ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

Année 2006

L'ANXIETE CHEZ LES ANIMAUX DE COMPAGNIE : APPROCHES CONCEPTUELLE, CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

THESE

pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

par

Marie FAIRON

Née le 18 Décembre 1979, à Chambray-les-Tours (Indre-et-Loire)

JURY

Président : M.
Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil

Directeur : M. DEPUTTE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Mme COMBRISSON
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 3

I. APPROCHE CONCEPTUELLE DE L'ANXIETE 5

I.1. DEFINITIONS 5

I.2. MESURES DE L'ANXIETE 9

I.3. FACTEURS COMPORTEMENTAUX A L'ORIGINE D'ANXIETE 15
I.3.1. Facteurs prédisposant à l'anxiété 15
I.3.1.1. Facteurs anxiogènes liés à l'expérience 16
I.3.1.2. Origines lésionnelles prédisposant à l'anxiété 19
I.3.1.3. Origines génétiques prédisposant à l'anxiété 20
I.3.2. Facteurs déclencheurs d'anxiété 20
I.3.2.1. Les situations aversives inévitables 21
I.3.2.2. Les situations de nouveauté, de changement 21
I.3.2.3. La généralisation de phobies 21
I.3.2.4. Les situations conflictuelles et de contrainte 22
I.3.2.5. Les situations de frustration 22
I.3.2.6. La communication anxiogène 23
I.3.3. Facteurs modulant l'anxiété 24

I.4. MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE L'ANXIETE 24
I.4.1. Glucocorticoïdes et catécholamines 28
I.4.2. Acide gamma-amino-butyrique (GABA) 30
I.4.3. Dopamine 31
I.4.4. Sérotonine 32
I.4.5. L'implication d'autres médiateurs 34

II. APPROCHE CLINIQUE DE L'ANXIETE 39

II.1. CLASSIFICATIONS DES MANIFESTATIONS ANXIEUSES 39
II.1.1. Manifestations cliniques générales d'anxiété 39
II.1.1.1. Manifestations cardio-respiratoires 39
II.1.1.2. Manifestations digestives et urinaires 40
II.1.1.3. Manifestations dermatologiques 40
II.1.1.4. Manifestations cliniques pouvant être confondues avec des troubles neurologiques 41
II.1.1.5. Activités de substitution et stéréotypies, manifestations organiques indirectes 42
II.1.1.6. Manifestations purement comportementales 46
II.1.1.7. Troubles de la fonction de reproduction et anxiété 47
II.1.1.8. Dysendocrinies et anxiété 48
II.1.1.9. Immunité et anxiété 49
II.1.2. Différents types d'anxiété 50

II.2. ANXIETE CHEZ LE CHIEN 53
II.2.1. Anxiétés trouvant leur origine dans l'enfance ou l'adolescence 53
II.2.2. Anxiétés dues à la nature des relations 54

II.2.3. Anxiétés dues à des troubles somatiques 55
II.2.4. Anxiété de l'adulte non spécifique : évolution d'une phobie complexe 56
II.2.5. Anxiétés évoluant vers des états déficitaires 56
II.2.6. Complexification et comorbidités 56

II.3. ANXIETE CHEZ LE CHAT 57
II.3.1. Anxiétés ayant pour origine un trouble du développement 58
II.3.2. Anxiétés dues à des problèmes territoriaux 58
II.3.3. Anxiétés dues à la nature des relations 59
II.3.4. Anxiétés dues à des troubles somatiques 59
II.3.5. Anxiété de l'adulte non spécifique 59
II.3.6. Anxiétés évoluant vers des états déficitaires 60
II.3.7. Complexification et comorbidités 60

III. APPROCHE THERAPEUTIQUE DE L'ANXIETE 61

III.1. CHIMIOTHERAPIE 61
III.1.1. Les benzodiazépines, anxiolytiques de référence 62
III.1.2. Les psychotropes modulateurs du système noradrénergique 63
III.1.2.1. Les béta-bloquants 64
III.1.2.2. Les alpha 2-agonistes 64
III.1.3. Les psychotropes modulateurs du système dopaminergique 65
III.1.3.1. Les neuroleptiques 65
III.1.3.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B) 68
III.1.4. Les inhibiteurs de recaptage des monoamines 69
III.1.4.1. Les inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine (ISRS) 69
III.1.4.2. La clomipramine 70
III.1.4.3. La miansérine 71
III.1.4.4. La buspirone 71
III.1.4.5. La sélégiline 72
III.1.5. Les thymorégulateurs anticonvulsivants : exemple de la carbamazépine 72
III.1.6. Les morpholines : exemple de la trioxazine 73
III.1.7. Nouvelles perspectives 73

III.2. PHEROMONOTHERAPIE 74
III.2.1. Les phéromones de familiarisation 74
III.2.2. Les phéromones d'apaisement ou apaisines 75

III.3. THERAPIES COMPORTEMENTALES 76
III.3.1. Principes généraux de prescription d'une thérapie comportementale 76
III.3.2. La thérapie comportementale dans le traitement de l'anxiété 77
III.3.2.1. Les thérapies comportementales stricto sensu 77
III.3.2.2. Les thérapies comportementales et « cognitives » 78
III.3.2.3. L'approche systémique 79

CONCLUSION 81

BIBLIOGRAPHIE 83

INTRODUCTION

Lorsque nous entendons le mot « anxiété », nous pensons d'emblée à nos sueurs froides et palpitations cardiaques lors de la confrontation à nos phobies, à nos ongles rongés, à nos cauchemars et insomnies en pensant à l'avenir ou en vivant d'anciennes expériences difficiles, à nos peurs de ne pas réaliser nos souhaits professionnels ou affectifs, à notre appréhension de l'inconnu… Chacun a éprouvé, un jour, un certain degré d'anxiété, au cours duquel il n'est pas parvenu à faire face à divers facteurs d'agression physique ou mentale ; souvent, il n'a pas réussi à mettre un nom sur ces derniers, ni à comprendre les raisons de sa réaction. Lorsque nous entendons le mot « anxiété », nous pensons, tout d'abord, à nous, êtres humains ! Mais pourquoi l'animal ne serait pas sensible, lui aussi, à cette anxiété ? Pourquoi échapperait-il à ses facteurs déclencheurs et quels seraient leurs effets sur lui ?

L'objectif de cette thèse est de définir l'anxiété, dont bon nombre d'entre nous ressent les symptômes, mais aussi et surtout de comprendre que l'anxiété peut également entraver le bien-être des animaux. Différents éclairages de la pathologie anxieuse chez l'animal seront donc abordés, tant sur les plans éthologique que biologique et clinique.

La première partie est consacrée à la présentation du concept d'anxiété et des hypothèses quant à son étiologie. Différents mécanismes et approches, comportementaux et neurobiologiques, seront abordés afin de tenter d'apporter une explication à la genèse de cette affection.

La deuxième partie a pour but de décrire les manifestations et symptômes évocateurs d'un état anxieux chez l'animal, tout en restant conscients que, dans l'état actuel des recherches et observations, nous manquons cruellement de données scientifiques sur le sujet, en médecine vétérinaire. Cependant, est-ce une excuse pour oublier d'appréhender chacun de nos patients dans leur ensemble ? Nous verrons que le corps de l'animal, tout comme le nôtre, peut refléter leur « état d'être », qui peut être un état anxieux.

Enfin, tout cela n'aurait que peu de sens en médecine vétérinaire si le but ultime n'était d'améliorer le bien-être de nos patients en appliquant les principes thérapeutiques à notre disposition dans l'état actuel de nos connaissances, comme cela sera décrit dans la troisième et dernière partie.

I. APPROCHE CONCEPTUELLE DE L'ANXIETE

I.1. DEFINITIONS

Reconnaître et traiter l'anxiété supposent tout d'abord de pouvoir la définir. En effet, pendant bien longtemps, personne ne s'accordait à penser que les animaux pouvaient ressentir cette émotion. Contrairement à la peur, l'anxiété ne possède aucun objet tangible (Erickson cité dans 100) et implique la perception du futur (Cassano cité dans 101), ce qui excluait les animaux des êtres sensibles à l'anxiété.

C'est en 1983 que Nivan et Gray (cités dans 101) ont émis l'hypothèse que les animaux pouvaient faire l'expérience de l'anxiété ; pour cela, ils s'appuient sur plusieurs constatations :

- de nombreuses réponses comportementales et physiologiques sont analogues chez l'homme et chez l'animal; chez l'homme elles apparaissent dans des états qualifiés d'anxieux ; on peut alors supposer que les animaux présentant ce type de symptômes se trouvent dans les mêmes états ;
- de plus, ces états, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal, sont modulés de la même façon par les drogues et produisent des changements neurophysiologiques et neurochimiques identiques ; d'ailleurs, les animaux servent de modèles pour expérimenter des drogues ayant pour but d'agir sur l'anxiété humaine ; les effets de ces drogues observés sur l'animal tendent à faire penser que ces agents luttent chez l'animal contre un état similaire à l'état anxieux chez l'homme ; ces effets peuvent être en partie expliqués par la présence, chez les animaux comme chez l'homme, de récepteurs aux benzodiazépines (Richards et Mahler cités dans 101), récepteurs par l'intermédiaire desquels alcool, barbituriques, benzodiazépines et bétacabergolines ont une action soit anxiolytique soit anxiogène (bétacabergolines) ; toutefois d'autres composants ont des propriétés anxiolytiques sans action sur les récepteurs aux benzodiazépines (File cité dans 101).

Rien ne permet, toutefois, d'affirmer que l'anxiété vécue par l'homme et celle vécue par l'animal sont homologues (101). Leurs différences s'ancrent essentiellement dans le rôle du langage, attribut exclusif de l'homme, et dans le rôle que la perception du futur joue dans l'anxiété ; la seule appréhension qu'un animal (dépourvu du langage) peut avoir du futur provient de son expérience du passé ; au contraire, l'homme, possédant le langage et la pensée symbolique, peut anticiper le futur sans que cela provienne directement d'une expérience antérieure (101) ; le langage joue, de fait, un rôle important dans la médiation de l'anxiété et de la souffrance, les mots pouvant participer à l'expression d'une émotion (101). En outre, le langage permet l'analyse du sentiment émotionnel et de la conscience qu'a l'homme de ses émotions. Chez l'animal, nous ne pouvons qu'identifier et apprécier les expressions comportementales et les manifestations neurobiochimiques des émotions et de l'anxiété (29).

Sur le plan cognitif, l'homme anxieux s'organise autour de la crainte erronée d'une catastrophe psychique, somatique ou sociale qui serait imminente (Beck cité dans 41). De plus, chez l'homme, les émotions, comme l'anxiété, sont, en partie, régies par des règles socioculturelles qui en modulent l'expression et la nature. Les schémas cognitifs élaborés au cours des expériences passées et réactivés par la situation actuelle représentent des systèmes de croyance et de pensée dont le patient anxieux n'évalue pas l'importance dans ses comportements, d'autant qu'il appréhende la situation comme péjorative et incontrôlable (41).

Afin de définir l'anxiété, dont on admet l'existence chez l'animal, nous allons schématiser l'évolution des réactions physiologiques et pathologiques d'un animal face à un stimulus nouveau.

Face à un nouveau stimulus, l'animal réagit soit en s'approchant de ce stimulus, soit en l'évitant (66, 71); ce comportement est influencé par la durée d'exposition au stimulus nouveau, sa soudaineté, son intensité et l'expérience de l'individu (85) ;ainsi que le décrivent Scott et Fuller (107), les chiots, auront tendance à s'approcher progressivement d'un individu ou d'un objet placé près d'eux, à le sentir puis, un fois cette exploration pratiquée, ils émettent des postures de jeu. Parfois, le jeune comme l'adulte sera confronté à un stimulus perçu comme dangereux ; sa première réaction aura alors plutôt tendance à être une réaction d'évitement (éloignement ou « freezing »), réaction d'alerte qui s'estompe si l'animal peut explorer le stimulus et se rendre compte de son innocuité (107). Ce phénomène, facilité par un contact régulier avec le stimulus, ne peut avoir lieu que si l'animal est en mesure de pratiquer l'exploration, et conduira à une meilleure connaissance de la dangerosité du stimulus exploré. La réaction de l'animal vis-à-vis d'une exposition ultérieure sera fonction de son expérience, c'est-à-dire des informations recueillies sur le stimulus au cours de la première exposition : c'est ainsi que la réponse d'alerte à un stimulus non familier, mais n'ayant aucune conséquence négative, finit par disparaître après plusieurs expositions à ce stimulus, sans qu'apparaisse la réaction émotionnelle (42a) ; ce phénomène, permis par l'absence d'un quelconque renforcement, est appelé habituation, apprentissage à ne plus répondre à un stimulus (24) ; ce phénomène est, par exemple, rencontré chez des rats soumis à un bruit violent suivi d'aucune conséquence négative (de Boer cité dans 85). Ainsi, le jeune répond à un très grand nombre de stimulations différentes, toutes nouvelles pour lui, puis, progressivement, il apprend à ne pas répondre aux signaux qui ne sont associés à aucun renforçateur, opérant ainsi une sélection entre signaux (Schneirla cité dans 24).

Dans le cas où l'animal est confronté à un stimulus perçu comme dangereux, on peut supposer qu'il intègrera l'évènement, la situation ou l'objet comme aversif ; il se met alors en place le processus inverse de l'habituation, une sensibilisation, au cours de laquelle une réponse à un stimulus déterminé peut voir sa probabilité d'apparition augmenter régulièrement avec la répétition du stimulus qui en est à l'origine (24); la répétition de la stimulation a pour conséquence la diminution des seuils de réponse à ces stimuli intégrés comme aversifs (24). Ce phénomène dépend, de façon déterminante, du caractère incontrôlable de la situation anxiogène par l'animal ; Hanson et al (cité dans 85) ont mis en évidence que le taux de cortisol dans le sang de singes capables de mettre fin à un bruit violent est normal ; inversement, il est élevé dans le sang de ceux qui ne peuvent pas intervenir ; il en est de même en ce qui concerne la durée d'élévation des taux de cortisol et d'adrénaline chez des rats subissant un choc électrique (Swenson et Vogel cités dans 85). Nous pouvons alors supposer que, par la suite, la réponse face à l'exposition à des stimuli aversifs sera une réaction de peur, semblable à la réaction d'alerte ayant lieu avant

l'habituation; la sensibilisation mettrait principalement en jeu le système noradrénergique (qui intervient dans les réactions de peur) et pourrait conduire à une modification de l'état réactionnel vers une hyperréactivité, voire le développement d'un état phobique.

Dans ce dernier cas, les réactions de l'animal sont compliquées par le phénomène d'anticipation ; lors d'une exposition à une stimulation positive ou négative, l'animal mémorise de nombreux éléments contextuels précédents ou concomitants du stimulus initial ; par exemple, dans le cas d'une exposition à un stimulus négatif (comme une agression ou une situation anxiogène), certains éléments du contexte déclencheur sont mémorisés et deviendront, eux-mêmes, des stimuli sensibilisants entraînant une réponse semblable à celle déclenchée par le stimulus négatif; le phénomène d'anticipation est rendu possible dès lors qu'il existe une relation prévisible entre un ou des signaux et un facteur stressant ; l'animal apprendra alors à anticiper le facteur stressant afin d'y apporter une réponse avant même qu'il ait lieu (85, 115). Le phénomène d'anticipation mettrait en jeu le système dopaminergique. Il est susceptible, par la suite, d'être à l'origine d'une généralisation des situations déclenchantes et de l'évolution vers un état phobique complexe.

Suite à la description de ces processus comportementaux et en s'appuyant sur différentes définitions présentées dans la littérature, il est possible de faire ressortir plusieurs caractéristiques de l'anxiété et de les rassembler dans une définition.

L'anxiété peut être définie comme un état émotionnel, réactionnel, généralisé (72), et caractérisé par l'augmentation de probabilités de déclenchement de réactions émotionnelles analogues à celles de la peur (96), en réponse à un danger inconnu, à des menaces de punition, de frustration ou d'échec, à des situations de nouveauté ou d'incertitude (30), ou toute autre variation du milieu (96), voire simplement à l'attente des divers stimuli plus que les stimuli eux-mêmes, ceci introduisant la notion de prévision (27).

Nous pouvons alors différencier l'anxiété de **la peur** : la peur implique la présence d'un danger réel et la connaissance de celui-ci ; tandis que l'anxiété, même si elle peut parfois se rattacher à un danger, se manifeste principalement dans la perspective, dans l'attente de ce danger qui est inconnu et qui peut même parfois ne pas être défini (108). Cependant, la frontière semble parfois fine entre ces deux états ; citons, par exemple, le cas des syndromes post-traumatiques décrits chez l'homme : les réactions émotionnelles initialement compréhensibles (dont le stimulus déclenchant était parfaitement identifiable) persistent longtemps après la cessation du danger sous forme de symptômes dont l'élaboration est fonction de la personnalité du sujet (108) ; nous pouvons alors supposer que la peur a donné naissance à l'anxiété.

Nous pouvons ensuite distinguer l'anxiété du **stress** et pour cela nous nous appuierons sur les constatations de Selye (cité dans 108) : il définit le stress comme les réactions psycho-physiologiques de l'organisme lorsqu'il est soumis à diverses agressions. L'anxiété apparaît lorsque ces réactions, inexistantes ou maladaptées, ne permettent pas à l'organisme de faire face aux situations stressantes. Dans la littérature, l'amalgame est souvent fait entre le stress et l'anxiété : en effet, nous avons souvent l'impression que les situations déclenchantes du stress, appelées « stressors », sont confondues avec les origines de l'anxiété ; ne peut-on pas plutôt émettre l'hypothèse que l'anxiété apparaît comme une réaction auto-déclenchée et auto-entetenue, même en l'absence des « stressors » ou après leur disparition, comme cela est proposé par certains auteurs (79) ? Notons ici la difficulté d'étudier expérimentalement les

mécanismes de déclenchement d'un phénomène, l'anxiété, ayant principalement pour origine l'individu qui en est lui-même victime.

