur de stress. Pour considérer ce comportement anormal comme un marqueur de stress il faut le confirmer par une réponse biochimique. Il est pertinent de distinguer les réactions comportementales associées à un stress aigu de celles associées à un stress chronique, notamment parce qu'elles sont tout à fait différentes.

B.1. a. Les marqueurs comportementaux d'un stress aigu

Cannon (1929) a décrit les deux principaux types de réactions lors d'un stress aigu à savoir la fuite (flight) ou l'affrontement (fight). Broom et Johnson (1993) décrivent des changements d'orientation des animaux afin de mieux orienter leurs organes de sens, des changements posturaux, des arrêts de l'activité en cours, une immobilisation. Le plus souvent des vocalisations accompagnent ces comportements. Ils rapportent l'exemple du poulet qui, lorsqu'il entend un bruit inhabituel ou particulièrement fort, cesse de manger, lève la tête, pousse un cri, s'immobilise et fait face au stresseur. Le même type de comportement peut être rapporté dans les autres espèces de rente tels les bovins, les ovins ou les porcs.

Les signes comportementaux précédemment décrits semblent assez peu spécifiques d'un individu, d'une espèce, ou d'une situation. De plus, de nombreux paramètres peuvent influencer ces comportements, à commencer par l'individu (éleveur ou vétérinaire) ont bien l'habitude lorsqu'ils manipulent les animaux (une prise de sang ou de température) pratiqué sur deux animaux du même lot ne provoquera pas la même réaction : l'un relèvera simplement la tête tandis que l'autre essayera de taper le manipulateur ou de s'échapper. Un autre comportement souvent associé à un stress aigu est la défécation. Aussi, la présence d'une personne étrangère lors de la traite, poussent les vaches à bouser mais comment relier ce fait de façon certaine à un stress ? Il s'agit d'une fonction physiologique normale et il est difficile de l'associer systématiquement avec un stress.

L'aspect social est un paramètre important dans le stress (Veissier et coll., 1997), puisque un même animal ne réagira pas de la même façon s'il est dominant ou dominé, ainsi que s'il est seul ou en groupe. Par exemple un veau élevé seul, sans aucun contact avec des congénères est beaucoup plus réactif à un stimulus extérieur (un jet d'eau en l'occurrence) qu'un veau élevé avec ses congénères ou même bénéficiant juste de contacts visuels et /ou physiques.

D'autres comportements ont été signalés chez les races bovines lors d'un stress thermique, il s'agit de la réduction de la quantité d'aliment ingéré, qui est normalement une réaction naturelle à la réduction de la chaleur métabolique. Aussi, modification des habitudes d'alimentation comme le broutage qui augmente aux moments les plus frais de la journée.

Lors des périodes chaudes de l'année, l'animal adopte des positions comme les stations debout que coucher et le regroupement à l'ombre, une production accrue de la salive augmentation de la quantité d'eau consommée (10 gallon /j à 20 C° ,32 gallons /j à 35 C°).Pour la même étude des chercheurs ont montre une diminution du niveau d'ingestion des aliments grossiers d'environ 30%,une diminution de la durée d'ingestion de 50%,une augmentation de la vitesse d'ingestion de 26%et une diminution de la durée de rumination de 20% en comparaison avec une exposition des mêmes animaux à une température ambiante de 18°C(Guerouali,1997).

Les réactions comportementales aux stress sont certes intéressantes comme indices d'un stress mais elles sont trop variables pour nous permettre de les utilisés comme véritables marqueurs d'un stress.

B.1.b. Les marqueurs comportementaux d'un stress chronique

La présence d'un stress chronique chez les animaux de rente est un des aspects les plus étudiés au sujet du bien-être animal. En effet, on sait, et il est aisé de comprendre, qu'une intervention humaine ponctuelle provoque un stress aigu chez l'animal. Celui-ci est de courte durée et ne porte en général pas préjudice à l'animal, le seul risque étant souvent pour le manipulateur lui même. Par contre, les conditions et les techniques d'élevages modernes sont des sources de stress chronique et on cherche à détecter la présence et le niveau de stress afin de le diminuer de façon à ce qu'il ne porte pas préjudice à l'animal ni à sa valeur économique. D'après Veissier (1979), les stéréotypies sont définies comme « des activités répétitives, invariantes et sans fonction évidente ». La principale manifestation comportementale du stress chronique est l'apparition de stéréotypies que Dantzer (1994) associe à la non réalisation des besoins comportementaux spontanés. Il donne les exemples des porcs qui mâchonnent et lèchent ou des veaux qui font des « jeux de langue » (Veissier et al, 1998). Ces stéréotypies appelées également « tics » représentent une déviation d'un comportement naturel qui ne peut pas être réalisé. Cependant même si ces stéréotypies sont faciles à repérer, elles le sont beaucoup moins à quantifier et encore moins à associer à un stresseur particulier puisque ce sont le plus souvent l'ensemble des conditions d'élevage qui participe à leur mise en place.

Ainsi les marqueurs comportementaux du stress chronique semblent plus réguliers tout au moins au niveau d'une même espèce. Cependant, ils ne constituent pas non plus un bon marqueur de stress même s'ils représentent un signe d'alerte pour l'éleveur ou l'éthologue.

B. 2. Les marqueurs biologiques du stress

Est considéré comme marqueur biologique toute fonction de l'organisme modifiée par le stress et évaluée de la façon la moins invasive possible. Nous distinguerons une fois de plus les marqueurs de stress aigu et les marqueurs de stress chronique.

B.2.a .Les marqueurs biologiques d'un stress aigu

- **Le système cardiovasculaire**

Le système cardiovasculaire est le reflet du fonctionnement du système nerveux sympathique. Ainsi, les modifications du rythme cardiaque et de la pression artérielle serviront de marqueurs de l'activation du système nerveux autonome. Le premier et le plus simple de ces marqueurs est le rythme cardiaque. Il est soumis au contrôle du système nerveux sympathique à effet tachycardisant, et parasympathique (via le nerf X vague) plutôt bradycardisant. Lors d'un stress aigu, le rythme cardiaque peut ralentir si les animaux ont peur mais le plus souvent les animaux de rente présentent une tachycardie (Broom, 2003). Elle peut être mesurée par auscultation directe si les animaux sont habitués à être manipulés régulièrement afin que l'opération en elle- même ne déclenche pas un stress. Stephens et Toner (1975) proposent d'équiper un veau avec des électrodes percutanées, le rythme cardiaque étant alors transmis par télémétrie. Une autre solution serait d'utiliser un dispositif portatif non invasif qui se fixe sur le dos des animaux, comme l'équipement de certains chiens dont on enregistre l'électrocardiogramme sur 24 heures. Cette troisième solution ne peut se faire que sur des animaux isolés pour éviter que les « jeux » entre animaux ne débranchent ou n'abîment le dispositif. La fréquence cardiaque normale d'un veau de 2 à 4 mois est autour de 90 battements par minutes (bpm) et Stephens et Toner (1975) observent une élévation jusqu'à 145 bpm lorsque le veau présente un stress. La tachycardie est associée à l'activation du système nerveux sympathique.

- **L'appareil respiratoire**

Le rythme respiratoire est augmenté lors de stress aigu .du fait d'une activité physique accrue ou d'une émotion intense (Broom et johnson, 1993). L'intérêt de ce marqueur est sa simplicité d'observation, en effet il n'est pas nécessaire d'entrer en contact avec les animaux ni même de les approcher de près pour l'évaluer. La fréquence respiratoire d'un bovin peut être obtenue en observant les mouvements des flancs de l'animal, préférentiellement le flanc droit afin de ne pas être perturbé par les contractions du rumen. Sur des animaux adultes, il peut être moins facile de visualiser les mouvements respiratoires du fait de leur faible fréquence (12 à 20 chez un bovin adulte) et de la conformation des individus. Il est en outre

nécessaire que ce soit le même observateur qui fasse les relevés avant, pendant et après le stress dans un souci de reproductibilité.

Lors de stress thermique l'animal montre une polypnée superficielle, une respiration avec bouche ouverte et une hyperpnée.

- **La température corporelle**

La température interne d'un animal varie naturellement au cours de la journée notamment en relation avec l'activité, l'état d'éveil ou le degré de digestion. Elle est en générale plus basse le matin. La température est un paramètre clef de l'homéostasie. En effet, la température extérieure offre une large gamme de variations (45°C à -40°C pour les valeurs extrêmes) et l'organisme doit en permanence ajuster sa température interne en fonction des échanges thermiques et des productions de chaleur interne dues à la respiration cellulaire. Différentes études ont été menées (d'après Broom et Johnson, 1993) et ont pour la plupart mis en évidence une élévation de la température corporelle lors de stress aigu chez des rats (Georgiev, 1978), des singes (Reite, 1981) ou des veaux (Trunkfield, 1991), notamment lors de la montée dans un véhicule du transport ou avant l'abattage. On peut faire la même observation lorsque, au cours de l'examen clinique d'un chien, on relève une température de 39°C en absence de toute pathologie. On considère cette valeur comme normale par rapport aux 38,5°C généralement admis et cette tolérance est autant due à la variabilité individuelle qu'au fait que la manipulation en elle-même provoque un stress et donc une augmentation de la température de l'animal. Cependant, on peut également observer une baisse locale de la température lors d'un stress, lorsque l'activation du système sympathique ne traduit pas une vasoconstriction périphérique. Pour éviter ce biais, il suffit de prendre la température par voie rectale, et non la température tympanique, afin de bien relever la température interne de l'organisme et ne pas se contenter d'une température périphérique. L'intérêt de ce marqueur est sa simplicité de mise en œuvre notamment chez des bovins puisque c'est un geste non invasif et non douloureux qui en général ne déclenche pas de réaction de la part de l'animal.

B.2.b. Marqueurs biologiques d'un stress chronique

- **Le système cardiovasculaire**

Le rythme cardiaque comme nous venons de le voir peut être le marqueur d'un stress aigu, mais n'est d'aucun intérêt lors d'un stress chronique. La pression sanguine est un paramètre difficile à évaluer, à savoir la pause d'un cathéter artériel peut engendrer un stress aigu et interférer avec les mesures. Broom et Johnson ,(1993) mesurent la pression artérielle chez les primates, aussi mesure par henry et al (1975) sur des rongeurs de laboratoire. (D'après Brisville, 2006).

Lors de stress chronique ont mis en évidence des augmentations significatives en relation avec l'activation prolongée du système nerveux sympathique. Ce marqueur pourrait être intéressant à utilisé si on disposait d'une méthode non invasive et fiable de mesurer la pression artérielle. Aujourd'hui, c'est le cas du chat et du chien, à l'aide d'un brassard comparable à celui utilisé en médecine humaine et d'un doppler, mais ce système n'a pas été adapté à l'espèce bovine.

- **Croissance**

Elle est considérée comme un signe d'appel lorsqu'un animal ou un lot est malade ou mal à l'aise dans son environnement (comme l'arrêt ou le ralentissent de la croissance chez les jeunes et la perte de poids chez les adultes). Les hormones libérées au cours du stress ont une action catabolique prédominante : les catécholamines élèvent la consommation d'oxygène et le métabolisme de base ; elles accentuent la dégradation du glycogène hépatique et musculaire et stimulent la libération d'acides gras par le tissu adipeux .Les glucocorticoïdes diminuent la synthèse et accroissent la dégradation des graisses et des protéines ; cette action est synergique de celle des catécholamines. L'activation de l'axe hypophyso-corticosurrenalien est accompagnée d'une diminution de la sécrétion d'hormones anabolisantes, telles que la somatotrophine (ou hormone de croissance), des hormones sexuelles et les hormones thyroïdiennes. (D'après Mormède et Dantze, 1979).

Plusieurs chercheurs (Taché et al, 1978 ; Mormède et al, 1990 ; Broom et Johnson, 1993) ont montrés que des rongeurs de laboratoire perdent rapidement du poids lors de situations de stress chronique . Cependant le même type d'études menées chez les bovins (Leesink et al 2000, Veissier et al, 2001), ne montre pas de différences significatives entre les lots en situation de stress et les témoins. Veissier et al,(2001) ont montrés que des veaux soumis à de multiples changements de lot n'avaient pas une moins bonne croissance que de veaux témoins n'ayant jamais changé. Donc, la croissance peut être un excellent marqueur de stress chez les rongeurs de laboratoire mais pas chez les bovins.

- **La reproduction**

L'activation de l'axe hypophyso-corticosurrenaleien à des effets négatifs sur la sécrétion des hormones hypophysaires contrôlant le fonctionnement des organes sexuels, les gonadotrophines. Mormède et Dantzer (1979), ont démontrés que l'administration d'ACTH au cours de la phase de maturation folliculaire interfère l'ovulation et conduit à l'apparition de follicules ovariens kystiques en raison d'une suppression de la décharge de l'hormone hypophysaire LH normalement responsable de la rupture folliculaire. Cette affection progresse de façon graduelle : C'est-à-dire- au début lorsqu'un faible nombre de follicules sont atteints, le cycle sexuel continue et les performances ne sont pas modifiées ; quand les

follicules kystiques deviennent prédominants, l'activité ovarienne cyclique et la reproduction sont totalement inhibées (Wrathall,1975 d'après Mormede et Dantzer 1979).

Chez le mâle, on démontre que l'administration d'ACTH ou de corticostéroïdes diminue la production d'androgènes par les testicules (Mormede et Dantzer 1979).

Dobson et Smith (2000), ont étudie les mécanismes à l'origine d'un défaut de fertilité chez les vaches laitières. Cette étude fait suite à l'observation de certaines pathologies (l'hypocalcémie post partum, kyste ovarien, mammites et boiteries), qui entrainent une dépréciation des paramètres de fertilité : Allongement de 6 à 15 jours de l'intervalle vêlage -1ere IA , de 12 à 80 jours de l'intervalle vêlage –IA fécondante et une augmentation de 0,5 à 1,9 IA nécessaire pour obtenir une gestation.

Ils suggèrent que le stress réduit la fertilité parce qu'il interfère avec la synchronisation des évènements présidant l'ovulation à savoir la sécrétion pulsatile de GnRH et le pic de LH.

Egalement, une baisse de fertilité a été observé lors de synchronisations de chaleurs, de transports répétés ou de réallottements fréquents (Dobson et Teeble JE ,2000) .Aussi, le stress peut également affecter la fertilité ou le comportement sexuel des mâles qui refusent de saillir lorsqu'ils ont peur (Broom et Johnson, 1993). Les performances de reproduction sont donc un excellent marqueur de stress chronique d'origine sociale, psychologique (transport) ou physique (pathologie). Cependant les critères de reproduction peuvent être influencés par d'autres facteurs dont le facteur humain (comme l'observation des chaleurs). Il est alors important d'utiliser avec discernement les critères de reproduction comme marqueurs de stress notamment dans des élevages où connaît la bonne technicité de l'éleveur. De plus ces critères ne peuvent s'utiliser que sur des animaux pubères, et dont on maîtrise la reproduction. Ils sont par exemple inutilisables chez la chienne dont le cycle sexuel est de 6 mois ou chez des jeunes animaux (veaux).

- **Santé et longévité**

Ce concept est généré par l'observation d'animaux sauvages mis en captivité. Des tortues, par exemple, qui vivent près de 20 dans leur milieu naturel, ont une espérance de vie de 2 ans en captivité (Warwick, 1989 d'après Broom et Johnson, 1993). Les animaux de rente sont abattus lorsqu'ils ne sont plus économiquement rentables.

En plus, le stress est souvent mentionné comme co-facteur dans le déclenchement de maladie. Il est suspect d'être à l'origine d'un certain nombre de maladies chez les animaux et l'homme. Miller et Weiss ont montré l'apparition d'ulcère gastrique lors de stress chez le rat (d'après Henry et Stephens-Larson ,1985). Aussi, le nombre d'ulcère de la caillette est également un

critère régulièrement utilisé comme marqueur de stress lors d'étude chez le veau (Veissier et al 1998, Lensink et al ,2000).

Giesecke (1985) décrit l'incidence du stress sur la santé de la mamelle des vache laitière .La lactation d'une vache laitière haute productrice est considérée comme un stress majeur pour l'organisme ce la s'explique par l'utilisation importante de glucose qui finira de mettre l'organisme en situation de stress chronique. La mamelle présente alors un syndrome d'épuisement et l'épithélium mammaire est sensibilise à l'action des catécholamines.

Ses défenses naturelles sont affaiblies et prédisposent la vache aux mammites limitant ainsi son espérance de vie économique.

Des études ont démontre que une part importante des pathologie (respiratoire, podale, mamelle) observée dans les élevages bovins résulte d'un stress. Chez les jeunes bovins les pertes thermiques élevées provoques une diminution des immunoglobulines locales (IGA) dans le poumon et affaiblissent les autres moyens de défense. l'activité des macrophages et des lymphocytes est beaucoup plus faible. ce qui provoque la sensibilité des jeunes veaux aux agents infectieux. et aussi va limite son espérance de vie.

B.3. Marqueurs biochimique

B.3.a. Marqueurs biochimiques d'un stress aigu

- **Marqueurs d'action du système nerveux sympathique**

Les catécholamines sont secrétées lors de l'activation du système sympathique par un stresseur. En effet, l'étude de leurs variations plasmatiques est délicate du fait que la libération des catécholamines dans la circulation sanguine est rapide et fugace (demi–vie courte).Il ressort que leur sécrétion est sujette à des variations spontanées importantes.

Pour étudier les variations plasmatiques des catécholamines lors d'un stress aigu, il est nécessaire de mettre en place des conditions expérimentales spécifiques (Hay, 1999).En effet, Mormède (1988) a dosé chez le rat la concentration des catécholamines avant la manipulation et après ; il a trouvé que la concentration d'adrénaline et de noradrénaline avant la manipulation est de 100 pg/ml et 200 pg/ml et de 400 pg/ml et 900 pg/ml après la manipulation.

Kvetanansky et al, 1978 (d'après Broom et Johnson, 1993, Brisville, 2006) ont mis en évidence des taux plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline respectivement multiplies par 40 et par 6.

Lors du sevrage de veau, il a été observé une élévation du taux de noradrénaline de plus de 30% et d'adrénaline de plus de 70% (Brisville, 2006).Aussi, il a été souligné que les

variations périphériques des catécholamines sont très peu marquées chez les bovins par rapport à d'autres espèces (rat et ovin).

Mellor et al, 2002, ont étudiés les variations du cortisol, d'adrénaline et de noradrénaline chez des agneaux soumis à une castration et une amputation de la queue et à l'écornage chez les veaux. 5 minutes après l'intervention, ils constatent un pic du taux plasmatique de noradrénaline 10 à 30 mn après l'intervention .Par contre, le pic d'adrénaline est faible ou non significatif. Ils attribuent ces résultats à la première prise de sang faite 5mn après l'intervention, délai qui serait trop long pour pouvoir observer le pic précoce de l'adrénaline. Ils avaient en outre choisi de faire des prises de sang toutes les 10 mn plutôt que munir leurs animaux de cathéters parce que le prélèvement sanguin est plus rapide.

L'exposition aigue des vaches à 40°C provoque une forte élévation des taux circulants d'adrénaline (de 1,1à 2,5µg/l) et de noradrénaline (de 1,9 à 3,5 µg/l) et restent augmentés pendant toute la durée de l'épreuve. Chez le dindonneau, l'exposition aigue au froid (7°C) ou à la chaleur (32°c) provoque une activation sympathique générale, mise en évidence par la chute des taux tissulaires des catécholamines dans le cœur, le cerveau et les surrénales, après blocage chimique de leur synthèse ; la stimulation adrénergique n'est pas retrouvée chez des animaux préalablement acclimatés.