Nous pouvons distinguer deux types d'anxiété :

- une **anxiété « normale »**, non pathologique (101, 30, 56), qui pourrait être assimilée au stress : la notion de prévision confère à l'anxiété une fonction d'alarme permettant à l'organisme d'être alerté et en éveil et donc de s'adapter face à un état de stress ou une modification brutale et inhabituelle de l'environnement ; l'anxiété a ici un rôle dans l'évitement ou l'interruption d'une situation de danger ; normalement, lorsque les conditions internes de l'animal sortent de la zone d'équilibre, il se produit une réaction régulatrice permettant de maintenir l'état antérieur par un mécanisme de « feed-back » ou par un mécanisme de contrôle par anticipation (22) ; ce processus de régulation et de contrôle est décrit par Claude Bernard en ce qui concerne les modifications des paramètres organiques ; il le nomme « homéostasie » ; il permet de conserver la stabilité et l'équilibre de l'environnement interne (85), de répondre à des menaces potentielles par une réaction de peur transitoire proportionnelle au danger supposé, de produire des réponses comportementales adaptées (échappement, fuite) à la situation menaçante et de restaurer un état émotionnel « normal », une fois la menace passée (89) ;

- une **anxiété pathologique** : c'est un état chronique résultant de l'impossibilité pour l'animal d'utiliser un comportement d'évitement et donc de réguler la stabilité du milieu interne face à une situation anxiogène ; la répétition de cette situation favorise l'aggravation de l'état de vigilance nécessaire à l'adaptation au milieu (56, 116) ; cet état, qui existe, ensuite, indépendamment de tout stimulus particulier ou après des variations même mineures de l'environnement, peut donc être déclenché par l'appréhension et facilite l'expression d'émotions de peur, d'anticipation, de perception de stimuli stressants, de comportements de défense et d'activités neurovégétatives analogues à celles déclenchées par la peur (34) ; il en résulte une désorganisation des capacités de l'organisme à maintenir son équilibre émotionnel et une altération de l'état adaptatif (voire une perte complète d'adaptabilité) à toute variation de l'environnement (96); l'anxiété s'oppose alors à l'organisation des réactions adaptatives; l'inadaptabilité des comportements constitue la définition de base du pathologique (34, Selye cité dans 108)). L'anxiété pathologique peut aussi être considérée comme un excès d'anxiété « normale » (14, 89) : l'anxiété persiste après le retrait du facteur anxiogène, apparaît en absence d'un danger ou d'une menace potentielle, est omniprésente sans raison apparente (89).

L'état anxieux, état pathologique dominé par l'incapacité de s'adapter, de s'ajuster aux variations du milieu, est donc invalidant pour l'animal ; il peut le mettre en danger dans la nature en l'empêchant de manifester une réponse adaptative (7).

Chez les animaux de compagnie et dans leur vie en commun avec l'homme, l'anxiété risque d'être le socle de différents troubles comportementaux qui vont mettre en péril la santé physique de l'animal et la possibilité pour lui de vivre en bonne harmonie avec le groupe familial (7).

Il est déjà particulièrement difficile de définir l'anxiété ; on peut comprendre que l'objectiver est une tâche au moins aussi compliquée. Cependant, mesurer l'anxiété possède plusieurs intérêts :
- mesurer l'anxiété a pour premier but de détecter l'anxiété en clinique et chez l'animal d'expérimentation ; en effet, c'est grâce à l'expérimentation que nous pouvons progresser dans la compréhension des mécanismes de genèse de l'anxiété ;
- mesurer l'anxiété sera aussi utile afin de noter ses variations sous l'influence de divers agents psychotropes.

I.2. MESURES DE L'ANXIETE

Dans un premier temps, notons la difficulté à laquelle nous sommes confrontés : nous ne disposons d'aucun paramètre simple reflétant l'anxiété, d'aucune mesure spécifique de l'anxiété, par analogie avec la dépression et la douleur, et contrairement à l'hypertension et au diabète par exemple (89).

Les paramètres comportementaux, observés par le clinicien et donc marqués d'une relative subjectivité, ont longtemps été délaissés ; il leur a été préféré des **marqueurs biologiques** jugés plus fiables parce qu'issus de mesures objectives. Cependant la plupart des recherches expérimentales concernant la validation de telles marqueurs biologiques du stress n'ont pas été concluantes : en effet, les mesures de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de cortisol (plasmatique ou urinaire) et des catécholamines donnent plus d'informations sur les conséquences du stress aigu au moment du prélèvement que sur l'impact du stress vécu au quotidien par l'animal (51a, 12). Les variations des cellules de l'immunité sont des effets secondaires des variations des catécholamines et du cortisol et pourraient donc être des indicateurs de stress chronique, cependant cela demande de plus amples investigations ; en effet, leur mesure nécessite une prise de sang et la quantité de leucocytes peut varier selon les saisons et les réponses antigéniques (5, 11). Ainsi, mesurer un stress chronique nécessite des méthodes tout d'abord non invasives, le prélèvement sanguin ne pouvant donc être effectué que grâce à un cathéter. Qui plus est, les résultats ne doivent pas être mal interprétés : des réponses identiques peuvent être observées après un stress ou après des évènements non aversifs ; des différences peuvent être observées si les stress subis possèdent des propriétés différentes ; il existe des variations individuelles dans les réponses à un même stress (variations selon l'âge, la race, le sexe, l'expérience…) (11). Il faudrait aussi valider ces paramètres indicateurs de stress aigu comme bons indicateurs de stress chronique : le phénomène d'adaptation, qui se met en place lors d'un stress chronique, atténue la réponse face au stress et rend les indicateurs de stress aigu difficilement utilisables pour établir un stress chronique (11). Il apparaît donc que les critères biologiques doivent être utilisés avec prudence afin de mesurer l'anxiété. Seuls des travaux récents suggèrent l'intérêt du dosage de la prolactine lors de troubles anxieux préalablement diagnostiqués par une sémiologie comportementale, et ce afin d'orienter la prescription du psychotrope : en faveur de la sélégiline lors d'hyperprolactinémie, en faveur d'un ISRS (inhibiteur sélectif de recaptage de la sérotonine) en cas de prolactinémie normale (51a).

Face au manque de fiabilité des mesures biologiques, le praticien ou l'expérimentateur se voit obligé de recourir à des **repères comportementaux** pour mettre en évidence une anxiété, et ce malgré la subjectivité qui les caractérise (33).
Ces repères peuvent être des réactions d'évitement, de « freezing » (89), des manifestations neurovégétatives (tachycardie, tachypnée, tremblements, halètement, hypersalivation, borborygmes, diarrhée, vidange des glandes anales, mictions émotionnelles), de l'agitation, des vocalisations (51a, 11) ou bien des baisses d'activité (inhibition, animal moins souvent debout, tapi la plupart du temps), voire des stéréotypies (51a, 11) surtout rencontrées lors de situations de stress prolongé.

On dispose actuellement de **modèles expérimentaux** valides dans l'évaluation du stress ; ces modèles seront utilisés en fonction de leur capacité à mettre en évidence une anxiété aigue (« state anxiety ») ou une anxiété chronique (« trait anxiety ») (89). La plupart de ces modèles sont cités ci-après dans le tableau 1 ; certains sont décrits plus amplement car ils seront évoqués dans les paragraphes suivants.

Les modèles d'anxiété aigue peuvent être classés de différentes manières, notons qu'ils sont utilisés pour caractériser les réponses comportementales dans les modèles de stress chronique (89) :
- selon qu'ils impliquent des comportements naturels (« non conditionnés »), ou provoqués, appris (« conditionnés ») ;
- selon qu'il s'agit d'un modèle de conflit (conflit entre le désir et la peur d'explorer), ou sans conflit (réponse aigue à un stimulus aversif, par exemple) ;
- selon qu'il s'agit d'une exposition actuelle à un stimulus aversif (punition, par exemple), ou d'une exposition potentielle à un stimulus aversif (modèles d'exploration).

Les modèles les plus utilisés pour mesurer l'anxiété sont les modèles de conflit, au cours desquels la tendance de l'animal à rechercher un stimulus positif est contre-balancée par l'impulsion contraire, c'est-à-dire l'évitement d'un stimulus connu (peur conditionnée) ou non (peur non conditionnée) comme potentiellement dangereux, aversif (89).

Tableau 1 : Principaux modèles expérimentaux d'anxiété utilisés chez les rongeurs (d'après 89)

I. Anxiété chronique

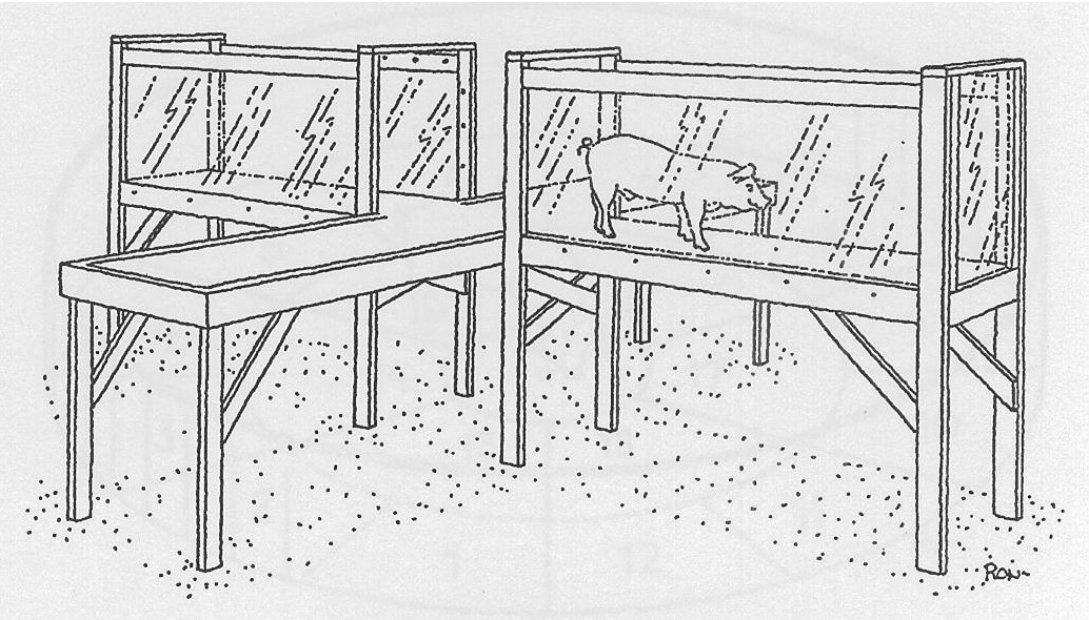
- A. lignées de rongeurs présentant un niveau plus ou moins élevé d'anxiété
- B. différences individuelles d'états anxieux chez des rongeurs de lignées identiques
- C. exposition chronique à un stress
- D. modèles génétiques : rongeurs transgéniques et « knock out »

II. Anxiété aigue

- A. peur « non conditionnée »
  - 1) modèles d'exploration (évitement, conflit)
    - a) "light-dark box" (boîte lumière *versus* obscurité)
    - b) "holeboard test" (planche à trous)
    - c) "elevated plus maze" (EPM)
    - d) "open field" (espace ouvert)
    - e) néophobie (nouvel objet)
  - 2) modèles d'interaction
    - a) interaction sociale
    - b) intrusion
    - c) vocalises par ultrasons
  - 3) réponse aigue à un stimulus aversif
    - a) « freezing » : posture caractéristique d'immobilisation et d'aplatissement
    - b) vocalisations
    - c) « startle » : sursaut
    - d) paramètres biologiques : tension artérielle, fréquence cardiaque, hormones
  - 4) réponses défensives face à un stimulus menaçant
    - « fear/defense battery » (Mouse Defense Test Battery, MDTB)
- B. peur « conditionnée »
  - 1) modèles de conflit
    - a) « Geller-Seifter »
    - b) "vogel conflict test" (VCT)
    - c) aversion conditionnée pour un lieu
  - 2) modèles sans conflit
    - a) réexposition à un stimulus aversif : immobilisation, sursaut, vocalises ex : réexposition à un prédateur
    - b) enfouissement d'un objet aversif
  - 3) drogues : agents anxiogènes

L' « elevated plus maze » (EPM) (figure 1) est un dispositif surélevé composé de quatre compartiments appelés branches qui se rejoignent en une plateforme centrale ; deux branches ne possèdent pas de paroi (« open arms ») donc l'animal voit le vide quand il est dans ces dernières ; les deux autres branches possèdent des parois (« closed arms ») et sont donc plus rassurantes pour l'animal. Ce système est basé sur le conflit interne opposant l'approche et l'évitement de zones anxiogènes, ainsi que sur l'évaluation du risque et la prise de décision face à une situation angoissante (14, 43). L'animal placé sur la plateforme centrale est libre de pénétrer dans chacune des branches mais sera enclin à éviter les « open arms ». Les indicateurs d'un effet anxiolytique sont une augmentation du pourcentage d'entrées dans les « open arms » et du pourcentage de temps passé dans ces branches ; tous deux sont exprimés, respectivement, en pourcentage du total des entrées dans l'ensemble des branches et du total de temps passé dans l'ensemble de ces mêmes branches (43). Le pourcentage d'entrées dans les « closed arms » est un indicateur de l'intensité de l'activité locomotrice (14, 64a, 43). Il faut cependant noter que les résultats sont différents selon que l'animal est confronté pour la première ou la deuxième fois à ce dispositif ; l'animal ne présente pas la même sensibilité aux anxiolytiques tels que les benzodiazépines à chaque passage, ce qui tend à démontrer que l'anxiété développée n'est pas la même ; il sera ainsi impossible d'effectuer deux tests avec le même animal, le premier sans administration d'une drogue quelconque et le second après administration d'un anxiolytique, par exemple ; les résultats seraient alors biaisés (43). Il faut aussi signaler qu'au cours d'une batterie de tests, il sera plus intéressant de confronter l'animal à l'EPM au début ; en effet, si l'animal a subi d'autres tests auparavant, l'EPM n'offrira ensuite pas assez de nouveauté pour stimuler suffisamment son exploration (43). L'EPM est le test ayant montré la meilleure sensibilité aux effets anxiolytiques du diazepam et du chlordiazepoxide (28, 62, 3).

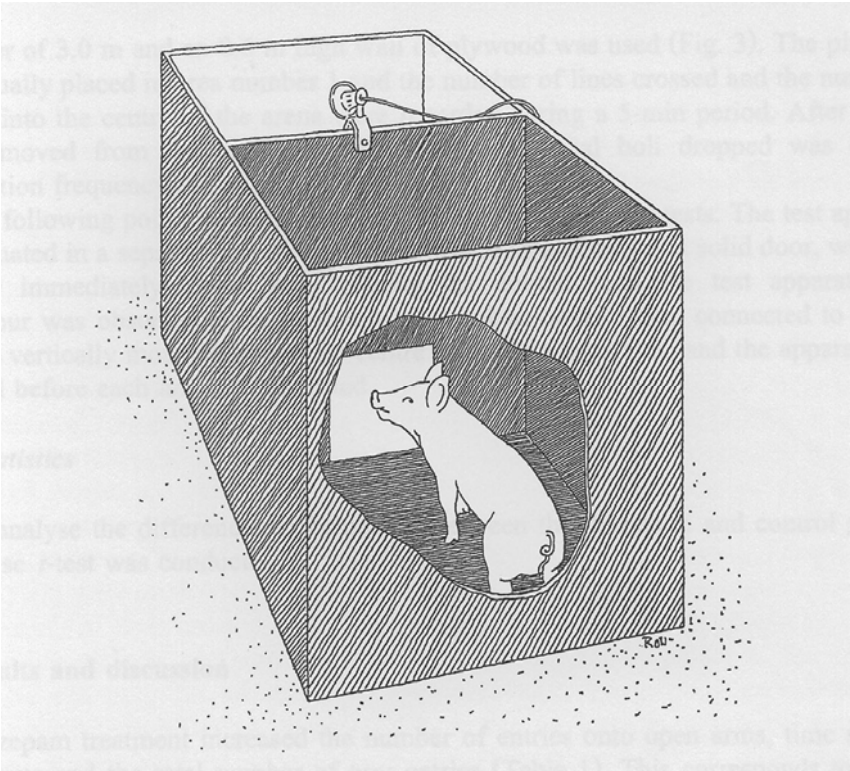
Figure 1 : Modèle expérimental d'anxiété chez le porc : l' « elevated plus maze », EPM (d'après 3)



La planche à trous (« holeboard ») est une planche surélevée dans laquelle des trous ont été percés pour permettre le passage de la tête du rongeur qui explore la planche et ce qu'il peut y avoir en dessous ; en effet, il est possible de placer des objets sous les trous. C'est le fait de plonger la tête dans les trous qui constitue, dans ce test, une mesure de l'exploration distincte de l'activité motrice (43, 68).