Pour les bovins en dehors des situations de stress thermique ; l'élévation des catécholamines est en relation directe avec les fonctions de thermorégulation (la sudation chez les bovins est sous contrôle des catecholaminergiques). (Mormede et Dantzer, 1979).

- **Marqueurs d'activation de l'axe corticotrope**

Le stress provoque l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticossurrenalien, qui se traduit par la sécrétion plasmatique de cortisol (ou corticostérone).

Mellor et al (2002) décrivent les variations du cortisol lors d'intervention douloureuse chez des veaux et des agneaux (même expérience citée précédemment), pour chaque type d'animal, ils ont utilisé un lot témoin et un lot de bovin écorné placés dans les mêmes conditions de contention , puis ils ont exercé une pression autour des cornillons .Le dosage de cortisol dans le sang à montré que l'augmentation de cortisolémie est différée dans le temps et que l'individu est encore en situation physiologique. Par contre, le lot écorné montre un pic de cortisolémie qui est observe au même moment que le témoin mais à une valeur près du double de celle du lot témoin et elle reste à un niveau élevée plus longtemps que chez le lot témoin.

Barnett et al, 1981 cité par Mormède (1988), n'ont pas mis en évidence l'augmentation de la cortisolémie chez des porcs isolés du groupe social mais une disparition du cycle nycthéméral

et une diminution de la transcortine plasmatique (protéine de transport spécifique du cortisol) dont la synthèse est régulée négativement par les corticostéroïdes.

D'autre part, Mormede (1988), a constaté lors de stress aigu une augmentation de la concentration du cortisol dans la salive ou corticosialie, proportionnelle à celle de la cortisolémie mais le rapport corticosialie-cortisolémie est très faible (0.065) (Brisville ,2006).Seul, le cortisol libre diffuse jusqu'aux glandes salivaires. Les concentrations plasmatiques du cortisol et d'ACTH sont des marqueurs du stress aigu assez simples d'utilisation. L'ACTH ne peut être dosé que dans le plasma car sa nature peptidique lui interdit la diffusion passive à travers les membranes. Les variations de l'ACTH imposent des prises de sang à intervalles très rapprochés pour être interprétables, puisqu'elles sont limitées dans le temps. Les variations du cortisol interviennent par contre plus tardivement et leur persistance est plus longue. C'est à dire que lorsque l'intensité du stimulus stresseur augmente, la cortisolémie plafonne rapidement tandis que la concentration plasmatique de l'ACTH continue à augmenter proportionnellement.

- **Autre marqueurs**
  - ✓ **β -endorphines**

Les β-endorphines sont des hormones peptidiques trouvées dans l'hypophyse et dans certaines parties du cerveau et qui se lient de façon spécifique aux récepteurs de la morphine (contrôle de la douleur et des émotions). (D'après Mormède, Dantzer, 1978).

Aurich et al, (1993) et Hydbring et al, (1999) ont observés une élévation de β -endorphines chez la vache au vêlage par contre, Cooper et al,(1995) n'ont pas observés de variation des β-endorphines plasmatique lors de l'écornage de bouvillons.

  - ✓ **Progestérone**

La progestérone est une hormone stéroïdienne sexuelle produite par le corps jaune.

Cooper et al (1995) mettent en évidence une élévation significative du taux plasmatique de progestérone chez des bouvillons soumis au stress de l'écornage.

Dans certaines situations comme le stress thermique, le corps jaune devient hyperactif, donnant lieu à une sécrétion excessive de la progestérone et causant ainsi une prolongation du pseudo gestation et de la gestation (Judith, 1981)

D'autres effets de fortes températures ont été signalés, tels que : des retards d'involutions utérines, une augmentation des retentions placentaires et un raccourcissement de la durée de gestation. (Paccars, 1981).

B.3.b. Les marqueurs biochimiques d'un stress chronique

- **Les marqueurs dus à l'activation du système nerveux sympathique**

Les caractéristiques de sécrétion des catécholamines (réactivité, labilité et pulsatilité) en font de très mauvais marqueurs d'un stress chronique. Par contre, nous avons vu que l'activation régulière et soutenue du système nerveux sympathique entraîne une augmentation progressive et durable de l'activité des enzymes de synthèse des catécholamines dans les glandes médullo-surrénales et les ganglions sympathiques (Hay, 1999). Les enzymes dont on détecte une augmentation de l'activité sont la TH (tyrosine hydroxylase) et la PNMT (phenylethanolamine N-methyltransférase). Des techniques de dosage ont été développées chez les animaux de laboratoire, comme la méthode par compétition visant à évaluer le taux de renouvellement de noradrénaline à partir de la vitesse de disparition d'un traceur (noradrénaline radioactive par exemple) et plus récemment la RT-PCR comparative qui permet une évaluation quantitative (Kvetnansky et al. 2004). Cependant les différentes méthodes employées nécessitent le sacrifice des animaux afin de prélever les glandes surrénales et les ganglions sympathiques.

L'activation chronique du système sympathique ne peut pas être détectée par une augmentation des taux plasmatiques des catécholamines. Cependant, elle a pour conséquence un relarguage fréquent d'une quantité assez importante de catécholamines qui seront dégradées. La principale voie de d'élimination des catécholamines et de leurs métabolites étant la voie urinaire, il apparaît donc intéressant d'utiliser les concentrations urinaires de catécholamines comme marqueurs d'un stress chronique (Hay, 1999). En effet, les mesures urinaires reflètent l'activation du système sympathique sur une large période (entre deux mictions) et en gomment l'aspect pulsatile. D'autre part, elles ne sont pas biaisées par le stress généré par la contention et le prélèvement. De plus la collecte d'urine est un geste facile, pas ou peu invasif et utilisable sur un grand nombre d'individus. Les catécholamines urinaires sont dosées par HPLC, après purification, avec une détection électrochimique. Les différentes catécholamines et leurs métabolites sont identifiés par leur temps de rétention. Les valeurs obtenues sont corrélées au taux de créatinine urinaire (mesuré au préalable) afin de lever le biais créé par la variabilité des intervalles entre la dernière miction de l'individu et la collecte. Ce procédé a l'avantage de permettre la collecte des urines à n'importe quel moment de la journée. Ainsi le dosage des catécholamines et de leurs métabolites dans l'urine est assez simple à mettre en œuvre sur le terrain et sur un nombre important d'animaux qui restent vivants (Hay et Mormède, 1 997).

- **Les marqueurs dus à l'activation de l'axe corticotrope**

Les concentrations plasmatiques du cortisol et d'ACTH subissent peu de variations lors d'activation chronique de l'axe corticotrope (Mormède, 1995). Les caractéristiques de leur

sécrétion (pulsatilité et rythme circadien) et le biais créé par la contention et le prélèvement sanguin rendent ces variations indétectables sur une mesure ponctuelle (Hay 1999). Cependant, l'accumulation des mesures permet de mettre en évidence une diminution des variations circadiennes et un « lissage » des cortisolémies au cours de la journée : études par Janssens et al. 1995 chez le porc et par Przekop et al. 1985 chez la brebis). La cortisolémie basale ne semble pourtant pas être un marqueur facilement utilisable en routine pour mettre en évidence un stress chronique.

Lors d'une activation chronique de l'axe corticotrope on peut observer une augmentation du poids de celle-ci (mis en évidence chez le rat par Lemaire et al. 1993). Cependant cette mesure nécessite le sacrifice de l'animal.

On peut mettre en évidence les modifications structurales dues à l'activation chronique de l'axe corticotrope par des tests dynamiques de stimulation et de freination (Veissier et al. 1988, 1997). Le test de freination met en œuvre le rétrocontrôle qu'exercent les hormones corticoïdes sur l'axe corticotrope par le biais de l'hypophyse. Pour cela on utilise un puissant corticoïde de synthèse, la dexaméthasone, qui freine de façon sélective la synthèse et la libération d'ACTH et par conséquent abaisse la cortisolémie environ 14h après l'injection (Veissier et Le Neindre 1988). Lors de stimulation chronique de l'axe corticotrope on observe un « échappement » c'est-à-dire que la cortisolémie ne diminue pas ou peu, suivant les individus en réponse à l'injection de dexaméthasone.

Il existe également deux tests de stimulation. Le premier fait intervenir la réponse du cortex surrénalien à l'ACTH. On injecte par voie intramusculaire de l'ACTH et on observe en réponse un accroissement de la cortisolémie dès 10 mn et jusqu'à 180 mn après l'injection chez les bovins (Veissier et Le Neindre 1988). Lors de stimulation chronique de l'axe corticotrope on observe une augmentation de la sensibilité du cortex surrénalien à l'ACTH qui se traduit par une augmentation plus forte de la cortisolémie (Veissier et al. 1997, Lensink et al. 2000). Le protocole généralement mis en œuvre chez le veau est le suivant : injection de dexaméthasone à 20 µg/kg de poids vif le premier après le repas du soir (18h), puis une injection d'ACTH IV après le repas du matin (9h).

Les prises de sang sont faites avant chaque injection et 30 et 180 minutes après l'injection d'ACTH (Veissier et al. 1997, 1998, 2001 et Lensink et al. 2000). Le second test de stimulation met en jeu la réponse de l'ensemble de l'axe corticotrope à une injection de CRH (Veissier et al. 1999). L'augmentation de l'ACTH (10 min après l'injection) et du cortisol (20 min après l'injection) plasmatiques montrent respectivement la réactivité de l'hypophyse et du cortex surrénalien. Les deux réponses seront exacerbées en cas de stress chronique.

Enfin un autre moyen d'évaluer l'activation chronique de l'axe corticotrope est la mesure des glucocorticoïdes urinaires et de leurs métabolites. La voie urinaire est leur principale voie d'excrétion, et les mesures urinaires affranchissent du caractère circadien de leur libération puisque la période de stockage est en général assez longue. De plus le prélèvement urinaire est un geste simple et peu stressant pour l'animal. Le cortisol urinaire résulte de l'ultrafiltration du sang et sa concentration est très bien corrélée à la concentration plasmatique de cortisol libre. À l'heure actuelle la plupart des études dosent préférentiellement le cortisol urinaire plutôt que ses métabolites du fait d'une meilleure information et du perfectionnement des techniques de laboratoire (Hay, 1999). Les techniques de référence sont les dosages par chromatographie (notamment HPLC) après extraction, couplés à une détection par absorption UV autour de 240 nm (bonne spécificité), par fluorimétrie (meilleure sensibilité) ou par spectrométrie de masse (meilleures spécificité et sensibilité mais coûteuse). Des techniques immuno-chimiques sont également envisageables sous réserve de disposer d'un anticorps spécifique du cortisol ne présentant pas de réaction croisée avec la cortisone qui est également largement excrétée dans les urines. Comme pour les catécholamines il est nécessaire de corréler les valeurs de cortisol urinaire à celles de la créatinine afin de lever le biais dû aux différences de temps d'accumulation de l'urine avant prélèvement.

- **Les marqueurs issus de l'axe thyroïdien**

L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien est en partie responsable des phénomènes de croissance de l'organisme. Il s'agit d'un système plutôt anabolique et les hormones thyroïdiennes sont des facteurs de croissance reconnus pour la croissance tissulaire. Pour évaluer l'axe thyroïdien, ont dose habituellement la triiodothyronine, ou T3, qui est l'hormone active sur les tissus périphériques. Cependant elle n'est présente qu'en quantité très modérée dans le sang circulant : c'est la thyroxine, ou T4, qui représente la principale forme de transport. Ces deux hormones sont en partie liées à des protéines plasmatiques, et on peut en doser la fraction libre ou la totalité. L'axe corticotrope interagit avec l'axe thyroïdien comme le précisent Kühn et al. (1998). Ils rapportent qu'une activation de l'axe corticotrope inhibe la fonction thyroïdienne chez les vertébrés adultes.

Cependant, ils observent également que chez le fœtus ou l'embryon, les hormones glucocorticoïdes provoqueraient plutôt une augmentation de T3 circulant, notamment ayant un effet activateur de la transformation de T4 en T3 (observation faites chez le fœtus de mouton et l'embryon de poulet). Des études ont montré des variations des taux plasmatiques d'hormones thyroïdiennes lors de stress aigu d'origine hyperthermique (Magdub et al.1982)

ou hypothermique (Godfrey et al. 1991). On comprend aisément que celles-ci contribuent à lutter de façon spécifique contre le stresseur qui est la température extrême puisque l'axe thyroïdien est un régulateur de la production de chaleur dans l'organisme. Helmreich et al. (2006) se sont intéressés aux modifications des hormones thyroïdiennes circulantes lors de stress chronique causé par des coups répétés administrés à des rats. Ils mettent en évidence une chute du taux plasmatique de T3 suite à la situation de stress chronique provoquée chez ces rats. D'autre part Fazio et al. (2005) montrent que des taurillons limousins présentent une légère augmentation des hormones thyroïdiennes (libres et totales) après un court trajet en camion et une forte augmentation lors d'un long trajet. Ce sont des situations de stress respectivement aigu et chronique. Chez les bovins des modifications des taux plasmatiques de T3 et T4 semblent être assez facilement les témoins d'une situation de stress chronique. Leur dosage est facile puisqu'il se fait par une méthode immuno-enzymatique en routine. De plus les hormones thyroïdiennes ne sont pas sujettes à des variations circadiennes.

- **La glycémie**

La glycémie est un critère indirecte de l'activation de l'axe corticotrope. À l'état normal, le glucose sanguin de la vache est produit par le foie à partir de propionate de lactate et de certains acide aminés ,sa glycémie normal se situe entre 0.4 et 0.7g/l (Brugere-picoux,1995).

Lors de stress, il y a augmentation des hormones de contre-regulation (cortisol, catécholamine) ce ci aboutit à une hyperglycémie par plusieurs mécanismes.

Ces hormones facilitent la glycogénolyse et diminuent la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène ; aussi elles induisent une insulino-resistance se caractérisant par une baisse de l'utilisation du glucose. Durant cet état l'insulinémie est augmentée car son action est diminuée.En plus la concentration plasmatique en glucagon augmente pendant et après le stress (Lindsey et al 1974) et la principale fonction du glucagon est de libérer les réserves de glycogène et de stimuler la néoglucogenèse.

Mormede (1988) a noté qu'un lot de veaux mis à l'engrais à l'attache en cases individuelles pendant 8 jours après l'allotement présente une hyperglycémie par rapport à un lot de veaux témoins élevés librement en groupe.

- **Le cholestérol**

Lors de stress, l'action des glucocorticoïdes conduit d'une part à l'augmentation des acides gras libres provenant de la mobilisation des réserves lipidiques qui induit une accumulation des corps cétoniques qui sont dangereux pour l'organisme, et d'autre part une

accumulation des LDL, le taux élevés de ces derniers est un facteur de risque prépondérant dans l'apparition de l'athérosclérose. Cette maladie est caractérisée par un dépôt de plaques contenant du cholestérol (plaques d'*athérome*) sur les parois des artères, ce qui a pour effet d'en réduire le diamètre interne et, par conséquent, d'entraver le flux sanguin. Les caillots qui se forment dans les artères coronariennes et qui provoquent des crises cardiaques se développent plus facilement là où les artères sont obstrués par des plaques de ce type.

En fait, il semble qu'un taux de LDL élevé par rapport au cholestérol total soit le facteur de risque d'athérosclérose le plus important, d'où le qualificatif de « mauvais cholestérol » parfois donné aux LDL. Un taux élevé de LDL dans le plasma contribue, en outre, à accroître le risque de crises et d'atteintes cardiaques. Les LDL, quant à elles, peuvent renfermer un excès de cholestérol et le ramener au foie ; on les qualifie parfois de « bon cholestérol ».

B.4. Les marqueurs protéiques de l'inflammation aiguë dans l'espèce bovine

Chez les ruminants et plus particulièrement chez le bovin, les principales protéines de l'inflammation aiguë sont :

- **Les marqueurs négatifs** : le fer, le zinc, le calcium, les vitamines A et E, mais également l'albumine (Jacobsen et al., 2004) et la transferrine chez les bovins infectés expérimentalement par Haemophilus somnus (MacNair et al., 1998).
- **Les marqueurs positifs** : le fibrinogène, l'alpha-1-antitrypsine, l'alpha-1-antichymotrypsine, la cérulo-plasmine, l'alpha-1-glycoprotéine acide et l'alpha-2-macroglobuline (Godson et al, 1995). Le SAA est considéré comme un des deux principaux marqueurs de l'inflammation aiguë chez le bovin (Alsemgeest et al., 1994).Sans oublier , la fétuine, première protéine fœtale à avoir été décrite et identifiée comme APP dans l'espèce bovine (Dziegielewska et al., 1992) et haptoglobine comme APP majeure chez les ruminants, et plus particulièrement dans l'espèce bovine (Gruys et al.,1994).

B.4.1. Variation de l'haptoglobine dans l'espèce bovine

B.4.1.1. Variations physiologiques

L'haptoglobine est considérée comme protéine sérique normale chez les espèces équine et porcine tandis que chez la vache en bonne santé, ces taux de base étaient très bas, voire indétectables (Godson *et al*, 1996).En effet,une concentration allant jusqu'à 100 mg/l peut être considérée comme étant dans les limites physiologiques (Panndorf *et al.*, 1976). Les techniques de dosages mises au point récemment ont permis de déterminer avec plus de préc*i*sion les valeurs de référence de l'Hp chez les bovins en bonne santé. De manière

générale, elles varient de 0 à 60-70 mg/l selon les auteurs et les méthodes utilisées (Saini *et al*, 1998).

Le vêlage est associé à une réaction inflammatoire aiguë et physiologique : cette réponse débute juste après le vêlage probablement suite aux lésions tissulaires liées à l'activité du myomètre puis à la relaxation et dilatation subséquentes du cervix lors de l'expulsion du veau (Koets *et al.*, 1998). La parturition s'accompagne d'une augmentation de la concentration en Hp qui peut être considérée comme physiologique chez la vache. L'Hp commence généralement à augmenter la veille du vêlage, pour atteindre un pic aux alentours des deuxième et troisième jours post-partum, et revient à des taux de base entre 7 et 14 jours après le vêlage (Uchida *et al.*, 1993).Ultérieurement, l'Hp décroît au fur et à mesure de l'involution utérine (Sheldon *et al.*, 2001).

Aussi, un transport de 1400 km réalisé en 2 jours s'est accompagné d'une augmentation de la synthèse d'Hp chez des veaux de 6 mois (Murata et Miyamoto, 1993).

Alsemgeest et collaborateurs (1995) ont dosé les concentrations en Hp sérique chez des veaux âgés de quelques jours. Le mode de vêlage n'a eu aucune influence sur la concentration en Hp chez le veau car elle est restée indétectable chez tous les animaux inclus dans l'étude. L'Hp sérique était également non détectable chez six veaux sur huit souffrant de pathologies diverses (omphalite, phlegmon urinaire, diarrhée, hernie diaphragmatique et pneumonie catarrhale).Par contre, deux veaux malades âgés de 4 jours ont présenté une réponse en Hp ; l'un souffrait d'un trauma et l'autre d'une pneumonie aiguë nécrosante et fibrineuse. La synthèse hépatique d'Hp pourrait ne pas être pleinement fonctionnelle dans les premiers jours de la vie extra-utérine. Il semblerait en effet que le foie du nouveau-né soit capable de synthétiser du SAA, mais dans une moindre mesure que le foie de l'adulte. En effet, les valeurs mesurées chez les veaux sains étaient inférieures à celles observées chez des animaux adultes en bonne santé (Alsemgeest *et al*, 1995).

B.4.1.2. Variations pathologiques

L'Hp est considérée comme un excellent marqueur d'inflammation aiguë chez le bovin, que ce soit lors de phénomène naturel ou d'inflammation expérimentale car ses taux physiologiques sont très bas voire indétectables chez les animaux en bonne santé mais elle peut présenter des augmentations sévères (jusqu'à plus de cent fois) en cas d'inflammation aiguë.