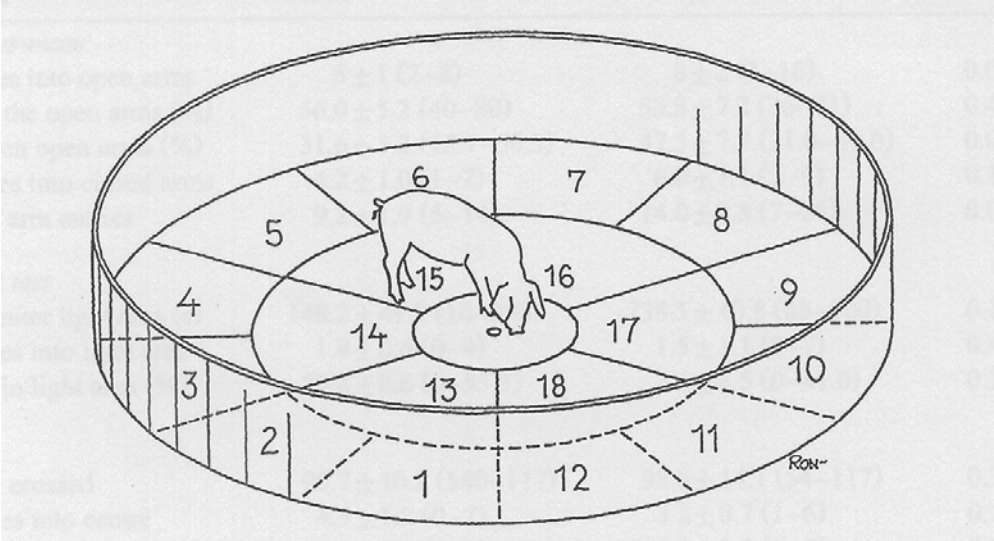
La « light-dark box » (figure 2) est une boite divisée en deux compartiments ; un des compartiments (« light ») est peint en blanc et éclairé à forte puissance ; l'autre compartiment (« dark ») est peint en noir et éclairé très faiblement ; un trou dans la cloison séparant les deux compartiments permet l'accès à l'un ou l'autre des compartiments ; la boite est placée dans une pièce sombre. Il est possible de placer, au début de l'expérience, les animaux dans le compartiment éclairé (« light/dark test ») ou dans le compartiment sombre (« dark/light test »). Le test est enregistré sur vidéo et les comportements suivants sont relevés : le nombre de passages du compartiment sombre vers le compartiment éclairé, la durée passée dans le compartiment éclairé, le temps nécessaire au passage du compartiment sombre vers le compartiment éclairé. Ce système est aussi basé sur le conflit interne opposant l'approche et l'évitement de zones anxiogènes (ici, le compartiment éclairé) (28, 3, 68).

Figure 2 : Modèle expérimental d'anxiété chez le porc : la « light/dark box », boîte « lumière *versus* obscurité » (d'après 3)



L' « open field » (figure 3) est une arène circulaire composée de plusieurs zones. L'animal placé dans la zone 1 est invité à explorer l'arène inconnue jusqu'à son centre. Les mesures d'anxiété s'effectuent grâce au ratio de la distance parcourue au centre sur la distance totale parcourue et grâce au temps passé dans la zone centrale (68). Le nombre de fécès est aussi parfois relevé (3).

Figure 3 : Modèle expérimental d'anxiété chez le porc : l' « open field », espace ouvert (d'après 3)



Le « Vogel Conflict Test » (VCT) est aussi un modèle de conflit : des rats privés d'eau reçoivent un léger choc par l'intermédiaire du bec d'une bouteille d'eau ; il s'agit du conflit entre l'évitement d'un stimulus aversif (le choc) et le désir d'une récompense potentielle (le fait de boire ; 89).

En ce qui concerne le « Mouse Defense Test Battery » (MDTB), des comportements défensifs sont observés après la mise en présence de l'animal avec des stimuli menaçants, comme des prédateurs, des attaques par des congénères ou des situations et objets dangereux. Le MDTB consiste à soumettre l'animal, placé sur une piste ovale, à cinq tests au cours desquels il est confronté à une menace potentielle ou à une menace présente au moment du test. Dans le premier cas, on observe des tentatives d'échappement de la piste ; dans le second cas, on se concentre sur l'observation des changements de trajectoire, l'évaluation du risque, les menaces défensives et les comportements d'attaque. Les expériences montrent que les anxiolytiques tendent à diminuer ces différents comportements de défense (14).

Le praticien, quant à lui, dispose, chez le chien, de grilles non validées scientifiquement : une échelle d'évaluation des troubles émotionnels et cognitifs (ETEC) et une échelle d'évaluation du vieillissement émotionnel et cognitif (EVEC). Elles sont faciles à utiliser en clinique pour évaluer rapidement le niveau d'anxiété de l'animal et en suivre l'évolution au cours d'un traitement (96) ; ces grilles rassemblent tout un ensemble de symptômes présentés classiquement par des sujets dont les capacités cognitives et les réponses émotionnelles sont perturbées. Cependant, l'utilisation de telles grilles, non exhaustives, ne dispense évidemment pas le praticien d'effectuer une sémiologie comportementale poussée. Cette dernière est en effet la seule méthode indispensable pour déterminer, à partir de repères comportementaux observés, les différents niveaux de désorganisation des réponses comportementales chez l'animal anxieux et ainsi de pouvoir présenter un diagnostic, un pronostic ainsi qu'une démarche thérapeutique adaptée (51a).

L'ensemble de ces modèles est utilisé pour mesurer, objectiver l'anxiété. Or, mesurer, repérer l'anxiété va être, comme nous allons le voir ci-après, indispensable pour les recherches concernant les mécanismes impliqués dans la genèse de l'anxiété.

I.3. FACTEURS COMPORTEMENTAUX A L'ORIGINE D'ANXIETE

Certains facteurs sont à l'origine d'anxiété s'ils sont susceptibles de menacer l'organisme qui se trouve dans l'incapacité de s'adapter à une situation. Il est alors possible de distinguer :
- des facteurs « prédisposant » à l'anxiété : ils limitent l'adaptation d'un individu lors de situations futures menaçantes ou perçues comme telles ;
- des facteurs « déclencheurs » d'anxiété : ce sont les stress auxquels l'animal ne parvient pas à réagir de façon adaptée ;
- des facteurs « modulant » l'anxiété : ils agissent en diminuant ou en aggravant l'anxiété.

Les facteurs à l'origine d'anxiété sont tous les facteurs susceptibles de menacer l'homéostasie d'un organisme face à une situation menaçante ou perçue comme telle (37) ; qu'ils fassent partie de l'expérience passée ou de l'expérience présente, ils sont, en effet, susceptibles d'empêcher l'adaptation de l'organisme placé dans des situations anxiogènes.

I.3.1. Facteurs prédisposant à l'anxiété

Nous allons voir que l'anxiété ressentie par l'animal peut être limitée ou accentuée en fonction de l'expérience de l'animal, que cette expérience soit lointaine, comme lors du développement, ou qu'elle soit récente. Ces facteurs prédisposant à l'anxiété seront décrits dans la première partie.

Dans les deux dernières parties, nous allons évoquer les origines lésionnelles et génétiques pouvant prédisposer à l'anxiété.

I.3.1.1. Facteurs anxiogènes liés à l'expérience

L'expérience et les conditions environnementales jouent, dès le plus jeune âge, un rôle essentiel dans l'apparition d'une anxiété future ; la relation avec la mère et le reste de la portée, les conditions d'élevage, de familiarisation à l'homme et aux autres animaux, les apprentissages, peuvent être à l'origine d'un état anxieux (58), s'ils ne s'effectuent pas de façon harmonieuse (29, 30, 42a). Les stimuli sont, en effet, perçus et analysés par l'animal de diverses façons, en fonction de facteurs individuels tels que les apprentissages ; l'adaptation comportementale pourrait même être perturbée durant les premiers stades de l'ontogenèse par des stress maternels ou trop précoces (108).

Ainsi certaines expériences (13a, 13b) montrent que des chiens soumis à un stress, une restriction d'espace dans cet exemple, ne présentent pas le même degré de stress (mesuré par le taux de cortisol sanguin) selon qu'ils ont été soumis auparavant à un temps plaisant ou à un temps pluvieux : le stress est surtout marqué chez les animaux vivant sous un ciel clément durant la période précédant la restriction spatiale ; si l'on assimile le temps pluvieux à un premier stress, il semble que les animaux ayant subi celui-ci acceptent mieux les restrictions futures ; un stress récent semble donc entraîner une atténuation du ressenti négatif de la situation anxiogène future ; cette observation peut avoir une explication physiologique, l'augmentation du cortisol durant l'exposition à un premier stress prolongé pouvant être à l'origine d'un « feed-back » sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ; cette expérience peut aussi signifier qu'un taux de cortisol inchangé, comme c'est le cas chez un chien ayant subi les deux stress, ne signifie pas forcément qu'il n'existe pas du tout de stress chez cet animal ; en effet peut-on vraiment affirmer que les chiens ayant vécu sous un temps pluvieux ne ressentent pas d'anxiété lorsqu'ils subissent la restriction d'espace ?

Ainsi l'expérience semble influencer le ressenti d'une situation future ; par extrapolation, nous pouvons penser que c'est le cas pour la genèse de l'anxiété, tout comme c'est le cas pour l'apparition de réponses de stress au cours de l'expérience précédente.

De plus, l'expérience acquise précocement semble posséder un rôle fondamental dans l'organisation à long terme des réactions de peur (16) :

Boissy et Bouissou (16) se sont intéressés aux conséquences de manipulations effectuées dans le jeune âge sur le comportement des génisses une fois adultes à l'égard de l'homme et vis-à-vis de situations potentiellement anxiogènes ; pour cela, à l'âge de 15 mois, ils ont soumis à différentes épreuves quatre groupes de génisses (un groupe de « témoins » soumis aux conditions de l'élevage laitier traditionnel, trois groupes de « manipulés » ayant reçu des manipulations supplémentaires, brossage et conduite au licol, à trois périodes différentes de leur développement) ; les épreuves sont de cinq types : alimentation en présence d'un homme immobile près de la source d'alimentation (le temps d'alimentation est chronométré), réaction à l'approche d'un homme (la distance de fuite est relevée), conduite au licol sur un trajet déterminé (la marche volontaire, la marche contrainte, le refus d'avancer et la course sont enregistrés), alimentation dans un environnement non familier, franchissement d'un obstacle effrayant (une note est attribuée selon la difficulté manifestée par l'animal pour franchir l'obstacle afin de rejoindre ses congénères). Les résultats permettent de conclure que la manipulation des génisses dans leur jeune âge améliore la relation ultérieure avec l'homme en diminuant leurs réactions de crainte à son égard ; Boissy et Bouissou (16) concluent également que l'effet de manipulations intensives sur une courte période est moins important que celui d'un contact peu fréquent mais plus prolongé durant l'ontogenèse ; les animaux ayant subi des manipulations étalées sur une longue période ont également manifesté moins

de réactions de peur lors des épreuves anxiogènes réalisées en l'absence de l'homme ; un tel traitement semble donc avoir conduit à une moindre réactivité.

LES FACTEURS PREDISPOSANT À L'ANXIETE ET LIES AUX TROUBLES DE L' « ATTACHEMENT »

Parmi les facteurs pouvant déclencher de l'anxiété, il existe le lien d' « attachement » lorsqu'il est pathologique. En temps normal, le jeune chiot s'attache aux êtres qui l'entourent (107); cette étape serait indispensable au bon déroulement du développement sensoriel, moteur, cognitif et relationnel du jeune.

Tout d'abord, l' « attachement », celui qui lie le jeune à sa mère, favorise l'exploration chez le chevreau (103) ; quand le chevreau est au contact de sa mère, ses manifestations de peur s'estompent et il peut alors porter attention au monde extérieur ; l' « attachement » apparaît donc comme un processus nécessaire à l' « autonomisation » du jeune et à l'exploration qu'il va faire du milieu dans lequel il se trouve ; la figure d' « attachement » peut être assimilé pour lui à une base constamment accessible en cas de danger, que ce danger soit réel ou perçu comme tel ; certains auteurs voient dans la protection contre les dangers de l'environnement la principale fonction de l' « attachement », la mère ayant plutôt un rôle protecteur et rassurant que nourricier (108). Il est ici intéressant de noter que l'expérience du jeune dépend aussi de la variété des stimuli présents dans son environnement à cette période du développement : plus le jeune a été confronté durant cette période à des évènements divers et variés, moins il aura de difficultés à s'adapter aux variations de son environnement. Il apparaît donc que l'exploration progressive de l'environnement, par le jeune protégé par sa mère, est fondamentale dans l'ontogenèse et la façon dont le jeune appréhendera les modifications du milieu à l'âge adulte.

Par la suite, chez le chien notamment, les mères diminuent peu à peu les soins apportés aux chiots et se contentent d'une simple surveillance à distance (107) ; leur comportement de protection s'estompe ensuite rapidement ; à l'approche du nouvel oestrus, elles exercent des comportements de plus en plus agressifs à l'égard de leur progéniture (107) ; peu à peu, le lien tissé avec un individu exclusif s'estompe pour faire place au lien social et à la familiarisation à d'autres espèces ; cette étape permet alors le passage à un degré plus élevé de maturation et d'autonomisation affective ainsi qu'à un autre type d' « « attachement » plus modulable et moins exclusif ; l'objet de cette nouvelle forme d' « attachement » se décline désormais au pluriel.

Nous pouvons alors comprendre que des altérations des processus d' « attachement » peuvent avoir des conséquences sur les comportements de relation et sur l'adaptation de l'animal à son milieu. Les troubles anxieux pourraient donc avoir plusieurs origines : une absence ou une insuffisance d'attachement, un « hyperattachement » ou encore une prise d'indépendance (« détachement ») pathologique.

L'absence ou l'insuffisance d' « attachement » peut ne pas être anxiogène si l'animal est suffisamment indépendant, dispose d'assez de libertés et peut, chez les espèces sociales, nouer des relations sociales avec l'ensemble des autres membres du groupe, ce qui est rarement le cas. Bien souvent cela limite la faculté du petit à être autonome et son intégration au sein d'un nouveau milieu ; une mauvaise adaptation aux modifications de l'environnement peut contribuer au développement d'un état anxieux. Lors de la séparation d'avec leur mère, il

a été observé que les jeunes macaques qui présentent le plus de réactions de détresse sont ceux que la mère repousse le plus fréquemment (Harlow et Harlow cités dans 108).

Un déficit d' « attachement » peut être le fait de la mère, ainsi que cela a été démontré chez la souris (14). Chez la chienne, cela peut aussi être le cas des femelles « hyperattachées » à un humain, qui délaissent certains de leurs petits, ou encore séparées précocement de leurs petits. L'homme peut, lui aussi, être responsable d'un défaut d'attachement ; cela se produit lorsqu'il sépare les petits de leur mère, limitant ainsi leur développement et leur socialisation. Ces conditions peuvent faire naître différents types cliniques d'anxiété qui seront décrits plus tard.

Un « hyperattachement », tel que décrit chez les animaux de compagnie (61, 49) empêcherait l'animal de se structurer en adulte progressivement autonome ; l' « hyperattachement » correspond au maintien ou à la création d'un lien de dépendance excessive vis-à-vis d'un ou plusieurs êtres d' « attachement ». La peur de perdre la figure d' « attachement » empêche l'animal d'interagir avec l'environnement.
Les « hyperattachements primaires » se produisent quand le « détachement » n'est pas pratiqué ; or, le « détachement » est à l'initiative de l'être d' « attachement » ; ceci explique que les anxiétés par « hyperattachement primaire», rencontrées chez les animaux de compagnie, seraient la conséquence d'un surinvestissement affectif et d'une surprotection par les maîtres. Les freins humains au « détachement » peuvent être de plusieurs types : l'absence de connaissances éthologiques des propriétaires et tous les motifs expliquant une demande affective accrue des propriétaires.
Les « hyperattachements secondaires » apparaissent chez les animaux qui ont vécu un « détachement » normal mais qui, par la suite, recréent un nouvel attachement (suite à une dépression, une autre pathologie, un surinvestissement du propriétaire) ; l' « hyperattachement secondaire » permettrait à l'animal de s'adapter à un état de mal-être ; il devra donc être respecté dans un premier temps puis remodelé ensuite pour que l'animal puisse retrouver son autonomie sous peine de rester dans cette dépendance elle-même anxiogène.

Enfin certaines formes de rupture du lien d' « attachement » peuvent être génératrices d'anxiété, comme ce peut être le cas lors de rupture brutale de ce lien sans possibilité pour l'animal d'établir de nouveaux liens avec d'autres individus.

LES FACTEURS PREDISPOSANT À L'ANXIETE ET LIES À LA PERIODE DE SOCIALISATION

L'apprentissage et l'intégration des stimulations auxquelles le jeune est confronté permettent, comme cela a déjà été évoqué, son adaptation psychique et sociale à l'environnement et aux changements de tous ordres ; ainsi les risques d'apparition d'un phénomène d'anxiété sont réduits. A l'inverse, un phénomène de privation sensorielle pourrait générer de l'anxiété (83, 88, 67).

Ainsi il a été mis en évidence le rôle fondamental de l'expérience précoce dans l'organisation à long terme des réactions de peur (Henderson cité dans 16) ; il a également été mis en évidence les conséquences de manipulations effectuées dans le jeune âge sur le comportement des animaux à l'égard de l'homme et sur leurs réactions face à des situations anxiogènes : la manipulation des génisses dans le jeune âge améliore la relation ultérieure avec l'homme en diminuant les réactions de crainte à son égard (16).

Qui plus est, il est aussi nécessaire de souligner l'influence du contexte social à l'âge adulte. En situation anxiogène, la présence de congénères représente un élément sécurisant pour les rats (Taylor cité dans 16).
Des études effectuées par Boissy et Bouissou chez des génisses viennent étayer cette constatation (16) : des génisses subissent deux épreuves en présence et en absence de congénères. Dans la première épreuve, elles sont placées dans une pièce de test avec un appareil de distribution d'aliment inconnu ; elles se trouvent alors dans une situation de conflit entre l'attraction exercée par l'aliment et la répulsion induite par la néophobie. Dans la deuxième épreuve, elles doivent apprendre à appuyer leur mufle sur un panneau de manière à obtenir l'aliment ; la mise en marche du dispositif produit alors un bruit potentiellement effrayant. Lors de la première épreuve, les génisses testées isolément ont manifesté plus de signes de peur que celles testées en présence de congénères : elles ont mis plus de temps pour s'approcher de l'aliment et pour parvenir à s'alimenter. Lors des épreuves suivantes, les génisses testées isolément ont encore été les plus craintives : elles s'éloignaient beaucoup plus et plus longtemps du dispositif d'alimentation lors de sa mise en marche ; enfin ces mêmes génisses ont eu besoin de plus de temps que celles accompagnées des congénères pour apprendre à appuyer sur le panneau. Cette expérience démontre la capacité des congénères à réduire, par leur simple présence, les réactions de peur de génisses soumises à des évènements potentiellement anxiogènes.
De plus, l'isolement social, dans le jeune âge et à l'âge adulte, fait partie des situations anxiogènes et génératrices de stéréotypies (83) ; l'isolement social fait d'ailleurs partie des « stressors » auxquels les animaux sont soumis au cours de certaines expérimentations sur le stress et l'anxiété. L'isolement du jeune augmenterait de façon définitive son émotivité à l'âge adulte et, en règle générale, son agressivité, pouvant être une manifestation de sa peur ou de son anxiété dans une situation anxiogène. Notons aussi que les réactions de détresse faisant suite à la séparation d'avec la mère chez des jeunes singes semblent être majorées par l'isolement social (Harlow et Harlow cités dans 108).

I.3.1.2. Origines lésionnelles prédisposant à l'anxiété

L'implication des systèmes hormonal et nerveux dans la genèse de l'anxiété explique qu'une atteinte d'un ou des deux systèmes puisse engendrer l'apparition d'un processus anxieux.

Les dysendocrinies seront plus amplement décrites dans le paragraphe consacré aux manifestations cliniques de l'anxiété.

Les atteintes du système nerveux peuvent être de plusieurs types :
- il peut s'agir de traumatisme du système nerveux central (83), de lésions engendrées par des maladies atteignant le système nerveux central (maladie de carré par exemple) (116), de processus néoplasiques (81) ;
- le système nerveux peut aussi être endommagé par l'action de neurotoxiques (76, 81) ou autres drogues comme les amphétamines (83) ;
- des lésions du système nerveux peuvent également être observées suite à des malformations congénitales ou des processus de dégradation engendrés par le vieillissement (81) ;

De plus, toute atteinte de quelque système que ce soit, génératrice de douleur (79) ou d'inconfort, est susceptible d'être anxiogène pour l'animal (116). D'ailleurs, dans certaines expériences sur la souris, le stimulus anxiogène peut être de nature douloureuse, comme un choc électrique par exemple (14). Dans ce cas, l'animal qui a mal, peut réagir par un comportement de fuite mais, si l'évitement est impossible, cette adaptation ne peut plus avoir

lieu et l'animal va alors souvent réagir par une agression et intégrer l'événement déclencheur comme aversif et donc anxiogène par la suite ; son autre solution, s'il n'agresse pas le manipulateur est de se retourner contre la source de douleur d'où l'apparition de comportements somesthésiques et d'automutilation, comportements qui peuvent même persister après disparition de la douleur. Ce mécanisme pourrait expliquer que l'on puisse retrouver des manifestations d'anxiété chez des animaux atteints de quelque désordre organique que ce soit.

I.3.1.3. Origines génétiques prédisposant à l'anxiété

Rappelons ici l'utilisation de modèles expérimentaux génétiques dans la recherche sur l'anxiété : des souris transgéniques ou ayant subi la délétion d'un gène vont présenter un phénotype plus ou moins anxieux. Il existe aussi des différences individuelles dans une même lignée de souris sélectionnées pour leur caractère très anxieux, ce qui permet d'émettre l'hypothèse selon laquelle chaque individu naît avec un certain potentiel d'adaptation ou une certaine prédisposition à l'anxiété (89, 14). Il est aussi possible de sélectionner des lignées de cailles ou de souris en fonction de leur capacité d'adaptation (« coping ») face à un stress (42a).

I.3.2. Facteurs déclencheurs d'anxiété

Nous allons ici énumérer des situations, pouvant être assimilées à des facteurs de stress, qui ne seront anxiogènes que dans les cas suivants :
- il peut s'agir de stress auxquels l'organisme ne peut pas faire face ; il ne possède pas la capacité de « se débrouiller avec », ni de s'y adapter (« coping ») ;
- les « stressors » anxiogènes peuvent aussi être des stimuli générateurs de peur contre lesquels les réactions habituelles d'échappement (fuite, évitement…) sont impossibles à mettre en œuvre ou sans effet ; ainsi les animaux placés dans l' « elevated plus maze » (EPM) présentent une diminution de leur stress (mesuré par le rythme cardiaque) lorsqu'ils choisissent de rentrer dans les branches fermées du dispositif (110) ; laisser un échappatoire à l'animal semble donc lui permettre de ne pas rentrer dans un processus anxieux ;
- il peut également s'agir de stress dépassant, d'emblée ou à plus long terme, les capacités de résistance d'un organisme ; les stimuli anxiogènes peuvent ainsi être des stimuli de forte intensité, ce qui semble entraîner une sensibilisation plutôt qu'une habituation comme décrit dans la première partie (116).

Il ne faut pas confondre avec les situations générant une anxiété que l'on pourrait qualifier de « normale », c'est-à-dire une réaction d'alerte qui s'apparente à un comportement d'échappement. L'anxiété ne naît pas de la situation elle-même mais de la réponse de l'organisme face à cette situation. Une anxiété pathologique peut cependant apparaître lors d'un « excès d'anxiété normale » (14, 89).

I.3.2.1. Les situations aversives inévitables

Soit elles ne font pas partie des situations ou objets auxquels l'animal a été habitué au cours de sa période de socialisation, soit ce sont des situations connues comme dangereuses.

Les exemples suivants sont issus de diverses observations ; certains sont reproduits en tant que « stressors » dans les expériences sur le stress et l'anxiété (1, 16, 17, 29, 64a, 64b, 70, 74, 83, 99). Il peut s'agir d'évènements désagréables, comme une agression, une punition, une hospitalisation ou un transport, ou bien de l'exposition à un stimulus effrayant, comme un bruit, un prédateur, un effet de surprise, un stress ou une peur inévitable, ou bien encore un stimulus désagréable, des coups de pieds, par exemple, ou un cavalier brutal pour un cheval ; il peut aussi s'agir d'une situation perçue comme potentiellement dangereuse et que craint l'individu, sans pour autant qu'elle le soit véritablement ; enfin, un environnement inadéquat et aversif peut être classé dans cette catégorie.

I.3.2.2. Les situations de nouveauté, de changement

Si l'animal est incapable de fournir une réponse adaptée face à la nouveauté, les mécanismes d'apparition de l'anxiété se mettent en place. L'anxiété persistera jusqu'à ce que l'animal réussisse à faire face au changement ; cette adaptation peut s'effectuer à travers l'apprentissage de la nouveauté, si cela est possible (90).

Les animaux sont couramment soumis à de telles situations au cours des expérimentations qui ont le stress pour problématique. Il peut s'agir d'une simple modification du lieu de vie chez les génisses, par exemple (16, 17), de l'introduction d'un nouvel objet dans un environnement connu (16, 17), d'une perturbation plus profonde de l'organisation spatiale de l'animal suite à une intrusion ou à la disparition des marques de familiarisation chez le chat par exemple (106) ou bien de l'exposition complète à un tout nouvel environnement, ainsi que cela a été décrit au cours des mesures de l'anxiété (« open field test » (19), mise en situation dans un labyrinthe inconnu (16,17), « brightly lit open space » (101), marche dans un couloir inconnu (13a).

Par extrapolation, il semblerait que l'habituation à de nombreuses situations limite le risque de voir apparaître un état anxieux. Rappelons ici qu'un contexte adéquat lors du développement est une condition aux futures capacités d'adaptation du jeune face à de telles situations de nouveauté.

I.3.2.3. La généralisation de phobies

L'anxiété peut être consécutive au processus de généralisation. Il s'agit du processus par lequel la réponse déclenchée par un stimulus donné peut également être mise en œuvre par d'autres stimuli ayant des points communs avec le stimulus initial (85). Ceci explique que l'anxiété puisse être le fait de la généralisation d'une peur primitive : lors de peur focalisée sur un seul stimulus, nous parlons de phobie ; quand le stimulus est trop fréquent, l'animal finit par assimiler comme une agression tous les stimuli proches du premier, même si ces stimuli, au bout d'un certain temps, n'ont plus qu'un rapport lointain avec le facteur initial ; nous assistons alors au passage à une peur généralisée que nous pouvons qualifier d'anxiété car elle modifie le comportement général de l'animal même en absence de l'objet de la phobie.

I.3.2.4. Les situations conflictuelles et de contrainte

Face à des situations de conflit, d'affrontement, de contrainte, l'animal développe une réaction de stress ; si cette réponse est anormalement prolongée ou si l'animal est incapable de produire cette réponse adaptée, il peut naître une anxiété. Cela peut se présenter dans les situations suivantes : face aux signes de présence d'un prédateur (1), une interdiction ou une obligation, une contrainte (l'immobilisation (110) ou le plaquage au sol du chien (13a)), ou encore une compétition territoriale ou liée à l'organisation sociale, la mise en situation de conflit, la confrontation entre deux chiens mâles (13a). Ces situations peuvent se produire à la fois au sein de la même espèce que celle de l'individu concerné et dans les relations que ce dernier entretient avec l'homme.

I.3.2.5. Les situations de frustration

La frustration peut être ressentie par un animal qui veut ou doit réaliser un certain comportement mais se trouve dans l'incapacité d'y parvenir (83) : une frustration apparaîtra, par exemple, chez un animal qui peut voir ou sentir de la nourriture sans pouvoir l'atteindre (58).

L'autre situation de frustration, plus fréquente celle-ci, est rencontrée lorsqu'une situation agréable n'est plus présente (29, 83) ; il en existe plusieurs exemples :

- la séparation d'un être rassurant, comme la figure d'attachement, le décès des propriétaires ou d'un autre animal de la maison, la séparation des mères souris d'avec leur progéniture (110, 14, 85, 108) peuvent être des situations frustrantes ; chez les chevaux, il se pourrait que le sevrage soit à lui seul un facteur important de développement de comportements anormaux (70) ;

- c'est aussi le cas lors d'une mauvaise conception des lieux de vie, privant certains animaux de leurs congénères, par exemple : l'isolement auquel sont soumis les chevaux dans les installations où les box sont aménagés à l'intérieur, entourés de hauts murs, augmente fortement le risque de comportements anormaux (70) ;

- un environnement entraînant une restriction ou un manque de stimulations pour un animal qui avait l'habitude d'un milieu de vie riche en stimuli de toutes sortes (70) sont également des causes de frustration;

- la privation de contacts agréables, de soins divers par l'homme peut aussi être frustrante : ainsi, il a été montré que les chats présentent une meilleure adaptation au confinement lorsqu'ils peuvent conserver une bonne relation avec l'homme ; cette relation est basée sur les soins et l'attention portés aux animaux, l'utilisation de la parole ou encore du jeu (25) ;

- nous pouvons également citer le manque de nourriture, une alimentation irrégulière (25) ou la disparition complète de la phase appétitive du comportement alimentaire (recherche, maîtrise) pour finalement ne proposer que la phase consommatoire (58) ; chez certaines espèces, des troubles du comportements peuvent apparaître si on limite dans le temps la séquence du comportement alimentaire : par exemple, il est important de laisser de l'aliment ad libitum au chat et de permettre aux chevaux de manger plus longtemps afin d'éviter l'ennui susceptible de déclencher des stéréotypies (70) ;

- frustration et anxiété peuvent également être observées lors d'absence de lieu d'isolement , de cachette chez les animaux sauvages, zone de libre accès où l'animal peut se réfugier, seul ou en groupe à l'abri des regards, pour se reposer ; ces situations sont décrites dans les élevages intensifs (33) ainsi que chez les animaux sauvages vivant en parcs zoologiques (58) chez lesquels les organisations sociales non respectées, le regroupement d'animaux d'espèces solitaires, le non-respect des distances minimales de fuite ou d'échappement lors de conflit entre congénères favorisent les conflits en milieu clos et donc la peur ; la recherche de cachettes est aussi décrite chez des chats soumis à une situation anxiogène ; la possibilité de se cacher est en effet une façon d'éviter une situation stressante ; des études menées chez les chats ont mis en évidence une corrélation entre la possibilité de se cacher et la diminution du taux de cortisol circulant (25) ;

- si l'on considère que le bien-être permet une meilleure adaptation de l'animal à son milieu, tout milieu ne permettant pas à l'animal de s'adonner à ses activités naturelles et habituelles peut être anxiogène; chez les animaux confinés en environnement clos, il peut s'agir de sols et matériaux impropres à l'aménagement de zones de couchage, de nidification, impropres au fouissage, aux bains, à la toilette ou bien encore des enclos trop petits, trop proches les uns des autres (58), mal nettoyés (25), ou surpeuplés (70).

I.3.2.6. La communication anxiogène

Le développement qui suit relate les observations de vétérinaires comportementalistes qui suggèrent que la communication homme-chien pourrait être anxiogène si elle annonce ou déclenche une situation anxiogène (46) ; cependant aucune étude, dans l'état actuel des connaissances, ne vient supporter cette hypothèse, et ces affirmations demandent à être démontrées :

- la communication homme-chien peut devenir anxiogène au cours de troubles de la communication faisant intervenir des rituels; un rituel est une séquence comportementale, devenue une habitude, issue d'apprentissages associatifs propres à chaque couple homme-chien ; ces troubles peuvent apparaître dans les situations suivantes (90) :

  - les rituels participeraient à une communication cohérente ; certains comportementalistes suggèrent que leur absence pourrait être génératrice d'anxiété ;

  - l'incapacité de communiquer correctement chez des individus atteints de divers troubles du développement (hypersensibilité-hyperactivié (HSHA), dyssocialisation, « hyperattachement ») pourrait alors aussi générer de l'anxiété ;

- l'anxiété peut aussi apparaître lorsque la communication est incohérente : on rencontre cette situation lors de l'émission de messages contraires dits « à double lien » ; le message contraire contient des informations contradictoires et place donc l'interlocuteur dans l'impossibilité de produire une réponse adaptée (96) :

  - c'est le cas, par exemple, lorsque le message transmis signifie « n'obéis pas à mes ordres » ; ainsi le maître peut donner un ordre avec la voix tout en adoptant une attitude et une gestuelle d'une personne dominée et non dominante ; face à ce message, le chien se trouverait dans l'impossibilité de répondre de façon adaptée et donc dans une situation potentiellement anxiogène ;

  - un chien ne pourra pas non plus fournir une réponse adaptée face à une situation de non-sens ; c'est le cas d'un chien, à qui le maître a appris à revenir sur ordre en le caressant

lorsqu'il arrive, mais qui se voit sanctionné au moment où il arrive après un rappel par ce même maître de mauvaise humeur, simplement parce que sa réponse au signal est plus lente ;

- on peut aussi évoquer ici toutes les autres situations où la communication entre l'homme et l'animal est contradictoire : c'est le cas des punitions infligées malgré la soumission, des contradictions hiérarchiques, des inconstances dans la relation qui vont jusqu'à l'abandon, de la relation qui unit le maître au chien de remplacement…

I.3.3. Facteurs modulant l'anxiété

Les facteurs modulant les manifestations anxieuses peuvent prendre leur origine dans les apprentissages. Ceux-ci seront d'ailleurs utilisés dans les thérapies comportementales mises en place dans le but de traiter l'anxiété.

Les processus d'apprentissage impliquant un renforcement négatif permettent à l'animal d'éviter des situations de peur ou de s'y adapter, voire de mettre fin à des situations désagréables et aversives. Le renforcement est tout élément susceptible d'inciter l'animal à répéter sa réponse comportementale lorsque les mêmes conditions sont remplies ; il est positif quand il permet d'obtenir un objet de nature appétante (toute récompense d'ordre alimentaire ou relationnel) ; il est négatif quand la réponse de l'organisme permet d'éviter une situation désagréable (évitement de jet d'eau par exemple) (85).

Enfin, ainsi que nous l'avons déjà évoqué (cf I), le processus d'anticipation participe aussi à l'entretien et à l'aggravation du phénomène d'anxiété. Les manifestations anxieuses peuvent avoir lieu même en absence de tout stimulus déclencheur d'anxiété ; il suffit que le contexte concomitant du stimulus premier soit présent ; nous pouvons alors comprendre que de très nombreuses situations peuvent devenir anxiogènes dès lors qu'elles ont un rapport avec la situation anxiogène primaire. Par exemple, si un propriétaire met toujours ses chaussures avant de quitter la maison, les manifestations d'anxiété ne seront pas seulement déclenchées par la séparation mais aussi dès que le propriétaire mettra ses chaussures, cette action devient alors anxiogène indépendamment de toute séparation.

I.4. MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE L'ANXIETE

L'animal apparaît comme un système capable de contrôler son fonctionnement grâce à ses capacités de maintien de son équilibre interne et de celui de ses rapports avec le monde extérieur ; ceci fait à la fois intervenir des fonctions nerveuses et des fonctions endocriniennes. Ainsi l'adaptation de l'organisme à son environnement peut s'effectuer à travers une réponse comportementale. Un état pathologique, tel que l'anxiété, peut donc naître d'une perte d'adaptation d'un ou plusieurs mécanismes de régulation, conduisant à l'expression de réponses comportementales inappropriées (50) ; c'est le cas lorsque la réponse de l'organisme est insuffisante pour maintenir l'équilibre face à une contrainte extérieure ; ceci correspond à la pathologie de l'adaptation, terme utilisé par Selye (cité dans 108).

Etant donné que tout comportement dépend d'une commande cérébrale, les désordres comportementaux observés chez l'animal anxieux orientent la réflexion vers l'existence d'un dysfonctionnement dans la circulation ou le traitement de l'information au sein du système nerveux central. En effet, le système nerveux central, support biologique de la vie de relation de l'animal, est à la fois impliqué dans la perception qu'a l'animal de son environnement, et dans l'organisation, la coordination et la modulation des réponses comportementales produites après intégration des informations perçues. Ainsi, l'étude de l'organisation neurobiologique et fonctionnelle du cerveau devrait permettre d'établir des liens de causalité entre l'altération des fonctions adaptatives de l'animal et des perturbations biologiques internes à l'organisme. Cette explication de l'élaboration de l'état anxieux correspond à l'approche neurobiologique de l'anxiété, reprise par plusieurs auteurs dans leurs ouvrages (6, 41, 79, 89, 93, 108, 112).