L'augmentation de sa concentration sérique a souvent été corrélée avec l'étendue et la sévérité de l'infection (Grell *et al.*, 2005). Par contre, cette corrélation n'a pas toujours été établie lors d'infections mammaires et génitales notamment

(Hirvonen *et al.*, 1999a ; 1999b). L'Hp peut permettre de faire la distinction entre un phénomène inflammatoire aigu et un phénomène chronique, car elle augmente rarement dans ce dernier cas (Horadagoda *et al.*, 1999). Elle a fait preuve d'une plus grande efficacité que l'hématologie pour différencier l'inflammation aiguë d'un phénomène chronique (Horadagoda *et al*, 1999).

Le délai d'augmentation des concentrations sériques en Hp peut être variable, mais de manière générale, elle commence à augmenter dans les 12 à 24 heures suivant le début du phénomène inflammatoire (Salonen *et al*, 1996). Des concentrations sériques jusqu'à 100 fois supérieures aux valeurs basales peuvent être observées lors de processus
inflammatoire aigu (Conner *et al*, 1988b).

Différents seuils ont déjà été proposés pour faire la distinction entre absence et présence d'inflammation aiguë, et même pour qualifier la sévérité de l'inflammation.

De manière générale, une valeur inférieure à 100 mg/l peut être considérée comme étant toujours dans les valeurs physiologiques. Si l'Hp n'est pas détectée dans le plasma, il y a une forte probabilité d'absence d'inflammation aiguë (Panndorf *et al.*, 1976). Des variations individuelles ont pu être mises en évidence quant à la réponse en Hp. Elles pourraient être liées au génotype, au métabolisme de l'animal et à son statut face à la maladie, certaines vaches pouvant avoir une réponse en APPs plus importante de manière innée. Idéalement, des mesures séquentielles chez le même individu seraient indispensables pour ne pas biaiser les résultats avec cet effet individu (Jacobsen *et al*, 2004).

Il existerait peut-être même une différence de réponse selon le type d'infection ou d'inflammation (Jacobsen *et al*, 2004). L'agent pathogène pourrait éventuellement influencer l'intensité de la réponse en Hp lors de pathologies mammaires notamment, mais cela reste encore à démontrer par des études plus ciblées impliquant divers agents pathogène.

B.4.1.2.a. A l'échelle de l'individu

La réponse de l'Hp lors d'infection virale est variable. Certaines études n'ont mis en évidence aucune réponse en Hp au cours de maladies virales telles que la peste ou la leucose bovine (Panndorf *et al.*, 1976). D'autres maladies virales, probablement accompagnées de lésions inflammatoires plus sévères ont engendré une réponse en Hp.

Hofner et collaborateurs (1994) ont pu mettre en évidence une augmentation d'Hp chez des bovins souffrant de fièvre aphteuse après la phase de virémie (le jour même d'apparition des signes cliniques, maximum 1 ou 2 jours après). Parmi les pathologies virales, ce sont sans aucun doute les atteintes respiratoires qui sont les plus susceptibles de s'accompagner d'une

réponse en Hp significative, notamment chez des veaux à l'engrais (Grell *et al.*, 2005). Néanmoins, lors d'une étude antérieure réalisée chez des veaux Hereford infectés expérimentalement avec le virus du BHV-1, peu d'animaux ont en réalité présenté une réponse en Hp (Godson *et al.*, 1996).

Les infections bactériennes sont considérées comme le stimulateur naturel le plus puissant pour la production d'APPs et sont généralement responsables des augmentations les plus sévères (Conner *et al.*, 1989). Les métrites aiguës s'accompagnent souvent d'une réponse en Hp contrairement aux pathologies chroniques.

Plusieurs études ont mis en évidence une valeur moyenne en Hp chez les animaux en métrite aiguë supérieure à 1000 mg/l tandis que lors d'endométrite chronique, la valeur moyenne était inférieure à 50 mg/l (Smith *et al*, 1998b).

Néanmoins, dans d'autres cas, l'Hp est restée basse ou légèrement augmentée (de manière non significative) chez la plupart des animaux en métrite aiguë (Hirvonen *et al*, 1999b). La concentration en Hp après le vêlage serait corrélée au degré de contamination bactérienne de l'utérus (Sheldon *et al*, 2001). Il serait néanmoins délicat d'utiliser l'Hp comme marqueur d'inflammation aiguë (et d'infection utérine notamment) dans les jours qui suivent le vêlage puisqu'il a été décrit antérieurement que l'Hp pouvait présenter une augmentation physiologique de sa concentration sérique à la parturition (Uchida *et al.* ,1993). Il pourrait être envisagé de définir une valeur seuil au-delà de laquelle l'augmentation de l'Hp sérique signerait un état pathologique, et ne serait plus simplement liée au vêlage. Cette étape est discutable à cause de la grande variabilité selon les individus de la réponse en Hp (Jacobsen *et al*, 2004).

Dans le cas des maladies respiratoires bactériennes, il existe une grande variabilité de la réponse. Certaines études basées sur des infections naturelles ou expérimentales ont mis en évidence une réponse plus ou moins importante, mais l'intensité de la réponse n'était pas systématiquement corrélée avec la sévérité de la pathologie (Humblet *et al.*, 2004). Les mammites, tant naturelles qu'expérimentales, s'accompagnent généralement d'une réponse en Hp (Pedersen *et al.*, 2003).

Une infection expérimentale à *Salmonella* (mélange de trois sérotypes : S. *dublin*, S. *enteriditis* et S. *heidelberg*) chez des veaux âgés de 3 à 4 semaines s'est accompagnée d'une réponse en Hp corrélée avec la sévérité des signes cliniques d'entérite (Deignan *et al*, 2000).

Concernant les infections parasitaires, les réponses en Hp ne sont généralement pas très significatives, que ce soit lors d'infestation naturelle ou expérimentale. Des veaux infectés expérimentalement avec des larves de *Dictyocaulus viviparus* ont également présenté une

réponse en Hp, mais elle était probablement liée aux lésions pulmonaires engendrées par la migration du parasite, plutôt qu'à sa présence même (Ganheim *et al*, 2004). Les parasites sanguins peuvent néanmoins être responsables d'une stimulation de la synthèse d'Hp comme lors d'infections à *Trypanosoma brucei* chez la souris (Eckersall *et al*, 2001a).

Les maladies métaboliques ne représentent pas un stimulus efficace pour la synthèse d'Hp, étant donné le caractère non inflammatoire de ce type de pathologies. Au cours d'une étude lissée chez la vache laitière, les cas de cétose et de fièvre de lait ne s'étaient pas accompagnés d'une réponse en APPs (Skinner *et al.*, 1991).

Des vaches laitières ayant subi une chirurgie abdominale suite à diverses pathologies (réticulo-péritonite traumatique, torsion de caillette, césarienne ou laparotomie exploratrice) avaient toutes présenté une augmentation de leur concentration sérique en Hp en post-opératoire (Hirvonen et Pyorälä, 1998). La plupart des vaches présentaient déjà des concentrations élevées en Hp au moment de la chirurgie suite aux pathologies présentées, et l'augmentation n'était donc pas aussi importante en post-opératoire (Hirvonen et Pyorälä, 1998).

Le suivi des concentrations en Hp permet également d'apprécier l'efficacité d'un traitement. En effet, l'Hp reviendra à des concentrations physiologiques plus rapidement si le traitement se montre efficace. Smith et collaborateurs (1998a) ont soumis des vaches souffrant de métrite toxique puerpérale à trois antibiothérapies différentes et ont observé l'évolution des concentrations en Hp : elles ont présenté une diminution régulière entre le premier et le cinquième jour après instauration du traitement. Une concentration inférieure à 100 mg/l était observée au cinquième jour chez tous les animaux.

Malheureusement, comme aucun groupe contrôle n'avait été inclus dans l'étude, deux hypothèses étaient envisageables : soit le traitement s'est accompagné d'une réduction rapide des concentrations en Hp, soit les diminutions observées étaient une conséquence de la cinétique normale de la protéine. Au cours d'une étude réalisée chez 60 veaux, les animaux auxquels une antibiothérapie avait été administrée présentaient, après guérison, des concentrations inférieures à celles des veaux non traités (Wittum *et al*, 1996). Plus récemment, une étude réalisée chez des porcs infectés expérimentalement avec *Actinobacillus pleuropneumoniae* a permis de confirmer l'utilité de l'Hp en tant que marqueur d'efficacité de traitement (Hultén *et al.*, 2003). Dans le groupe d'animaux infectés n'ayant reçu aucune antibiothérapie, la concentration en Hp a commencé à augmenter entre 20 et 44 heures selon les animaux et le pic de concentration (3200 à 5800 mg/l) était atteint après 4 à 7 jours. La durée de la réponse, chez ces animaux, était de 6 à 16 jours. Au contraire, chez les animaux

traités, le pic était atteint 44 heures après l'infection (1000 à 2800 mg/l), la réponse en Hp ne durant que 1 à 3 jours. L'augmentation de l'Hp sérique était donc plus sévère et a duré plus longtemps chez les porcs infectés non traités que chez ceux ayant reçu l'antibiothérapie (Hultén *et al*, 2003).

B.4.1.2.b. A l'échelle du troupeau

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence une sensibilité de 70 à 80 % pour l'Hp. Elle a pu déceler une réaction inflammatoire chez 70 à 80 % des animaux déclarés malades cliniquement (Horadagoda *et al*, 1999 ; Godeau *et al*, 2000). Une sensibilité de 100 % a été observée dans les cas d'infection utérine chez des vaches en période péri-partum (Skinner, 1992).Néanmoins il faut tenir compte de l'évolution de la maladie. En effet, les réponses individuelles se font selon une cinétique qui est propre à chaque individu, démontrant de la sorte l'inégalité des individus face à la maladie (Godeau *et al*, 2000). Sur 508 échantillons obtenus de bovins malades sans diagnostic pré*cis* (inappétence, perte de poids, troubles digestifs et diarrhée), seulement 99 présentaient des concentrations en Hp supérieures au seuil de dé*ci*sion médicale ; la plupart des pathologies étaient probablement présentes au stade chronique ou subclinique, et donc l'Hp se trouvait logiquement à des taux physiologiques (Spooner et Miller, 1971). La prévalence de l'Hp au sein d'un troupeau peut être considérée comme le pourcentage d'animaux dont la concentration sérique est supérieure au seuil de dé*ci*sion médicale.