L'existence d'un degré élevé de variabilité des informations nerveuses et hormonales s'appuie sur l'existence de multiples médiateurs ainsi que sur la présence de plusieurs types de récepteurs à ces médiateurs. Au rôle de neurotransmission locale, immédiate et directe des neurotransmetteurs s'ajoute celui de molécules intervenant dans le fonctionnement neuronal par une action plus lente et un effet prolongé ; capables de moduler la transmission en modifiant l'action d'un neurotransmetteur, ces molécules sont appelées des neuromodulateurs (112). Chaque molécule neuromédiatrice n'appartient pas nécessairement à l'une ou l'autre des catégories mais peut cumuler deux ou trois fonctions, comme c'est le cas pour la noradrénaline. Le système se complexifie également par la possibilité d'une libération simultanée de deux substances chimiques distinctes dans une même synapse. A ces molécules, s'ajoutent les hormones, elles aussi impliquées dans la transmission de l'information et sous influence du système nerveux.

Cette activité de neurotransmission dépend donc de tout un ensemble de mécanismes régulateurs : des mécanismes participant à l'inactivation d'une proportion de neurotransmetteurs, des mécanismes de rétrocontrôle direct de l'élément présynaptique, des mécanismes de régulation postsynaptique contrôlant le nombre et les propriétés des récepteurs. Ces mécanismes sont responsables de la propagation et de la transmission de l'influx nerveux nécessaire à l'adaptation de la réponse comportementale. Cette adaptation ne pourra pas avoir lieu si la neurotransmission est perturbée à quelque niveau que ce soit (112, 50).

Il est nécessaire de tenir compte des niveaux de complexité, des éléments constitutifs et de la structure organisationnelle du système nerveux central, en l'occurrence de la connexion des réseaux neuronaux. Ainsi, tenter d'élucider le fonctionnement cérébral nécessite une approche systémique ; dans la genèse d'un comportement donné, l'intervention de régions spécialisées du cerveau semble aussi indispensable que celle de l'activité cérébrale globale (89) ; le cerveau fonctionne « comme un tout, animé par une constellation de populations neuroniques, pouvant se grouper en configurations fonctionnelles spécifiques » (Luria cité dans 50).

Ce modèle permet d'impliquer les systèmes de neurotransmission, entre autres, dans la genèse et l'évolution d'un état pathologique. Ainsi, de la synthèse du neuromédiateur à la régulation des différents centres cérébraux impliqués, émerge la capacité d'adaptation de l'organisme. Nous allons tenter de comprendre comment le dépassement des capacités d'un mécanisme régulateur se répercute sur d'autres systèmes de régulation et d'autres niveaux de complexité, y compris le système endocrinien.

Cette perte d'adaptation du système neuro-endocrinien peut avoir plusieurs origines (112) :
- une lésion organique ;
- des facteurs génétiques : un gène anormal produit une protéine anormale qui, si elle est impliquée dans une étape de la neurotransmission, va être à l'origine de la perturbation de celle-ci ;
- l'influence hypothétique de diverses actions environnementales sur l'expression de l'information présente dans le génome ;
- l'influence hypothétique de facteurs individuels (innés ou acquis) sur la neurotransmission ;
- l'influence d'évènements stressants sur la neurotransmission.

L'élaboration et la modulation d'une émotion comme l'anxiété impliquent en effet différentes parties du cerveau ; la figure 4 résume les relations et les rôles des différentes parties du cerveau impliquées dans l'anxiété (89) ; certains sont développés ci-dessous :

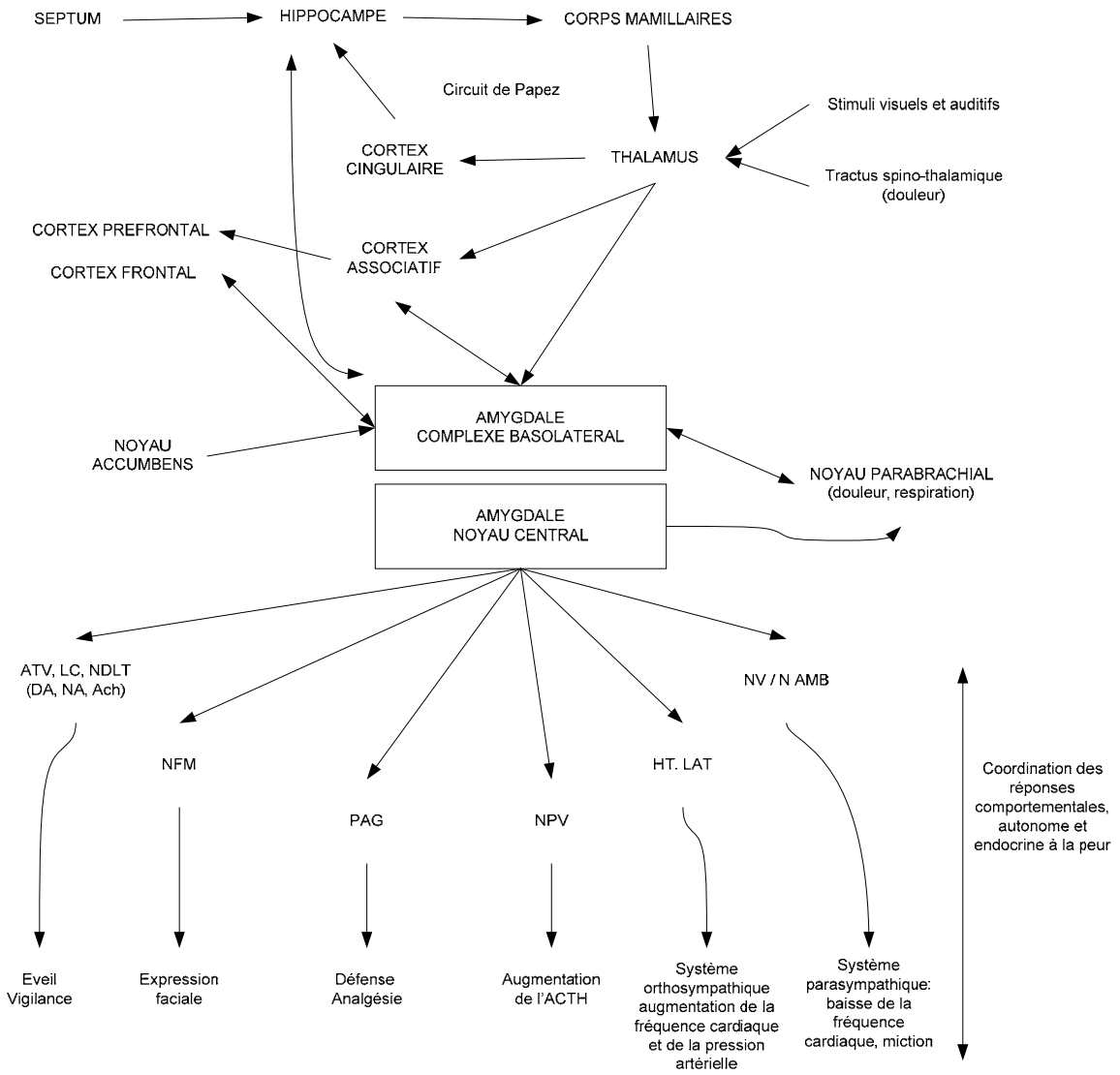
- l'hypothalamus :
il est le centre de régulation de processus végétatifs, autonomes et de la plupart des processus endocriniens, de telle sorte qu'il joue un rôle clé dans le déterminisme de différents comportements et fonctions (agression, alimentation, défense, thermorégulation, reproduction); l'hypothalamus établit un programme qui sera ensuite mis en œuvre grâce à la participation des hormones, du système nerveux végétatif et du système nerveux somatique, en tant qu'outils d'activation et d'inhibition des structures et organes périphériques (111, 6) ;

- le système limbique :
il régule principalement les motivations et les émotions ; il comprend une zone corticale (à laquelle appartiennent l'hippocampe et le gyrus cingulaire impliqué dans les processus émotionnels liés à la séparation) et une aire subcorticale (à laquelle appartiennent le noyau thalamique antérieur et l'amygdale, au carrefour de l'analyse sensorielle des stimuli et de leur signification affective) ; il existe des connections réciproques entre le système limbique et l'hypothalamus latéral d'une part, et les cortex temporal et frontal d'autre part ; ces derniers permettent l'intégration de la perception et de l'évaluation des signaux provenant du monde extérieur et ont un rôle dans le contenu mnésique ; cependant le rôle du cortex n'est encore que partiellement connu ; le système limbique commande également l'expression des émotions ; les odeurs agissent aussi sur le système limbique comme des signaux en provenance de l'environnement (111) ; pour Gray (cité dans 29), le système septo-hippocampique joue un rôle de prévision et de comparaison entre ce qui est attendu et ce qui se produit ; lorsque la situation évènementielle est de nature aversive ou ne correspond pas à une attente, ce système aurait pour effet l'augmentation du niveau de vigilance ; l'amygdale est, quant à elle, impliquée dans la coordination des réponses nerveuses et viscérales dans de telles situations et dans l'expression de la peur : l'amygdalectomie bilatérale diminue l'expression de la peur et, inversement, la stimulation de l'amygdale favorise la vigilance et l'attention (6) ; d'autres expériences de lésion et stimulation de l'amygdale mettent en évidence son rôle dans le contrôle du comportement dans plusieurs modèles de conflit (89) ; l'amygdale est aussi en relation avec la matière grise périaqueducale impliquée dans la réaction de peur non conditionnée et les comportements de panique (89) ;

- les voies du système monoaminergique :
elles sont aussi impliquées dans la régulation des comportements comme cela sera développé par la suite ;

- la formation réticulée :
elle appartient au mésencéphale ; elle reçoit les informations des organes des sens, des voies afférentes de la mœlle épinière et des ganglions de la base ; les voies réticulaires jouent alors un rôle fondamental dans le niveau de vigilance et d'éveil (111).

Figure 4 : Représentation schématique de l'organisation des structures impliquées dans l'intégration et l'induction des états anxieux (d'après 89)



Abréviations:

ATV: aire ventro-tegmentale
LC: *locus coeruleus*
NDLT: noyau dorsolatéral segmental
NFM: noyau facial moteur
PAG: matière grise périacqueducale
NPV: noyau paraventriculaire
HT. LAT.: hypothalamus latéral
NV / N AMB: noyau du vague / noyau ambigu
DA: dopamine
NA: noradrénaline
Ach: acétylcholine

Après ce rappel sur les différentes zones cérébrales impliquées dans le traitement de l'information et l'élaboration des émotions, il s'agit, à présent, de comprendre de quelle façon peut naître l'anxiété et ce grâce à l'étude des différents médiateurs intervenant dans la genèse des réactions émotionnelles, de leur synthèse, régulation et interconnexion au sein des grands systèmes neuro-endocriniens.

Dans l'état actuel des connaissances, on remarque que la confrontation à des situations anxiogènes provoque principalement des réactions analogues à la peur et à la panique ; ce sont les implications des neurotransmetteurs dans ces réactions qui seront décrites ci-après ; cependant, il semble aussi possible d'observer des états déficitaires de l'anxiété, proche de la dépression, quand les stimuli anxiogènes sont sans cesse inévitables (79).

I.4.1. Glucocorticoïdes et catécholamines

Dès lors que l'équilibre de l'organisme est perturbé par des facteurs stressants, il y a une activation conjuguée de l'axe hypothalamo-hypophysaire et du système orthosympathique, participant à la réaction d'alerte.

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, AHH, est responsable de la production de cortisol, par l'intermédiaire de la « corticotrophin-releasing hormone », CRH, hypothalamique et de l'« adrenocorticotropic hormone », ACTH, hypophysaire (1, 111).

Plusieurs études soulignent l'implication de l'AHH dans l'anxiété :
- lors de la mise en œuvre de stéréotypies, qui, comme nous le verrons par la suite, permettent une diminution du stress, il est parfois possible de mettre en évidence une diminution de la concentration du cortisol plasmatique (114) ;
- la surexpression de la CRH est à l'origine de comportements identiques aux signes d'anxiété observés dans l'EPM et au cours des « light/dark tests » (14) ;
- la CRH est en concentration anormalement élevée dans le liquide céphalorachidien de patients humains déprimés (6) ; des traumatismes de l'enfance (défaut de maternage, abus physiques ou sexuels) peuvent être associés à des élévations persistantes de l'activité des neurones à CRH chez l'être humain (6) ;
- enfin, des auteurs rapportent que les souris transgéniques surexprimant la CRH explorent moins un environnement nouveau, se désintéressent de la sexualité et deviennent incapables de réaliser un apprentissage, conséquences habituelles du stress ; ces expériences concordent avec l'observation d'un état de stress induit par l'administration de CRH à l'animal (79).
- l'augmentation du cortisol dans des situations de stress est connu depuis longtemps (13b, 25, 119) : par exemple, on observe une augmentation du cortisol urinaire après sept jours de stress (25) ou après un stress dit chronique ou aigu (13b, 1), tout comme une augmentation de la sensibilité de la surrénale à l'ACTH (25).

D'autres effets des glucocorticoïdes peuvent expliquer certaines conséquences néfastes du stress (6): le risque d'ulcères gastriques, des effets comparables à ceux de l'âge sur le cerveau ; ainsi Sapolsky (cité dans 6) a étudié des babouins du Kenya que les villageois avaient enfermés dans des cages pendant un an afin de diminuer leur nombre et les empêcher de détruire les récoltes ; à l'état sauvage, les mâles de rang inférieur restent à l'écart des mâles

dominants s'ils le peuvent ; au cours de cette année d'enfermement, plusieurs subalternes sont morts, non pas de blessures ou de malnutrition, mais, semble-t-il, à la suite d'un stress sévère et soutenu accompagné d'ulcères gastriques, de colites, d'une augmentation de la taille des surrénales et d'une dégénérescence extensive des neurones de l'hippocampe.

Ainsi, dans un premier temps, suite à un stimulus stressant, des concentrations assez basses de corticoïdes sont à l'origine de la réaction d'alerte par leur action sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR). Par la suite, les glucocorticoïdes, en concentration plus élevée, agissent sur les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) et sont alors à l'origine du conditionnement, de la consolidation de l'expérience acquise (74) ; les corticoïdes facilitent ainsi la mémorisation d'épisodes stressants (54) et participent à l'élaboration de la peur contextuelle (74). Le lien de la corticostérone aux deux types de récepteurs (MR et GR) est à l'origine de la diminution de l'état émotionnel (73) ; la phase d'extinction permet ensuite un retour à des taux de corticoïdes basaux ; cependant, si l'extinction est trop courte ou si le stimulus stressant est trop fort, l'augmentation très importante des corticoïdes est à l'origine, via des mécanismes impliquant les récepteurs aux glucocorticoïdes, de la potentialisation de la peur et donc de l'augmentation de la sensibilité au stress ; de tels mécanismes sont particulièrement vulnérables et tout dysfonctionnement peut conduire à une sensibilisation au stress à l'origine d'une réponse mal adaptée face à une situation anxiogène (74).

L'AHH subit aussi des influences d'autres médiateurs (108, 21) :
- les catécholamines stimulent l'activité de l'AHH ;
- les neurones GABA exerceraient une inhibition sur la libération de CRH ;
- les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH et d'ACTH ;
- la dopamine freinerait également la sécrétion de CRH et d'ACTH.

Cependant, malgré la certitude qu'il existe une interrelation entre la sécrétion de glucocorticoïdes et les états anxieux, le rôle précis des glucocorticoïdes reste encore incertain dans l'état actuel des connaissances (89).

L'activation du système orthosympathique est responsable de la production des catécholamines, à l'origine de l'élévation des capacités d'attaque ou de fuite de l'organisme (116). En effet, face à un stimulus inquiétant, l'organisme répond par une réaction d'alerte et de peur qui met en œuvre le système orthosympathique. Ce dernier est stimulé par une structure bulbo-mésencéphalique, la formation réticulée, sensible à l'ensemble des stimuli somesthésiques et à des informations du milieu intérieur ; elle reçoit des afférences de tout le système nerveux ; la formation reticulée est ainsi responsable du niveau de vigilance. Les actions du système sympathique vont le plus souvent dans le sens d'une accélération du cœur, suite à l'effet de la stimulation des récepteurs β-adrénergiques, une augmentation du débit cardiaque, une augmentation de l'apport d'oxygène au cœur (31, 79). Dans les états anxieux, on assisterait au maintien de la stimulation sympathique au-delà des besoins de l'organisme.

La noradrénaline est le médiateur de la plupart des terminaisons nerveuses sympathiques post-ganglionnaires et de quelques synapses du système nerveux central ; la plupart des neurones noradrénergiques sont situés dans le *locus coeruleus* ; la stimulation de cette structure provoquerait, chez l'animal, un état expérimental analogue à la peur : hyperagitation, tachycardie, tachypnée, sudation, piloérection, ptyalisme, dilatation pupillaire... (6, 41, 116) ; il existe aussi des projections noradrénergiques innervant la plupart des régions cortico-limbiques impliquées dans l'anxiété (89).

La médullosurrénale stocke et libère l'adrénaline ; en effet, celle-ci transforme les influx nerveux qu'elle reçoit de l'hypothalamus en signaux hormonaux; au repos ou pour un faible niveau d'activité, les médullosurrénales ne libèrent que de faibles quantités d'adrénaline; lors d'activités physiques plus intenses ou lors de stress et d'états émotionnels, sa libération augmente considérablement (111).