Une étude comparative menée au sein de plusieurs exploitations a permis de démontrer que la mauvaise hygiène avait notamment pour conséquence un retard de croissance, et des taux significativement plus élevés en Hp ; la mesure de l'Hp pourrait être utile pour l'identification précoce des facteurs diminuant la production (Lipperheide *et al*, 2000). Néanmoins, certaines difficultés pourraient se présenter dans le cadre de cette approche. Il faut déterminer si elle est applicable dans tous les types d'élevages car les études réalisées jusqu'à présent ont été principalement réalisées chez les veaux à l'engrais et dans les troupeaux laitiers. Dans les élevages laitiers, il faudra tenir compte du stade physiologique des animaux et des pathologies accompagnant le post-partum pour constituer l'échantillon représentatif du troupeau. D'autres facteurs restent à déterminer tels que la fréquence des dosages et la taille de l'échantillon qui auraient une conséquence sur le coût inhérent à ces analyses.

B.5. Intérêt pratique du dosage des marqueurs de stress dans l'espèce bovine

Il a été bien montré par plusieurs chercheurs que le dosage des marqueurs biologiques (cortisol, hormones thyroïdiennes), biochimique (glycémie , cholestérol) ou protéines de

l'inflammation (haptoglobine) dans les liquides biologiques (que se soit sang, urine, salive ou lait) est d'une extrême importance pour détecter d'éventuelles atteintes au bien–être de l'animal à travers l'apparition de maladies, d'un état de stress (aigue ou chronique) ou pour évaluation de la qualité sanitaire des denrées alimentaires (viandes) .

En effet, le développement des méthodes de dosages du cortisol, et des hormones thyroïdiennes par les méthodes RIA et ELISA ainsi que ceux des marqueurs biochimiques par les méthodes colorimétriques à contribuer au diagnostic rapide certaines pathologies et à l'évaluation des état de stress à différents degrés .

L'intérêt majeur du dosage des protéines de l'inflammation comme l'haptoglobine reste la mise en évidence d'une inflammation aiguë, puisque cette protéine représente un excellent marqueur chez cette espèce (Gruys *et al.*, 1994).

Le dosage de l'Hp présente un intérêt à plusieurs niveaux. Elle permet de dépister des pathologies subcliniques, d'effectuer le suivi des troupeaux et d'y déterminer sa prévalence (intérêt pour l'éleveur et le vétérinaire de l'exploitation), de vérifier le suivi d'un traitement anti-infectieux, de prédire le type de traitement à appliquer et d'améliorer l'approche sanitaire à l'abattoir.

CONCLUSION

CONCLUSION

Cette étude qui porte sur les marqueurs du stress chez les bovins a permet de donner un aperçu sur l'évolution de la notion du stress à travers l'histoire, les différentes définitions octroyées à ce dernier et les différents types de stress. Aussi, un chapitre détaillé a été consacré à la physiologie du stress et les structures impliquées. Enfin, le dernier chapitre a met l'action beaucoup plus sur les marqueurs de stress dans l'espèce bovine et l'intérêt de leurs dosage. En effet, il a été montré qu'il est impossible de se contenter d'un seul marqueur pour apprécier l'état de stress comme par exemple les marqueurs comportementaux, qui a eux seules ne peuvent constitués un bon indicateur de stress car ils restent des indicateurs subjectifs qui dépendent de l'observateurs contrairement aux marqueurs biologiques ou biochimiques ou des paramètres sont quantifiés afin d'estimer réellement l'intensité du stress que subit l'animal. Enfin, d'autres études méritent d'être menées pour confronter nos données bibliographiques à ceux relevées sur terrain afin de tester la sensibilité, la reproductibilité et l'héritabilité de ces marqueurs de stress et ramener des améliorations ou des solutions à certaines pratiques jugées intolérables et qui portent atteinte au bien –être des animaux. .

Références bibliographiques

- **ALSEMGEEST S.P.M., KALSBEEK H.C., WENSING T.H., KOEMAN J.P., VAN EDEREN A.M., GRUYS E**. Concentrations of Serum Amyloid A (SAA) and Haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle. *Vet. Q.*, 1994, **16**, 21-23.

- **ALSEMGEEST S.P.M., LAMBOOY I.E., WIERENGA H.K., DIELEMAN S.J., MEERKERD B., VANEDEREN A.M., NIEWOLD T.A**. Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid-a (SAA) and haptoglobin (Hp) in calves. *Vet. Q.*,1995, **17**, 9-12.

- **BIJL M., BOOTSMA H., VAN DER GELD Y., LIMBURG P.C., KALLENBERG C.G., VAN RIJSWIJK M.H**. Serum amyloid P component levels are not decreased in patients with systemic lupus erythematosus and do not rise during an acute phase response. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, **63**, 831-835.

- **BOISSIN Jean, CLOS Jean, DESCHAUX pierre, DUPOUY Jean Paul, LEGRAND Christiane, PICON Luc Olivier** ,1992. Hormones et grandes fonctions, tome I, édition marketing, paris ,124-125 p.

- **BOISSY, A. et BOUISSOU, M.-F**.1988.effects of early handling on heifer's subsequent reactivity to humans and to unfamiliar situations. Applied Animal Behaviour SCIENCE, 20: 259-273

- **BRISVILLE.A,M** (2006),les marqueurs du stress chez les bovins issus de clonage somatique . INRA ;132

- **BROOM DM et JOHNSON KG** (1993) Stress and animal welfare 1st ed. Chapman & hall

- **BROOM DM** (2003) Transport stress in cattle and sheep with details of physiological, ethological and other indicators *Dtsch. Tierärztl. Wschr*. 110:83-89

- **CHAVATTE-PALMER P, REMY D, CORDONNIER C, RICHARD C, ISSENMAN H, LAIGRE P, HEYMAN Y et MIALOT JP**. (2004) Health of cloned cattle at different ages. *Cloning Stem Cells*. 6 (2) 92- 98

- **COMBRISSON H**. 2003/2004 Système nerveux : thermoregulation et regulation du comportement alimantaire. Document de cours DCEV-2, 3-4 et 11-12
CONNER J.G., ECKERSALL P.D., FERGUSON J., DOUGLAS T.A. The acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res. Vet. Sci.*, 1988a, **45**, 107-110.

- **CONNER J.G., ECKERSALL P.D., WISEMAN A., AITCHISON T.C., DOUGLAS T.A**. Bovine acute phase response following turpentine injection. *Res. Vet. Sci.*, 1988b, **44**, 82-88.

Références bibliographiques

- **CONNER J.G., ECKERSALL P.D., WISEMAN A., BAIN R.K., DOUGLAS T.A**. Acute phase response in calves following injection with Pasteurella haemolytica, Ostertagia ostertagi and endotoxin administration. *Res. Vet. Sci.*, 1989, **47**, 203-207.

- **COOPER C, EVANS ACO, COOK S et RAWLINGS NC** (1995) Cortisol, progesterone and βendorphin response to stress in calves. *Can. J. Anim. Sci*. 95: 197-201

- **DANTZER R** (1994) Méthodologie et critères en matière de bien-être des animaux. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 13 (1): 277-290 .

- **DEIGNAN T., ALWAN A., KELLY J**. Serum haptoglobin: an objective indicator of experimentally-induced *Salmonella* infection in calves. *Res. Vet. Sci.*, 2000, **69**, 153-158.

- **DOBSON H et SMITH RF** (2000) What is stress, and how does it affect reproduction? *Anim. Repro. Sci.* 60-6 1 : 743-752

- **DUTHIE S., ECKERSALL P.D., ADDIE D.D., LAWRENCE C.E., JARRETT O**. Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Vet. Rec.*, 1997, 141, 299-303.

- **DZIEGIELEWSKA K.M., BROWN W.M., GOULD C.C., MATTHEWS N., SEDGWICK J.E., SAUNDERS N.R**. Fetuin: an acute phase protein in cattle. *J. Comp. Physiol.* (B), 1992, **162**, 168-171.

- **EATON J.W., BRANDT P., MAHONEY J.R., LEE J.T.Jr.** Haptoglobin: a natural bacteriostatic. *Science*, 1982, **215**, 691-693.

- **ECKERSALL P.D., SAINI P.K., MC COMB C**. The acute phase response of acid soluble glycoprotein, alpha-1 acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and CRP, in the pig. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1996, **51**, 377-385.

- **ECKERSALL P.D., GOW J.W., MC COMB C., BRADLEY B., RODGERS J., MURRAYM., KENNEDY P.G**. Cytokines and the acute phase response in post-treatment reactive encephalopathy of Trypanosoma brucei brucei infected mice. *Parasitol. Int.*, 2001a,50, 15-26.
- **FAZIO E, MEDICA P, ALBERGHINA D, CAVALERI S et FERLAZZO A**. (2005) Effect of long-distance road transport in thyroid and adrenal function and haematocrit values in Limousin cattle: influence of body weight decrease. *Vet. Res. Commun.* 29(8):713-719

- **FRIEDRICHS W.E., NAVARIJO-ASHBAUGH A.L., BOWMAN B.H., YANG F**. Expression and inflammatory regulation of haptoglobin gene in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 209, 250-256.

- **GABAY C., KUSHNER I**. Mechanisms of disease: acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 448-454.

Références bibliographiques

- **GANHEIM C., HOGLUND J., WALLER K.P.** Acute phase proteins in response to Dictyocaulus viviparus infection in calves. *Acta Vet. Scand.*, 2004, **45**, 79-85.

- **GEORGES HENNEN**, 2001, Endocrinologie ,1 édition de boeck Université 310-311-312-313-314-315-316 -317 p.

- **GIESECKE WH** (1985) The effect of stress on udder health of dairy cows. *Onderstepoort J. vet. Res.* 52:175-193

- **GODEAU J.M., PIRLOT A., RIZET C., CABANAC S., SCHELCHER F., NAVETAT H**. Surveys of haptoglobin and fibrinogen changes during a challenge infection with Pasteurella haemolytica in one week old calves subjected to an antiobiotherapy. *Rev. Méd. Vét.*, 2000, 151, 705

- **GODSON D.L., BACAESTRADA M.E., VANKESSEL A.G., HUGHES H.P.A., MORSY M.A., VANDONKERSGOED J., HARLAND R.J., SHUSTER D.E., DALEY M.J., BABIUK L.A.** Regulation of bovine acute phase responses by recombinant interleukin-1 beta. Can. *J. Vet. Res.*, 1995, 59, 249-255.

- **GODSON D.L., CAMPOS M., ATTAH-POKUJ S.K., REDMOND M.J., CORDEIRO D.M., SETHI M.S., HARLAND R.J., BABIUK L.A**. Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1996, 51, 277-292.

- **GRELL S.N., TJORNEHOJ K., LARSEN L.E., HEEGAARD P.M.** Marked induction of IL-6, haptoglobin and IFNgamma following experimental BRSV infection in young calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2005, 103, 235-245.

- **GRUYS E., VAN EDEREN A.M., ALSEMGEEST S.P.M., KALSBEEK H.C., WENSING T.** Acute phase proteins values in blood of cattle as indicator of animals with pathological processes. *Arch. Lebensmittelhyg.*, 1993, 44, 105-111.

- **GRUYS E., OBWOLO M.J., TOUSSAINT M.J.M**. Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. *Vet. Bull.*, 1994, 64, 1009-1018.

- **HAY M** (1999) Mesure des glucocorticoïdes et des catécholamines urinaires chez le porc. Intérêt pour le bien-être animal. *Thèse pour le doctorat es sciences biologiques et médicales option neurosciences et pharmacologie* 202 pages.

- **HEEGAARD P.M., KLAUSEN J., NIELSEN J.P. ,GONZALEZRAMON N., PINEIRO M., LAMPREAVE F., ALAVA M.A**. The porcine acute phase response to infection with Actinobacillus pleuropneumoniae. Haptoglobin, C-reactive protein, major acute-phase protein and serum amyloid A protein are sensitive indicators of infection. Comp. Biochem. *Physiol. B Biochem. Mol. Biol.*, 1998**,** 119, 365-373.

- **HEINZ LULLMANN, KLAUS MOHR, ALBRECHT ZIEGLER**, 1996, Atlas de poche de pharmacologie, 2 édition ,paris ,80-82-84 p.

- **HEINZ LULLMANN , KLAUS MOHR , LUTZ HEIN** ,Atlas de poche de pharmacologie , 4 édition ,paris , 86-88-90-98-100

- **HENRY JP et STEPHENS-LARSON P** Specific effects of stress on disease processes *In* : *Animal stress*. 1 st ed. American Physiological Society, Bethesda, Maryland

- **HIGGINS M.A., BERRIDGE B.R., MILLS B.J., SCHULTZE A.E., GAO H., SEARFOSS G.H., BAKER T.K., RYAN T.P**. Gene expression analysis of the acute phase response using a canine microarray. *Toxicol. Sci.*, 2003, 74, 470-84

- **HIRVONEN J., PYORALA S.** Acute phase response in dairy cows with surgically-treated abdominal disorders. *Vet. J.*, 1998, 155, 53-61.

- **HIRVONEN J., EKLUND K., TEPPO A.M., HUSZENICZA G., HULCSAR M., SALIONEMI H., PYORALA S**. Acute phase response in dairy cows with experimentally induced Escherichia coli mastitis. *Acta Vet. Scand.*, 1999a, 40, 35-46.

- **HIRVONEN J., HUSZENICZA G., KULCSAR M., PYORALA S.** Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis. *Theriogenology*, 1999b, 51, 1071-1083.

- **HISS S., MIELENZ M., BRUCKMAIER R.M., SAUERWEIN H.** Haptoglobin concentration in blood and milk after endotoxin challenge and quantification of mammary haptoglobin mRNA expression. *J. Dairy Sci.*, 2004, **87**, 3778-3784.

- **HOFNER M.C., FOSBERY M.W., ECKERSALL P.D., DONALDSON A.I**. Hatpoglobin response of cattle infected with foot-andmouth disease virus. *Res. Vet. Sci.*, 1994, **57**, 125-128.

- **HORADAGODAN.U., KNOX K.M.G., GIBBS H.A., REID S.W.J., HORADAGODA A., EDWARDS S.E.R., ECKERSALL P.D.** Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Vet. Rec.*, 1999, **144**, 437-441.

- **HULTEN C., JOHANSSON E., FOSSUM C., WALLGREN P. Interleukin 6,** serum amyloid A and haptoglobin as markers of treatment efficacy in pigs experimentally infected with Actinobacillus pleuropneumoniae. *Vet. Microbiol.*, 2003**, 95**, 75- 89.

- **HUMBLET M.F., COGHE J., LEKEUX P., GODEAU J.M.** Acute phase proteins assessment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Res. Vet. Sci.*, 2004, **77**, 41-47.

- **ITOH H., TAMURA K., MOTOI Y., TAKASE K., NAKAMURA T.** Serum alpha-1-acid glycoprotein in cattle with inflammatory disease and that after operation. *Jpn. J. Vet. Sci.*, 1990, **52**, 1293- 1296.

Références bibliographiques

- **JACOBSEN S., ANDERSEN P.H., TOELBOELL T., HEEGAARD P.M.H**. Dose dependency and individual variability of the lipopolysaccharide- induced bovine acute phase protein response. *J. Dairy Sci.*, 2004, **87**, 3330-3339.

- **JUE D.M., SHIM B.S., KANG Y.S**. Inhibition of prostaglandin synthetase activity of sheep seminal vesicular gland by human serum haptoglobin. *Mol. Cell. Biochem.*, 1983, **51**, 141-147.

- **KAJIKAWA T., FURUTA A., ONISHI T., TAJIMA T., SUGII S.** Changes in concentrations of serum amyloid A, alpha-1-acid glycoprotein, haptoglobin and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Vet. Immunol. Immunopathol.*,1999, **68**, 91-98.

- **KATOH N., NAKAGAWA H**. Detection of haptoglobin in the highdensity lipoprotein and the very high-density lipoprotein fractions from sera of calves with experimental pneumonia and cows with naturally occurring fatty liver. *J. Vet. Med. Sci.*, 1999, **61**, 119-124.

- **KENT J**. Acute phase proteins: their use in veterinary diagnosis. ***Br. Vet. J***., 1992, **148**, 279-282.

- **KOETS A.P., DE SCHWARTZ N., TOOTEN P., KANKOFER M., BROEKHUIJSEN-DAVIES J.M., RUTTEN V.P., VAN LEENGOED L.A, TAVERNE M.A., GRUYS E.** Release of proinflammatory cytokines related to luteolysis and the periparturient acute phase response in prostaglandin-induced parturition in cows.
  Theriogenology, 1998, **49**, 797-812.

- **Kvetnansky R, Micutkova L, Rychkova N, Kubovcakova L, Mravec B, Filipenko M, Sabban EL et Krizanova O.** (2004) Quantitative evaluation of catecholamine enzymes gene expression in adrenal medulla and sympathetic Ganglia of stressed rats. Ann. N Y Acad. Sci. 1018:405- 4017

- **LEFCOURT AM, BITMAN J, KAHL S et WOOD DL** (1993) Circadian and ultradian rhythms of peripheral cortisol concentrations in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci*. 76:2607-26 12.

- **LEFCOURT AM et ELSASSER TH** Adrenal responses of Angus x Hereford cattle to the stress of weaning. *J. Anim. Sci.* 73:2669-2676

- **LENSINK BJ, FERNANDEZ X, BOIVIN X, PRADEL P, Le NEINDRE P et VEISSIER I** (2000) The impact of gentle contacts on ease of handling, welfare and growth of calves and on quality of veal meat. *J. Anim. Sci*. 78:1219-1226
- **LINDSEY, A. SANTEUSANIO . F; BRAATEN . J; FALOONA. G.R;UNGER,R.H**;1974,pancreatic alpha-cell function intrauma . journal of the American Medical Association ; 227:p757

Références bibliographiques

- **LIPPERHEIDE C., RABE M., KNURAS., PETERSEN B**. Effects of farm hygiene on blood chemical variables in fattening pigs. *Tierarztl. Umsch.*, 2000, **55**, 30-36.

- **MAC NAIR J., ELLIOTT C., BRYSON D.G., MACKIE D.P.** Bovine serum *trans*ferrin concentration during acute infection with Haemophilus somnus. *Vet. J.*, 1998, **155**, 251-255.

- **MELLOR DJ, STAFFORD KJ, TODD SE, LOWE TE, GREGORY NG, BRUCE RA et WARD RN** (2002) A comparison of catecholamine and cortisol responses of young lambs and calves to painful husbandry procedures. *Aust. Vet. J.* 80 (4) 228-233

- **MERLOT .E** (2004). Conséquence du stress sur la fonction immunitaire chez les animaux d'elevages . INRA . prod. Anim . 2004 ,17(4) ,255-264.

- Microsoft ® Encarta ® 2009. © 1993-2008 Microsoft Corporation.

- **MILLER Y.I., ALTAMENTOVA S.M., SHAKLAI N**. Oxidation of low-density lipoprotein by hemoglobin stems from a heme-initiated globin radical: antioxidant role of haptoglobin. *Biochemistry*, 1997, **36**, 12189-12198.

- **MORMEDE et DANTZER**.le stress en elevage intensif.Paris : INRA 1979,118p.