Les récepteurs des catécholamines impliqués dans l'apparition ou la disparition de l'anxiété sont de plusieurs types (111, 41, 112) :
- les récepteurs α1 : leur activation dans l'amygdale est impliquée dans l'induction de l'anxiété par des situations stressantes ; l'administration centrale d' α1-agonistes chez des rongeurs est anxiogène (89) ;
- les récepteurs α2 : leur occupation par la noradrénaline inhibe la libération d'autres vésicules de noradrénaline ; ils constituent un frein à la neurotransmission noradrénergique lorsqu'ils sont occupés par la noradrénaline ; à l'inverse, leur blocage, par la yohimbine, crée un état d'anxiété analogue à la stimulation du *locus coeruleus* ; on comprendra alors facilement que leur stimulation par les α2-agonistes aura pour effet de diminuer le tonus noradrénergique en accentuant le rétrocontrôle au niveau synaptique et, par conséquent, aura un effet anxiolytique (89) ;
- les récepteurs β, lorsqu'ils sont stimulés, sont à l'origine d'effets analogues à ceux de la peur ; la stimulation du système β-adrénergique à l'aide d'agonistes entraîne des réactions anxieuses et des attaques de panique (50) et possède un effet anxiogène dans l' « elevated plus maze » (EPM) (42b) ; les β-bloquants sont utilisés dans le traitement de l'anxiété (89).

I.4.2. Acide gamma-amino-butyrique (GABA)

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur (89). La diversité et le nombre important de voies de projection et de voies locales impliquant le GABA témoignent des multiples implications de cette molécule, notamment dans la motricité extra-pyramidale, les sensations et les fonctions cognitives (50).
Le GABA possède des propriétés anxiolytiques par son action inhibitrice sur la sécrétion de plusieurs neurotransmetteurs, monoaminergiques ou non, impliqués dans l'anxiogenèse ; nous pouvons citer son action sur la sécrétion de noradrénaline, de sérotonine, de dopamine, de glutamate, de cholécystokinine (CCK), de CRH (89).

La découverte du rôle du GABA dans l'anxiété est étroitement liée à l'étude du mode d'action des benzodiazépines ; en effet, le récepteur au GABA de type A est couplé avec un canal au chlore et induit une inhibition postsynaptique renforcée par les benzodiazépines (41, 112, 80) ; les agonistes inverses des benzodiazépines sur ce site GABA-A sont d'ailleurs anxiogènes (89) ; les benzodiazépines ne sont, cependant, pas des agonistes GABA-A mais possèdent leur propre site d'action lié au site GABA-A ; en se fixant sur ce dernier, elles augmentent la fréquence d'ouverture du canal au chlore en réponse au GABA ; la présence des benzodiazépines favorise aussi la fixation du GABA ; il existe ainsi une potentialisation réciproque des deux molécules.

Nous connaissons donc l'existence de ce site de fixation des benzodiazépines dans le système nerveux central ainsi que l'effet thérapeutique des benzodiazépines lors d'anxiété

d'anticipation ou généralisée (41). Nous possédons d'autres informations concernant le lien qu'il existerait entre le GABA et l'anxiété : un déficit en une des sous-unités du récepteur GABA-A est à l'origine de réponses anxieuses (14) ; il est aussi relaté des expériences au cours desquelles les souris « knock-out » pour un sous-type d'une enzyme responsable de la synthèse du GABA manifestent des signes d'anxiété dans divers modèles de stress (79).

Ceci nous amène à nous poser plusieurs questions en ce qui concerne la genèse de l'anxiété : se pourrait-il que l'anxiété résulte d'une carence en « benzodiazépine endogène » (agoniste anxiolytique) ? ou de la présence de substances anxiogènes, agonistes inverses (comme une bêta carboline isolée du cerveau des mammifères) ou la tribuline (dont l'élimination urinaire est augmentée chez les patients humains souffrant d'anxiété) ? L'anxiété ne pourrait-elle pas être la conséquence d'une altération fonctionnelle modifiant la réactivité du complexe récepteur GABA-benzodiazépine à une substance endogène? (79).

I.4.3. Dopamine

Le système dopaminergique comprend une partie hypothalamique et une partie mésencéphalique. Les neurones issus du système dopaminergique hypothalamique exercent une activité inhibitrice sur les processus de libération des hormones hypophysaires. La grande majorité des cellules dopaminergiques se situe dans le mésencéphale. Les récepteurs du système dopaminergique (42a) sont présents dans le cortex et dans les structures limbiques.

Dans l'état actuel des connaissances, la relation entre dopamine et anxiété n'est pas élucidée. Seules certaines informations peuvent nous aiguiller :
- la dopamine possède un rôle dans le contrôle de l'humeur (89) ;
- une réponse appropriée aux stress et peurs divers nécessite un degré optimal d'activité dopaminergique dans le cortex frontal (89) ;
- une diminution de dopamine dans le cortex préfrontal est à l'origine d'une hyperactivité noradrénergique et d'une augmentation de métanéphrine dans le noyau accumbens chez les rats (40) ;
- on observe une perturbation dopaminergique au cours de processus émotionnels anormaux (dont l'anxiété) mis en évidence chez les hommes parkinsoniens ; la phobie sociale rencontrée chez ces patients semble associée à une diminution de la transmission dopaminergique et de l'activation des récepteurs à la dopamine ; cependant, les sujets non parkinsoniens mais anxieux et sensibles aux attaques de panique montrent une activité dopaminergique augmentée (89) ;
- la peur conditionnée et les facteurs de stress sont responsables d'une activation des voies dopaminergiques dans l'amygdale, activation réversible par l'action des benzodiazépines (89) ;
- la dextroamphétamine, agent anxiogène, provoque l'augmentation de la sécrétion de dopamine dans l'amygdale (89) ;
- la buspirone, dopaminergique, possède un effet anxiolytique (42a) ;
- le système dopaminergique possèderait deux influences opposées sur le comportement moteur ; l'administration de dopamine dans le striatum activerait le comportement moteur et, à doses plus élevées, entraînerait l'apparition de mouvements stéréotypés ; à l'opposé, une micro-injection de dopamine dans le cortex pré-frontal serait à l'origine d'une passivité et d'un déficit comportemental ; l'administration systémique d'un agoniste dopaminergique non-spécifique induirait l'activation du comportement moteur ; schématiquement trop de

dopamine serait responsable du déclenchement, par l'intermédiaire du complexe striatal, d'actes moteurs stéréotypés, et pas assez de dopamine entraînerait le silence comportemental (50) ; l'administration d'antagonistes de la dopamine peut être sans effet sur les stéréotypies (c'est le cas de la clozapine) ou diminuer les stéréotypies spontanées (c'est le cas de l'halopéridol), ce qui prête à penser que tous les antagonistes ne possèdent pas les mêmes récepteurs (105) ;
- la dopamine serait aussi impliquée dans des activités cognitives telles que l'attention, l'anticipation, l'association d'informations, le choix d'une réponse en fonction de contingences fournies par l'expérience passée (50, 112) ; les premiers signes d'anticipation associent une augmentation du comportement exploratoire et des manifestations digestives (vomissements, diarrhées riches en mucus) et seraient inhibés par des drogues capables d'occuper les récepteurs dopaminergiques (96) ;
- l'étude des récepteurs montre que la stimulation des récepteurs D2 possède un effet anxiolytique, celle des récepteurs D3 un effet anxiogène ; en ce qui concerne les récepteurs D1, les informations sont contradictoires (89) ;
- la dopamine possèderait une action inhibitrice sur la sécrétion d'ACTH, freinant ainsi la libération de cortisol, d'où l'utilisation de substances dopaminergiques dans le traitement de certains syndromes de Cushing d'origine hypophysaire (23).

La dopamine est donc impliquée dans la coordination locomotrice, les stéréotypies, l'hyperactivité et les fonctions cognitives; un dérèglement de sa production ou de ses voies d'action peut être à l'origine de comportements rencontrés au cours des états anxieux, en les créant ou bien en les aggravant ; cependant le rôle précis de la dopamine dans la genèse de l'anxiété demeure encore flou, à l'heure actuelle.

I.4.4. Sérotonine

Le système sérotoninergique est un des plus complexes tant par ses fonctions que par sa répartition dans le système nerveux central et ses récepteurs. Le système sérotoninergique agit à la fois sur l'équilibre hormonal, en modifiant la libération endocrinienne, et sur le système nerveux central, SNC, comme un transmetteur direct. La quasi-totalité des neurones sérotoninergiques se situe au niveau cérébral dans des structures appelées noyaux du raphé ; d'autres structures cérébrales hébergent également des amas de neurones sérotoninergiques, comme le noyau dorso-médian de l'hypothalamus. Actuellement plus de quinze types de récepteurs ont été décrits (112, 89).

En ce qui concerne l'implication du système sérotoninergique dans les états anxieux, les mécanismes sont compliqués et très incertains. Certaines constatations et expériences apportent quelques indications sur le rôle de la sérotonine et de ses récepteurs dans les états anxieux :
- un déficit en récepteur 5HTIA augmente l'émotivité dans l' « elevated plus maze » (EPM) et les réactions de peur dans l'EPM et l' « open field » (14) ; les souris « knock-out » pour les récepteurs 5HT1A se montreraient plus stressées dans différents types de tests comportementaux et le phénomène inverse serait rapporté en cas de « knock-out » pour les récepteurs 5HT1B (79, 89) ;

- l'injection systémique de 8OHDPAT (agoniste du récepteur 5HT1A) après une période unique de restriction permet une exploration normale dans l' « open field » vingt-quatre heures plus tard (54) ;
- l'injection de zimelidine (ISRS, inhibiteur sélectif de recaptage de la sérotonine) ou de 8OHDPAT dans l'hippocampe dorsal permet un retour à une exploration normale dans l'EPM suite à un période de restriction ; ceci tend à prouver que la stimulation des récepteurs 5HT1A dans l'hippocampe est à l'origine d'une atténuation des comportements induits par le stress (54) ;
- les autorécepteurs 5HT1A présynaptiques somatodendritiques, stimulés par la sérotonine, entraînent un arrêt du potentiel d'action du neurone 5HT (112) ; l'action des agonistes 5HT1A sur les récepteurs post-synaptiques est anxiogène (89) ; cependant, l'action globale des agonistes 5HT1A est anxiolytique dans l'EPM et s'effectuerait via les récepteurs pré-synaptiques (89) ; de plus, certains agents anti-parkinsoniens (agonistes des récepteurs 5HT1A pré-synaptiques et pas des récepteurs 5HT1A post-synaptiques) sont anxiolytiques dans les modèles expérimentaux d'anxiété (89) ;
- trois mois d'isolement social est à l'origine d'une diminution du nombre de récepteurs 5HT1A dans l'hippocampe (54) ;
- des agents aux propriétés antagonistes des récepteurs 5HT2A sont utilisés dans le traitement des troubles anxieux (89) ;
- la buspirone (5HT1A-agoniste) possède un effet anxiolytique mis à profit dans le traitement de l'anxiété (112) ; l'administration prolongée de buspirone est anxiolytique (anti-conflit) dans le « vogel conflict test » (VCT) chez le rat ; cette action pourrait, en partie, être due aux modifications adaptatives comme la « down-regulation » des récepteurs anxiogènes 5HT2C et 5HT2A (89) ;
- l'hyperactivité des récepteurs 5HT2 du noyau du raphé dorsal lors d'anxiété limite la transmission 5HT1A ; on retrouve une plus grande quantité de récepteurs 5HT2 dans le cerveau des personnes dépressives ou qui se sont suicidées ; le stress, aigu comme chronique, et les glucocorticoïdes augmentent le nombre de récepteurs 5HT2 dans le cortex (54) ;
- le mCPP, agoniste de certains récepteurs post-synaptiques sérotoninergiques (5HT1C et 5HT3) provoquerait des attaques de panique chez les patients humains atteints de trouble panique et de stress post-traumatique (41) ;
- une autre hypothèse évoque le rôle inhibiteur du système sérotoninergique sur le *locus coeruleus* et les noyaux septo-hippocampiques (Gray dans 41) ; le lactate de sodium entraînerait une importante recapture de la sérotonine et induirait la levée du frein noradrénergique qui provoquerait une forte décharge de noradrénaline à l'origine du déclenchement de l'attaque de panique.

Au final, le rôle de la sérotonine dans les états anxieux semble positif mais biphasique, ainsi que le montre l'efficacité du traitement par les inhibiteurs de recaptage de la sérotonine dans le trouble panique et le trouble obsessionnel compulsif (TOC) formes d'anxiété décrites chez l'homme (41) : tout d'abord, la sérotonine est anxiogène en raison d'une stimulation initiale des récepteurs 5HT hypersensibles, puis anxiolytique, suite à une désensibilisaton secondaire et compensatrice de ces récepteurs soumis à une stimulation chronique ; ce mécanisme est appelé « down-regulation ». Il semble aussi que les récepteurs 5HT1A pré-synaptiques jouent un rôle majeur dans l'anxiolyse.

Cependant, bien qu'il apparaisse assuré que le système sérotoninergique soit impliqué dans l'anxiété, il est difficile de décrire une relation simple de causalité entre sérotonine et anxiété ; ceci doit donc inciter à la prudence dans les hypothèses explicatives élaborées.

I.4.5. L'implication d'autres médiateurs

Neurostéroïdes : ce sont des stéroïdes neuroactifs, synthétisés dans les cellules gliales à partir, entre autres, du cholesterol ; ils possèderaient des propriétés anxiolytiques par la modulation allostérique des récepteurs GABA-A (89, 42a).

Acides aminés excitateurs dont le **glutamate** : le glutamate, dont la transmission est médiée par les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate), possède des propriétés anxiogènes ; les stress psychiques et les stimuli aversifs provoquent, en effet, une augmentation du glutamate ; les antagonistes des récepteurs NMDA sont anxiolytiques ; enfin, l'atténuation d'une transmission excessive de glutamate est à l'origine d'une anxiolyse dans le VCT et d'autres modèles de conflit (89).

CCK (cholécystokinine) : la CCK provoquerait des attaques de panique chez l'homme (41); inversement, le blocage des récepteurs CCKB limiterait la panique chez l'homme (60) et empêcherait les comportements anxieux de l'animal dans l'EPM suite à l'exposition à un prédateur ; notons que la structure chimique de la CCK est proche de celle des benzodiazépines et le flumazénil (antagoniste compétitif du récepteur au benzodiazépine) supprime les effets tant de la CCK que des antagonistes CCK (41). Les antagonistes des récepteurs CCK pourraient être des agents de prophylaxie limitant le stress post-traumatique (1) et des recherches se poursuivent dans ce sens.

Système des opioïdes (dont endorphines et enképhalines) : les opioïdes participent à la régulation du comportement alimentaire et des émotions ; ils interviennent dans des situations de nature appétitive et diminuent la sensation douloureuse au moment d'une émotion forte (analgésie psychogène) ; ils auraient un rôle dans l'élaboration des stratégies d'ajustement face au milieu environnant ; une quantité importante de β-endorphines est libérée à chaque libération d'ACTH (elles possèdent le même précurseur) ; la β-endorphine assure la régulation du niveau émotionnel et joue un rôle déterminant dans l'entretien des activités de substitution et du léchage en particulier (36).

Histamine : la stimulation des récepteurs H1 est anxiogène (l'hydroxazine, antagoniste-H1, est anxiolytique) ; le rôle des récepteurs H2 est moins bien défini : leur stimulation serait plutôt anxiolytique, tout comme celle des récepteurs H3 (89).

Vasopressine : elle possède des propriétés anxiogènes ; elle facilite la sécrétion d'ACTH (en synergie avec la CRH) ; sa synthèse et sa sécrétion augmentent dans l'amygdale, le septum après l'exposition à un stress ; des rats transgéniques, chez lesquels la vasopressine est absente, présentent un niveau d'anxiété bas (89).

Ocytocine : l'ocytocine possèderait des propriétés anxiolytiques ; elle intervient dans la modulation des comportements sociaux, agressifs et maternels ; elle contribue aussi au contrôle des états anxieux (89).

Neuropeptide Y (NPY) : il possède des propriétés anxiolytiques (89, 68) ; sa production dans l'amygdale est accélérée parallèlement à l'habituation au stress, ce qui vient appuyer l'hypothèse selon laquelle le NPY « tamponnerait » les effets d'une exposition prolongée à des stimuli anxiogènes ; les souris transgéniques surexprimant le NPY dans l'hippocampe présentent une relative insensibilité aux situations stressantes et un profil anxiolytique dans le

VCT ; la quantité de NPY dans le LCR de patients dépressifs est inversement proportionnelle à l'intensité des symptômes d'anxiété (89).

Prolactine (PRL) : le stress inhiberait la sécrétion de PIH (prolactostatine, qui est essentiellement constitué par la dopamine), qui inhiberait celle de **PRL** (prolactine) ; par conséquent le stress augmenterait la prolactinémie; celle-ci peut aussi être augmentée lors d'hypothyroïdie (l'augmentation du taux de TRH stimule la libération de PRL) ; enfin, la sérotonine stimule la sécrétion de PRL ; il est donc possible d'observer une hyperprolactinémie lors de troubles anxieux (111, 79) ; celle-ci peut être à l'origine d'une modification des cycles sexuels chez la femelle, des troubles de la fonction testiculaire et de la libido chez le mâle (111).