- **MORMEDE P** (1988). Les réponses neuroendocriniennes de stress. *Rec. Méd. Vet.* p.723-741

- **MORMEDE P, LEMAIRE V, CASTANON N, DULLUC J, LAVAL M et LeMOAL M.** (1990) Multiple neuroendocrine responses to chronic social stress: interaction between individual characteristics and situational factors. *Physiol. Behav.* 47 (6) :1099-1105

- **MORMEDE P** (1995) Le stress : interaction animal-homme-environnement. *Cahiers Agricultures* 4:275-286

- **MURATA H., MIYAMOTO T**. Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in the sera of *trans*ported calves. *Br. Vet. J.*, 1993, **149**, 277-283.

- **OSADA J**. Elimination from rat circulation of goat and sheep haptoglobin and their complexes with rat haemoglobin. Acta Biochim. Pol., 1988, 35, 169-176.

- **PACCARD.P** (1981) milieu et reproduction chez la femelle bovine : milieu, pathologie et prévention chez les ruminants .INRA ,12 journées du grenier de theix.14-15-16 OCTOBERE 1980.

- **PANNDORF H., RICHTER H., OITTRICH B**. Haptoglobin bei Haussäugetieren.V. Mitteilung :Plasma-Haptoglobin-Spiegel beim Rind unter pathologischen Bedingungen. Arch. Exp. Veterinarmed., 1976, 30, 193-202.

- **PEDERSEN L.H., AALBOEK B., RØNTVED C.M., INGVARTSEN K.L., SORENSEN N.S., HEEGAARD P.M.H., JENSEN H.E**. Early pathogenesis and inflammatory response in experimental bovine mastitis due to Streptococcus uberis. *J. Comp. Pathol.*, 2003, **128**, 156-164.

- **PEPYS M.B., BALTZ M.L., TENNENT G.A., KENT J., OUSEY J., ROSSDALE P.D**. Serum amyloid A protein (SAA) in horses: objective measurement of the acute phase response. *Equine Vet. J.*, 1989, **21**, 106-109.

- **PFEFFER A., ROGERS K.M**. Acute phase response of sheep: changes in the concentration of ceruloplasmin, fibrinogen, haptoglobin and the major blood cell types associated with pulmonary damage. *Res. Vet. Sci.*, 1989, **46**, 118-124.

- **SAINI P.K., RIAZ M., WEBERT D.W., ECKERSALL P.D., YOUNG C.R., STANKER L.H., CHAKRABARTI E., JUDKINS J.C.** Development of a simple enzyme immunoassay for blood haptoglobin concentration in cattle and its application in improving food
safety. *Am. J. Vet. Res.*, 1998, **59**, 1101-1107.

- **SALONEN M., HIRVONEN J., PYORALA S., SANKARI S., SANDHOLM M**. Quantitative determination of bovine serum haptoglobin in experimentally induced Escherichia coli mastitis. *Res. Vet. Sci.*, 1996, **60**, 88-91.

- **SHARPE-TIMMS K.L., RICKE E.A., PIVA M., HOROWITZ G.M.** Differential expression and localization of de-novo synthesized endometriotic haptoglobin in endometrium and endometriotic lesions. *Hum. Reprod.*, 2000, **15**, 2180-2185.

- **SHELDON I.M., NOAKES D.E., RYCROFTA., DOBSON H**. Acute phase responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving. Vet. Rec., 2001, 148, 172-175.

- **SHERWOOD**, 2006, physiologie humaine, 2 édition de boeck, paris,185-186-190-191 -266 p.

- **SKINNER J.G., BROWN R.A.L., ROBERTS L**. Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Vet. Rec.*, 1991, **128**, 147-149.

- **SKINNER J.G**. Haptoglobin : a useful marker for detecting periparturient infection in automated metabolic profile screening. In : Proceedings of the Vth Congress of the International Society for Animal Clinical Biochemistry, Parme, 1992, p. 133.

- **SKINNER J.G., ROBERTS L**. Haptoglobin as an indicator of infection in sheep. *Vet. Rec.*, 1994, **134**, 33-36.

Références bibliographiques

- **SMITH B.I., DONOVAN G.A., RISCO C., LITTELL R., YOUNG C.R., STANKER L.H., ELLIOTT J**. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *J. Dairy Sci.*, 1998a, **81**, 1555-1562.

- **SMITH B.I., DONOVAN G.A., RISCO C.A., YOUNG C.R., STANKER L.H**. Serum haptoglobin concentration in holstein dairy cattle with toxic puerperal metritis. *Vet. Rec.*, 1998b, **142**, 83-85.

- **SOLTER P.F., HOFFMANN W.E., HUNGERFORD L.L., SIEGEL J.P., ST DENIS S.H., DORNER J.L**. Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *Am. J. Vet. Res.*,1991, **52**, 1738-1742.

- **SPOONER R.L., MILLER J.K.** The measurement of haemoglobin reactive protein in ruminants as an aid to the diagnosis of acute inflammation. *Vet. Rec.*, 1971, **88**, 2-4.

- **S. SILBERNAGL, A. DESPOPOULOS**, 2001, Atlas de poche de physiologie, 3 Edition,paris, 78-84-86-296 p.

- **STEFAN SILBERNAGL FLORIAN LANG**, 2000, Atlas de poche de physiopathologie, 1 édition,paris , 236-266-268 p.

- **STEPHENS DB et TONER JN** (1975) Husbandry influences on some physiological parameters of emotional responses in calves. *Ap. Anim. Ethololgy*. 1:233-243

- **TAIRA T., FUJINAGA T., OKUMURA M., YAMASHITAK., TSUNODAN., MIZUNO S**. Equine haptoglobin – Isolation, characterization, and the effects of ageing, delivery and inflammation on its serum concentration. J. Vet. Med. Sci., 1992, **54**, 435-442.

- **UCHIDAE., KATOH N., TAKAHASHI K**. Appearance of haptoglobin in serum from cows at parturition. *J. Vet. Med. Sci.*, 1993, **55**,893-894.

- **VEISSIER I, CHAZAL P, PRADEL P et Le NEINDRE P** (1997) Providing social contacts and objects for nibbling moderates reactivity and oral behaviours in veal calves. *J. Anim. Sci* 75:356-365

- **VEISSIER I, RAMIREZ de la FE AR et PRADEL P** (1998) Nonnutritive oral activities and stress responses of veal calves in relation to feeding and housing conditions. *App. Anim. Behav. Sci* 57:35-49

- **VEISSIER I, BOISSY A, De PASSILLE AM, RUSHEN J, Van REENEN CG, ROUSSEL S, ANDANSON S et PRADEL P** (2001) Calves' responses to repeated social regrouping and relocation. *J. Anim. Sci.* 79:2580-2593

- **WAGNER L., GESSL A., PARZER S.B., BASE W., WALDHÄUSL W., PASTERNACK M.S**. Haptoglobin phenotyping by newly developed monoclonal antibodies. Demonstration of haptoglobin uptake into peripheral blood neutrophils and monocytes. *J.Immunol.*, 1996, **156**, 1989-1996.

- **WATANABE A., MORIMATSU M., YOSHIMATSU K., YAMAMOTO S., TERAO A., TZUKAZAKI K., SAITO M., NAIKI M.** Isolation of C-reactive protein from cat serum. *J. Small Anim. Practice*, 1993, **33**, 71-77.

- **WITTUM T.E., YOUNG C.R., STANKER L.H., GRIFFIN D.D., PERINO L.J., LITTLEDIKE E.T**. Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1996, **57**, 646-649.

- **YANG F., GHIO A.J., HERBERT D.C., WEAKER F.J., WALTER C.A., COALSON J.J**. Pulmonary expression of the human haptoglobin gene. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2000, **23**, 277-282.

Les sites web:

- www.agbio.ca
- www.fr.withyourvoice.com

Résume :

Le terme stress regroupe l'ensemble des modifications biologiques d'un organisme soumis à un stimulus capable de perturber son homéostasie. La réaction de stress met en œuvre des modifications comportementales, biologiques et biochimiques. Elle active principalement le système nerveux orthosympathique, de façon immédiate et fugace, et l'axe corticotrope, de façon un peu différée mais plus pérenne. L'excès de stress est considéré comme un facteur zootechnique limitant et comme un facteur favorisant l'apparition de maladies. Pour l'évaluer on utilise des marqueurs, comportementaux, biologiques et biochimiques, ces derniers étant les plus fiables.

Mots clés : stress, bovin, système nerveux orthosympathique, marqueurs, comportementaux, biologiques, biochimiques, l'axe corticotrope.

Summary :

The word stress refers to the biological reactions of an organism when facing an aggressive stimulus called stressor. It includes behavioral, biological and biochemical changes. First, rapid and transitory reaction is triggered through the autonomic nervous system. Secondly, the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is triggered with a slow but more durable response. Excessive stress is considered as a negative zootechnical factor and induces an increased susceptibility to pathological processes. To evaluate it one uses markers, behavioral, biological and biochemical, the latter being most reliable.

Keywords: stress, cattle, behavioral, biological, biochemical, the autonomic nervous system Markers, the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.

الملخص :

مفهوم الإجهاد يجمع التغيرات البيولوجية للعضوية المتعرضة لمحفز قادر على إرباك تجانس الاتزان.الرد على الاجها د يؤدي الي تغيرات سلوكية , بيولوجية , كيمي حيوي , تنشط خصوصا الجهاز العصبي الودي بطريقة مباشرة و عابرة و المحور الكظري بطريقة نوعا ما مختلفة لكن تدوم زمنا طويلا. كثرة الإجهاد تعتبر كعامل محدد تدجيني و يساعد علي ظهور الأمراض و من اجل إبرازه نستعمل مسجل سلوكي , بيولوجي , و كيمي حيوي , هذه الأخيرة الأكثر وثوقا .

المفاهيم الأساسية : الجهاد , الأبقار , الجهاز العصبي ألودي , مسجل , سلوكي , بيولوجي , كيمي حيوي , المحور الودي