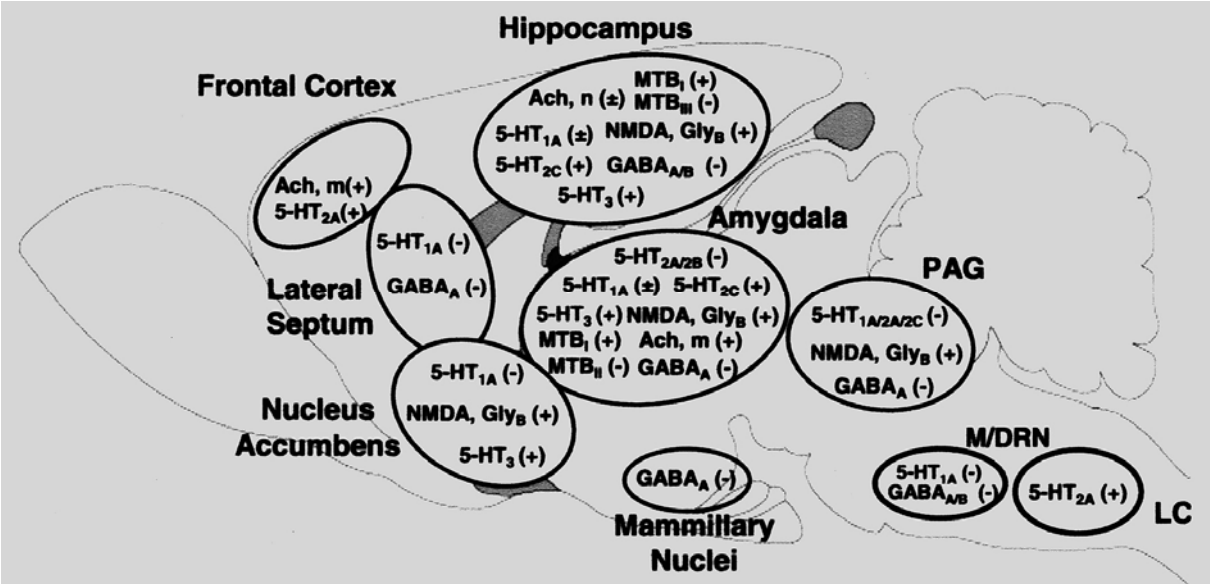
Stéroïdes sexuels : les stéroïdes sexuels joueraient un rôle dans la modulation des états réactionnels et la genèse de certaines réponses comportementales ; des études concernant des rats mettent en évidence des facteurs de stress et des réactions anxieuses différents chez le mâle, la femelle adolescente et la femelle adulte (97, 52), ce qui tend à étayer cette première affirmation ; en clinique, lors de dysfonctionnement majeur des glandes sexuelles, on observe des modifications de l'humeur de type dysthymique ou dépressif qui s'amélioreraient, semble-t-il, après la castration quand elle est pratiquée précocement (96) ; ces observations permettent d'émettre l'hypothèse selon laquelle un dysfonctionnement de la sécrétion en hormones sexuelles peut venir compliquer une anxiété. Cependant, bien que l'on sache que les estrogènes sont impliqués dans l'induction et la modulation des états anxieux (89), l'influence des hormones sexuelles sur le comportement, et plus particulièrement les états anxieux, reste peu connue et aucune recherche sérieuse n'a pu relier de façon certaine des troubles du comportement avec une dysendocrinie sexuelle (89, 21).

Hormones thyroïdiennes : l'action des hormones thyroïdiennes sur les noyaux noradrénergiques se manifeste par une augmentation de la sensibilité des récepteurs β ; cette information sera intéressante lorsqu'il s'agira d'expliquer certaines des modifications comportementales rencontrées chez les individus hypo ou hyperthyroïdiens (ce qui sera vu par la suite) ; les hormones thyroïdiennes sont largement impliquées dans les réponses émotionnelles ; lors de stress, il existe une augmentation de la sécrétion de ces hormones dont on pense qu'elles participent à l'adaptation de l'organisme, évitant ainsi l'apparition d'un état dépressif ; en revanche, cette capacité sécrétoire adaptative n'existerait plus chez les individus déprimés chroniques euthyroïdiens (96) ; notons aussi que les hormones thyroïdiennes inhibent la production de prolactine.

En résumé, l'implication d'une multitude de médiateurs de nature différente (hormones, neurotransmetteurs, neuromodulateurs…), de structures cérébrales et endocrines dans la genèse des émotions telles que l'anxiété est une évidence (figures 5 et 6). Certaines expériences mettant en situation de stress des souris mutantes pour certains gènes ne viennent que confirmer cette constatation : les modèles génétiques basés sur la délétion d'un seul gène codant pour un seul type de récepteur à un neuromédiateur ne sont pas de bons modèles d'anxiété ; il est préférable d'utiliser des souris sélectionnées pour leur haut niveau d'anxiété ; de telles souris ne présentent pas ce niveau d'anxiété suite à la délétion d'un seul gène, mais en raison de caractéristiques individuelles impliquant très certainement de multiples facteurs à la fois génétiques et environnementaux (14). Ceci peut nous amener à nous interroger sur les éventuelles capacités innées d'adaptation de chaque individu.

Cette complexité, présente dans l'origine et l'élaboration d'un état d'anxiété ainsi que dans la variété des structures et médiateurs impliqués, peut expliquer la variété des formes cliniques que peut revêtir ce « syndrome anxieux ».

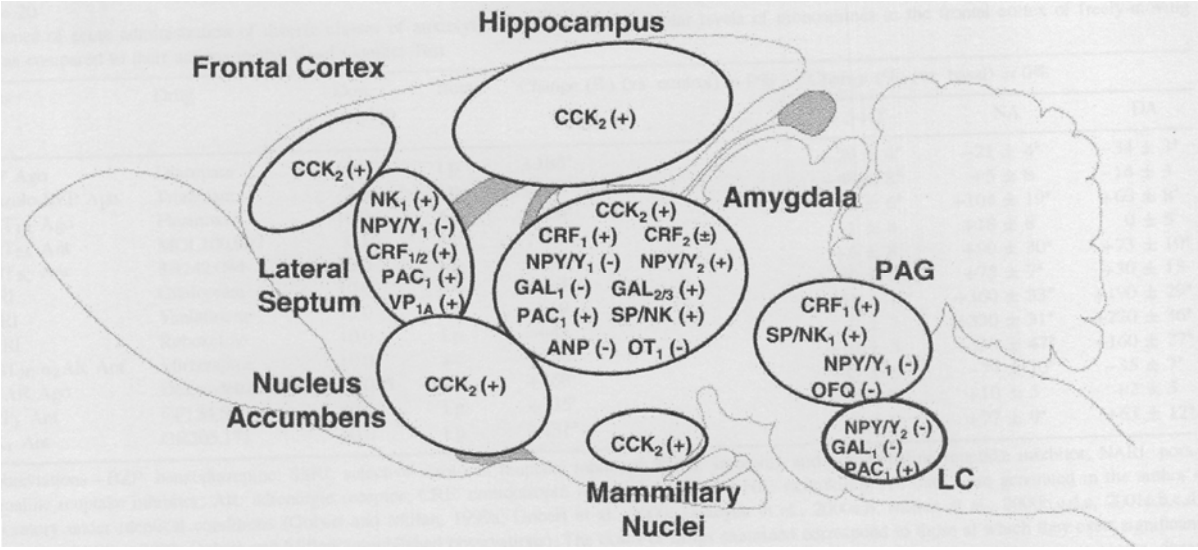
Figure 5 : Représentation schématique des sites d'action de divers neurotransmetteurs et leurs récepteurs impliqués dans la modulation des états anxieux (d'après 89)



Les effets représentés sont une synthèse (non exhaustive) de diverses observations expérimentales. En ce qui concerne les actions de certains transmetteurs et leurs récepteurs, des données contradictoires ont été rapportées ; l'action indiquée représente les données globales pour chaque structure.
Le signe + représente les actions anxiolytiques
Le signe - représente les actions anxiogènes
Le signe ± représente les actions à la fois anxiolytiques et anxiogènes

Abréviations :
GABA : acide gamma-aminobutyrique
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
Gly B : glycine B
MTB : glutamate
5HT: sérotonine
Ach/n: acétylcholine/nicotinique
Ach/m: acetylcholine/muscarinique

Figure 6 : Représentation schématique des sites d'action de divers neuropeptides et leurs récepteurs impliqués dans la modulation des états anxieux (d'après 89)



Les effets représentés sont une synthèse (non exhaustive) de diverses observations expérimentales. En ce qui concerne les actions de certains neuropeptides et leurs récepteurs, des données contradictoires ont été rapportées ; l'action indiquée représente les données globales pour chaque structure.
Le signe + représente les actions anxiolytiques
Le signe - représente les actions anxiogènes
Le signe ± représente les actions à la fois anxiolytiques et anxiogènes

Abréviations :
CCK : cholécystokinine
SP/NK1 : substance P/neurokinine 1
CRF : « corticotropin releasing factor »
VP: vasopressine
OT: ocytocine
NPY: neuropeptide Y
PAC 1 : récepteru du « pituitary adenyl cyclase activating peptide »
GAL : galanine
OFQ : orphanine FQ
GLP 1 : « glucagon-like peptide 1 »
ANP : « atrial natriuretic peptide »

II. APPROCHE CLINIQUE DE L'ANXIETE

II.1. CLASSIFICATIONS DES MANIFESTATIONS ANXIEUSES

II.1.1. Manifestations cliniques générales d'anxiété

Nous avons souvent tendance à soigner la manifestation d'une souffrance organique sans en chercher la véritable origine. Cette partie a pour but de recenser les manifestations cliniques pouvant orienter le diagnostic du praticien vers une anxiété, que ces symptômes soient observés au cours d'une consultation de comportement ou au cours de toute consultation non spécialisée. Il s'agit de ne pas éliminer un trouble comportemental du diagnostic différentiel même lorsqu'il nous semble que l'animal souffre seulement d'un trouble organique. Ceci est d'autant plus important que, comme nous allons l'évoquer par la suite, certains animaux anxieux peuvent être dangereux pour leur entourage. Inversement, il ne faut pas non plus attribuer certaines affections à un trouble comportemental sans avoir éliminé auparavant les hypothèses organiques ; ces dernières doivent toujours faire partie du diagnostic différentiel. Dans les états anxieux, les manifestations cliniques listées ci-après peuvent être présentes en grand nombre mais il arrive que seule l'une ou l'autre d'entre elles soit observée et parfois de façon très discrète, rendant la suspicion de trouble comportemental encore moins aisée.

II.1.1.1. Manifestations cardio-respiratoires

Face à une situation de stress, se met en place une réponse physiologique et comportementale adaptée (mobilisation du système orthosympathique et ventilation adaptée), ceci chez un individu ayant des capacités d'adaptation. Lorsque les capacités adaptatives de l'individu sont dépassées, inadaptées ou absentes (comme c'est le cas au cours des états anxieux), apparaissent alors des troubles du comportement et des symptômes organiques, dont la tachycardie, la tachypnée et l'hyperventilation font partie (31, 111), qui se prolongent au-delà des besoins nécessaires à la réaction normale de stress.

En effet, dans les états anxieux, on assiste à un excès d'activité du système sympathique, dont le signe est la tachycardie, ceci pouvant avoir des répercussions sur le système cardio-vasculaire.

Il est même alors possible de s'interroger sur l'éventuelle implication des dysfonctionnements de certains neuromédiateurs (noradrénaline, adrénaline, dopamine) dans l'aggravation d'une maladie cardiaque (31) ; ainsi ne serait-il pas possible de lier l'anxiété aux troubles du rythme cardiaque, à l'insuffisance coronarienne (chez l'homme), à l'hypertension artérielle, au prolapsus valvulaire mitral (chez l'homme) ? (108).

Ces manifestations cardio-respiratoires sont observées chez les chiens, les chats, mais aussi chez les chevaux (souvent alors associées à la sudation) (15, 56).

II.1.1.2. Manifestations digestives et urinaires

Face à un stress, certaines manifestations organiques aigues sont digestives (82) :

- le ptyalisme est retrouvé à la fois chez les chats et chez les chiens (avec une prévalence plus élevée chez les Setters, les Epagneuls bretons, les Cockers et les Beaucerons (96) ;
- l'accélération du transit digestif, de la diarrhée, l'émission du contenu des glandes annales sont aussi couramment rencontrées (96, 56) ; ce dysfonctionnement colique semble appartenir à l'affection appelée « colon irritable » par les gastro-entérologues et pourrait être assimilé à la recto-colite de l'homme, dont, cependant, l'hypothèse psychosomatique n'est pas admise de tous (79) ;
- certains praticiens décrivent aussi des troubles digestifs chroniques (vomissements, gastrites, troubles dyspepsiques ou dysphagiques) (82) ; en ce qui concerne la dyspepsie, elle s'exprime par des vomissements, avec ou sans bâillements et éructations, et se rencontrerait rarement chez les chats mais plus fréquemment chez les molossoïdes et surtout chez le Dogue allemand ; ce symptôme impliquerait une participation de structures dopaminergiques (96) ; ce type de symptômes a également été observé chez les chevaux sous forme de coliques, diarrhées ou flatulences (15).

Même si elles sont assez rares, excepté dans l'anxiété de séparation, les mictions émotionnelles méritent d'être citées ici car elles sont parfois rencontrées lors d'un état d'anxiété (7).

II.1.1.3. Manifestations dermatologiques

La peau peut être un miroir des émotions où s'inscrivent pâleur, rougeur et sueurs chez l'homme ; elle peut devenir victime du stress ; diverses maladies cutanées de l'homme peuvent se déclencher parfois à la suite d'une émotion, d'un traumatisme affectif, d'une situation contraignante ; cependant, ces mêmes affections peuvent se manifester en dehors de tout état anxieux, tout du moins perceptible ; il peut s'agir de l'eczéma constitutionnel, de certaines allergies, la séborrhée, l'acné, l'alopécie de la pelade, ainsi que les chutes de cheveux (79).

Les symptômes cutanés peuvent aussi être un élément du tableau clinique de l'anxiété chez l'animal ; dans la plupart des cas, les dermatoses d'origine comportementale sont provoquées par l'animal lui-même suite à du léchage, du grattage ou des morsures de diverses zones corporelles. Ces symptômes cutanés sont de plusieurs types; les descriptions qui suivent sont les constatations faites par des vétérinaires comportementalistes (86, 87, 96) :

- les alopécies auto-induites : exacerbation du toilettage chez les chats, léchage ou succion de la peau chez les chats et les chiens, arrachage de poils, léchage de l'anus et de la truffe chez les chats et les chiens ; les lésions engendrées peuvent être spectaculaires et donner lieu à des surinfections qui compliquent le tableau clinique ;
- les plaies auto-induites par grattage ou par morsure ; ces comportements d'automutilations peuvent avoir des conséquences parfois très délabrantes (nécrose, ulcères, croûtes) ; les lésions de la queue peuvent même parfois conduire à l'amputation ;
- l'onychophagie multipodale : elle est surtout décrite chez les chats qui présentent alors des griffes cassées et fissurées ainsi que des lésions inguénales sans périonyxis.

La plupart des activités conduisant aux lésions dermatologiques décrites précédemment font partie des activités redirigées, compulsives ou stéréotypées rencontrées lors des états anxieux.

Plusieurs schémas ont été proposés pour expliquer la physiopathologie des troubles dermatologiques liés au comportement ; ils impliqueraient différents systèmes suivant l'efficacité de la substance stimulante ou inhibitrice sur l'activité substitutive. Ces hypothèses seront détaillées dans le paragraphe consacré aux stéréotypies.

En ce qui concerne les stéréotypies à l'origine de lésions dermatologiques, le prurit participerait, par la suite, à l'entretien du léchage. Afin de le comprendre, il s'agit de rappeler l'implication de différents médiateurs dans l'installation du prurit. La sensation de prurit fait appel aux nocicepteurs, impliqués aussi dans la perception de la douleur ; ces récepteurs perçoivent les stimuli et les transforment en influx nerveux qui gagnent la moelle épinière puis le thalamus par le faisceau spino-thalamique controlatéral puis le cortex cérébral ; le prurit est généré par des fibres nerveuses intra-épidermiqus qui libèrent de nombreux neuropeptides dont la substance P ; celle-ci active les mastocytes et provoque la libération d'histamine, principal médiateur du prurit ; d'autres médiateurs, sérotonine, dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique, enzymes protéolytiques, jouent aussi un rôle en potentialisant ou en renforçant les effets de l'histamine. Le contrôle du prurit a lieu à deux niveaux : au niveau médullaire, dans la corne dorsale, un inter-neurone inhibiteur bloque les stimuli nociceptifs arrivant en permanence ; les endorphines jouent un rôle dans cette inhibition ; lors d'augmentation de l'intensité des stimuli, l'inhibition est levée et l'information transmise ; il existe aussi un contrôle inhibiteur descendant qui est sérotoninergique.

Les données précédentes incitent à penser qu'il peut exister un lien entre atopie et anxiété. En effet, toutes deux ont de nombreux médiateurs communs. De plus, il n'est pas rare de les rencontrer conjointement en clinique.

II.1.1.4. Manifestations cliniques pouvant être confondues avec des troubles neurologiques

Que les troubles anxieux et les affections neurologiques soient liés est une évidence, puisque les émotions ont un support organique, le système nerveux ; les dysfonctionnements de ce dernier, qu'ils soient ou non objectivables, peuvent avoir des traductions à la fois émotionnelle et neurologique (108).

Des signes cliniques, pouvant être confondus avec des troubles neurologiques, peuvent, en effet, faire partie des symptômes rencontrés dans les états anxieux (53):

- hyperesthésie, hypervigilance,
- tournis, simple ou autour de la queue,
- crises convulsives,
- impulsivité, agressions qui seront décrites plus en détail par la suite,
- certaines des atteintes dermatologiques décrites précédemment : léchage, automutilations,…

Il est parfois très difficile de distinguer les troubles neurologiques des troubles comportementaux (27). Par exemple, dans le cas de crises psychomotrices chez le chat au cours desquelles il attaque violemment sa queue, les examens complémentaires (scanner, IRM) ne montrent pas de lésion et la sémiologie comportementale ne montre souvent aucune perturbation majeure ; s'agit-il d'une hyperactivité psychomotrice due à un état anxieux, d'une crise d'épilepsie partielle, d'une réelle douleur ? (27). Ce type de comportement fait partie de l'affection appelée hyperesthésie féline : cette affection se traduit par des épisodes de trémulations de la peau du dos (« rolling skin syndrom ») associés à des troubles du sommeil et du comportement de toilettage ; lorsque le chat entre en crise, il présente une piloérection, regarde sa queue, feule, puis attaque sa queue avec un comportement d'automutilation parfois redoutable ; il y a alternance de phases productives et de phases de repos comportemental pendant lesquelles le chat est très câlin (29); l'origine de cette affection est inconnue ; les hypothèses émises sont très diverses : épilepsie focale, stéréotypie… De plus aucune preuve ne vient corroborer l'éventuelle implication de l'anxiété dans ce symptôme.

Au vu de ces observations, il peut s'avérer nécessaire de mêler les approches neurologique et comportementale dans le but d'établir un diagnostic, un pronostic et de mettre en place une thérapie adaptée.

II.1.1.5. Activités de substitution et stéréotypies, manifestations organiques indirectes

Selon Tinbergen (cité dans 85), les activités de substitution sont des activités motrices volontaires déclenchées dans un contexte conflictuel qui interdit l'exécution de réponses adaptatives ; elles sont visiblement semblables à, ou dérivées de, patrons moteurs normaux pour l'espèce ; les mouvements exécutés semblent hors de propos , étranges par rapport au comportement qui les a précédés ou qui les suit; les activités de substitution semblent survenir quand « il y a un surplus de motivation dont la décharge par les voies ordinaires est impossible » ; Tinbergen (cité dans 85) attribuait les causes d'un tel empêchement au conflit entre deux états de tendance antagoniste et à une motivation forte dans des situations où manque la stimulation externe nécessaire pour déclencher le comportement de consommation adéquat.

Les activités de substitution vont apparaître dans trois types de situations (Tinbergen et Bastock cités dans 85), dans lesquelles le comportement en cours est contré, soit physiquement, soit parce que la conséquence attendue du comportement n'est pas possible, ou encore à cause d'une activité incompatible:
- l'impossibilité physique du comportement d'appétence,
- l'empêchement d'un comportement de consommation par la suppression du but,
- l'activation simultanée de tendances incompatibles.

D'autres auteurs évoquent les caractéristiques suivantes afin de définir les stéréotypies :
- identiques, invariantes (83) ;
- répétées régulièrement (83) ;
- sans fonction évidente (83) ;
- inhabituelles (83) ;
- sans arrêt d'exécution de l'acte ; un stimulus extérieur est nécessaire pour en stopper l'exécution (96) ;

Les stéréotypies peuvent être des symptômes d'affections organiques, comme une atteinte du système nerveux ; certains auteurs rapportent des modifications des tracés électro-encéphalographiques caractéristiques de l'épilepsie (36), d'autres des lésions tumorales (5). Cependant, la plupart des stéréotypies n'ont pas de cause organique mais plutôt une origine psychobiologique, sans que rien ne soit totalement prouvé dans ce domaine ; un consensus apparaît, cependant, sur le fait que les stéréotypies apparaissent dans les situations où les capacités d'adaptation de l'animal sont dépassées (32, 83) ; les stéréotypies seraient donc des marqueurs des états de mal-être chroniques, de stress et d'anxiété.

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'étiopathogénie de ces comportements :
- certains auteurs, comme Tinbergen (cité dans 85) ont pensé que la situation conflictuelle induit un excès de tension qui serait dissipé par l'activité substitutive ; cette approche considère qu'il existe des besoins comportementaux essentiels et sous-entend un modèle hydraulique de Lorenz (décrit dans 24) ou bien un modèle thermodynamique (décrit dans 96); dans le premier cas, les tensions internes sont représentées par des pressions dans un circuit hydraulique et la surpression est éliminée par la production d'une activité de substitution ; dans le second cas, l'organisme, système ouvert, reçoit des informations sous la forme d'apports d'énergie internes ou externes qui remettent en cause son équilibre instable ; l'organisme retrouve son équilibre en évacuant cet excès d'énergie sous la forme de réponses comportementales habituelles ; l'impossibilité d'effectuer ces réponses, en cas de situation conflictuelle par exemple, contraint l'organisme à disperser ce trop-plein énergétique au sein même de sa structure, d'où l'apparition d'une réponse inhabituelle ; l'activité de substitution correspond ici à une alternative permettant le retour à un état d'équilibre en stimulant les centres du plaisir ;
- selon une autre hypothèse, « théorie de désinhibition », lors de l'exposition à une situation conflictuelle, deux réponses incompatibles, alors stimulées, s'annuleraient l'une l'autre, levant ainsi l'inhibition que leur stimulation faisait peser sur d'autres structures comportementales ; ce seraient alors d'autres réponses comportementales, constituant une réponse hors de propos, correspondant à ces structures désinhibées, qui seraient produites (4, 63).

Les comportements sont dits anormaux ou pathologiques quand on observe des activités inexistantes en milieu naturel, ou une palette de comportements moins variée ou de composition différente (58) ; il est donc parfois difficile de classer un comportement comme anormal. De plus, certaines publications tentent de préciser la réelle signification de l'anormal ; ainsi un comportement absent dans le milieu naturel mais fréquent dans un milieu différent du milieu naturel peut-il être qualifié de totalement anormal dans ce second milieu ?

Cela revient à penser que les activités substitutives peuvent être normales dans un milieu anxiogène pour l'animal (83). De plus, les stéréotypies sont aussi parfois des formes exagérées de certains comportements normaux (83).

La seconde interrogation s'intéresse aux conséquences de ces activités. En effet ce sont les conséquences néfastes des stéréotypies qui nous interpellent : c'est le cas des atteintes dermatologiques lors d'automutilations, de la prise de poids lors de boulimie, de la polyurie lors de polydipsie, de la perte de poids et de la douleur du dos chez les chevaux présentant un tic ambulatoire en stalle.
Cependant certaines conséquences peuvent apparaître comme bénéfiques si l'on cherche à les identifier et si l'on considère aussi les effets à long terme de ces activités : ainsi la production de stéréotypies permet la réduction d'un stress et d'émotions négatives qui seraient amplifiés sans elles ; il existe aussi une corrélation positive entre la production de stéréotypies et la chute du taux de corticoïdes ; cette corrélation est négative entre les mouvements de langue stéréotypés chez le veau et la sévérité des lésions ulcératives de l'abomasum (83) ; il faut, en revanche, rester prudent quant à l'interprétation de ces corrélations, à savoir, peut-on être sûr que ces conséquences positives sont seulement le fait des stéréotypies ? Nous pouvons cependant noter que le rôle de chaque stéréotypie dépend de la situation dans laquelle elle est produite ; elle peut être inadaptée dans un certain environnement mais bénéfique au sein d'un autre contexte (83).

L'approche pharmacologique des activités de substitution et des stéréotypies reste encore incomplète à l'heure actuelle. Des études ont surtout été menées sur la dermatite de léchage dont la physiopathologie a déjà été décrite dans le paragraphe consacré à l'expression dermatologique des états anxieux ; en effet celle-ci a suscité l'intérêt des psychopharmacologues en raison des analogies qu'elle présente avec les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) observés chez l'homme (41, 112). Le TOC est caractérisé à la fois par des obsessions et des compulsions ; les obsessions sont des idées, des impulsions, des représentations persistantes perçues comme faisant intrusion dans la conscience du sujet et éprouvées comme absurdes ; les compulsions sont des comportements répétitifs, dirigés vers un but et intentionnels, se déroulant selon certaines règles ou de façon stéréotypée, en réponse à une obsession ; ce comportement est destiné à neutraliser un malaise ou une situation redoutée, même si cette activité n'est pas liée de façon réaliste à ce qu'elle propose de neutraliser, ou bien se manifeste de manière excessive.

Plusieurs hypothèses ont été émises quant au déterminisme des TOC. Cependant, les bases biologiques du TOC restent encore floues à l'heure actuelle ; il est parfois suggérer une composante génétique ; il existe aussi une forte croyance dans l'existence d'une base neurologique aux TOC ; les hypothèses neurobiologiques sont les suivantes (112, 41) :
- il y aurait un dysfonctionnement du complexe des ganglions de la base ; des anomalies de l'activité neuronale des projections corticales sur les ganglions de la base ont été observées par tomographie à émission de positons (PET scan) chez des patients atteints de TOC ; ces anomalies seraient même liées à la sévérité de la maladie puisqu'elles régressent lorsque le patient est amélioré par un traitement médicamenteux ou une thérapie comportementale ;
- des études sur les traitements des TOC et le syndrome Gilles de la Tourette ont permis d'impliquer la dopamine et la sérotonine dans la naissance de ces troubles ; inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) et clomipramine sont efficaces sur le TOC ; cependant 40 % des patients présentant un TOC ne répond pas aux IRS ; de plus la dopamine est impliquée dans les mouvements stéréotypés (induits par l'administration d'amphétamine, bromocriptine,

apomorphine et L-DOPA) ainsi que dans le syndrome Gilles de la Tourette ; il est donc proposé une hypothèse mixte dans laquelle on constaterait une interaction sérotonine/dopamine au niveau des ganglions de la base ; la 5HT inhibant la libération de dopamine au niveau de ces noyaux, les IRS agiraient donc en luttant contre l'hyperdopaminergie du TOC ;
- enfin, l'hypothèse de la récompense endogène (via les voies opioïdes et la sécrétion d'endorphines stimulant les centres du plaisir) vient comme explication du caractère envahissant des stéréotypies (phénomène d'accoutumance) et de leur généralisation (93, 36).

D'autres constatations ont été faites, permettant d'impliquer la dopamine et probablement la noradrénaline et la sérotonine dans la naissance et l'aggravation des stéréotypies :
- les amphétamines (provoquant la libération de dopamine et de noradrénaline) provoquent et aggravent les stéréotypies ;
- l'apomorphine (agoniste dopaminergique) est à l'origine de stéréotypies chez le rat ;
- cependant, l'existence d'une amélioration clinique (diminution des stéréotypies) suite à l'utilisation de molécules dopaminergiques (sélégiline, sulpuride) plaiderait en faveur d'une hypoactivité du système dopaminergique dans les mécanismes neurophysiologiques des stéréotypies.

Ces études sur les TOC tendent à démontrer l'implication principale des systèmes sérotoninergique et dopaminergique dans la naissance des stéréotypies, sans que le mécanisme ne soit encore parfaitement élucidé.

Il existe plusieurs types d'activités substitutives et stéréotypies ; les exemples suivants sont des comportements observés chez les chats, les chiens ou les chevaux et présentant les caractéristiques des stéréotypies.

Chez les chats et les chiens (81, 93, 29), nous rencontrons principalement l'augmentation de la prise d'aliments (boulimie), de boisson (potomanie) et d'activités somesthésiques. Quelle que soit l'activité de substitution, celle-ci et ses conséquences peuvent parfois à elles seules constituer le motif de consultation :
- ainsi l'obésité peut avoir une origine comportementale en cas de boulimie engendrée par un état anxieux ; ce symptôme n'est pas rare chez les chats ;
- en cas de potomanie, plutôt rencontrée chez les chiens et rare chez les chats, c'est surtout la polyurie engendrée qui conduit les propriétaires à consulter, celle-ci étant souvent responsable de malpropreté ;
- quant aux activités somesthésiques, il s'agit des comportements de l'animal dirigés vers son propre corps ; certains sont jugés comme anormaux par le propriétaire comme c'est le cas pour le tournis, et d'autres présentent des manifestations dermatologiques qui constituent alors le motif de consultation ; ces derniers ont été décrits précédemment : il s'agit de l'onychophagie, du léchage compulsif (à l'origine d'alopécie extensive féline, du granulome de léchage ou d'alopécie régionale), ou encore des automutilations (de la queue par exemple) ;
- il existe d'autres activités substitutives: la prédation, le pica, la coprophagie, le tic du fauve en cage, le « wool sucking syndrom » chez les chats ; dans le cas du « wool sucking syndrom », considéré comme un trouble compulsif, le chat suce la laine, allant parfois jusqu'à la manger voire ingérer d'autres tissus et plus rarement des vêtements entiers ; normalement, ce comportement de succion disparaît spontanément.

Chez les chevaux, nous rencontrons aussi la boulimie, la potomanie ou l'automutilation, ainsi que d'autres stéréotypies appelées tics. Ces tics peuvent occuper jusqu'à 40 % de leur temps chez certains chevaux placés dans des conditions d'isolement social ; il peut s'agir du tic aérophagique, du tic à l'appui, du tic d'encenser, du tic à l'ours, du tic ambulatoire, du mordillage du bois ou encore du tic de la langue serpentin (15, 70).

Ces différentes manifestations comportementales, qu'elles soient pratiquées par les chats, les chiens ou les chevaux, ne doivent pas être confondues avec des troubles de la communication non pathologiques.

II.1.1.6. Manifestations purement comportementales

Certaines manifestations cliniques peuvent être d'ordre purement comportemental : immobilisation, gémissements, troubles de l'exploration, évitement, refus de contact, troubles du sommeil, troubles de l'alimentation, agressivité et agressions, fuite, défense (11, 13a, 15, 56, 70, 93, 96).

Plusieurs de ces manifestations sont observées chez des chiens soumis expérimentalement à un stress chronique comme une restriction d'espace (13a) ; il s'agit des postures d'inhibition, de la coprophagie, des vocalises, des soupirs, des marques d'agitation (reniflements, marche en cercle, défécations, mictions, changements fréquents d'allure et de posture, posture d'excitation), des agressions, de l'incertitude et des manifestations pouvant être classées comme activités de substitution (augmentation du toilettage, activités répétitives telles que ronger un panier ou encore du tournis).

Au cours d'autres études, les chiens soumis à un choc électrique, à des méthodes d'entraînement incluant des punitions acoustique et physique ou à un isolement social émettent des aboiements et d'autres types de vocalisations en quantité importante (11) ; lorsqu'ils sont soumis à un entraînement intensif ou à des conditions de vie médiocre, ils présentent des manifestations comportementales qui pourraient être l'expression d'une recherche d'échappement (baisse d'activité, plus de temps tapi et moins de temps en position debout) ; cette baisse d'activité s'oppose à l'agitation du chien qui anticipe l'apparition d'un choc, ce qui tend à démontrer que les manifestations comportementales d'un stress peuvent être de nature très variée ; suite à des situations de stress prolongé, comme un isolement dans un espace petit et confiné, apparaissent, aussi dans cette expérience, des manifestations s'apparentant à des activités substitutives : les chiens font les cent pas, chassent leur queue, se lèchent les flancs, pratiquent un toilettage excessif et s'attaquent aux barrières qui les enferment ; certains chiens présentent aussi des comportements dont on pense qu'ils compensent une augmentation de la thermogenèse : il s'agit d'une salivation intense, de l'halètement et d'une diminution de la diurèse.

Il faut cependant rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats en tant que manifestations comportementales d'anxiété (11) ; en effet, la plupart des études soumettent les animaux à un stress aigu et pas toujours à un stress chronique ; de plus, lors de stress chronique, il peut se produire un phénomène d'adaptation susceptible d'atténuer la réponse du sujet au stress et donc de fausser notre interprétation ; parfois même ces mécanismes d'adaptation ne pourraient ils pas eux-mêmes être des indicateurs de stress chronique et donc d'anxiété ? Ainsi les stéréotypies ne seraient elles pas une manière pour l'animal de s'adapter à un stress prolongé, une échappatoire à leur anxiété ?

Certains comportements méritent d'être développés ici car ils pourront être utiles dans la suspicion du diagnostic d'anxiété :

- les troubles anxieux peuvent s'accompagner de manifestations cliniques liées au sommeil : des insomnies et des hyposomnies (96) ;

- on peut aussi rencontrer des troubles alimentaires : dysorexie, boulimie, prises alimentaires uniquement nocturnes (chez des animaux trop anxieux pour sortir de leur lieu d'isolement pendant la journée) (56) ;

- les agressions peuvent faire partie du tableau clinique d'anxiété (56, 93) ; elles se manifestent particulièrement chez les chats ; il est alors important d'observer cette espèce afin de décrire les différents types d'agression rencontrés chez les chats et susceptibles d'être l'expression d'une anxiété :

- l'agression par peur est caractérisée par une phase de menace réduite, des morsures et des griffures non contrôlées et s'accompagne souvent de manifestations neurovégétatives ; elle résulterait de l'activation de l'hypothalamus antérieur jusqu'au nucléus ventro-médian et s'accompagnerait de réponses du système orthosympathique, de cortisol et de catécholamines ; ceci expliquerait les manifestations neurovégétatives (tachycardie, tachypnée, hypersécrétion des glandes podales, mydriase, salivation, vocalises, mictions, défécations) qui accompagnent ces agressions (111) ;

- au cours d'agression suite à une intrusion territoriale, le chat, assis ou en décubitus ventral, feule, les oreilles plaquées en arrière, envoie des coups de pattes et charge ;

- dans le cas d'agression suite au refus de contact, le chat menace alors qu'il est en décubitus dorsal ou latéral, tel que nous pouvons l'observer en ouvrant le panier du chat dans une clinique vétérinaire ; certains comportementalistes ont observé qu'elle est déclenchée par de la douleur, des privations, des frustrations ou la persistance d'un contact après l'émission de signaux d'arrêt de contact (96) ;

- rencontrées aussi chez les chevaux, les agressions peuvent s'accompagner de menace (taper d'un antérieur, par exemple) ou non, dans le cas des agressions par peur, celle-ci s'exprimant surtout sous forme de ruades (15, 70) ;

- des troubles du comportement exploratoire peuvent être des manifestations cliniques d'anxiété : il peut être diminué, caractérisant l'inhibition, ou bien exacerbé avec hypervigilance ; on peut parfois observer des crises de « folie » souvent chez les chats, au cours desquelles l'animal court frénétiquement dans la maison (56) ; ainsi nous pourrons suspecter un trouble anxieux chez un animal dont le comportement exploratoire est modifié dans un sens ou dans l'autre ;

- des perturbations du marquage qui pourraient être à la fois une cause et une conséquence de l'anxiété chez les chats (56, 93).

II.1.1.7. Troubles de la fonction de reproduction et anxiété

L'anxiété peut être responsable de troubles comportementaux multiples expliqués en partie par l'implication de l'hypothalamus dans de nombreux comportements élémentaires (faim, soif, rythme biologique, thermorégulation…). L'hypothalamus est aussi impliqué dans la fonction de reproduction et le comportement sexuel ; l'anxiété peut donc se manifester aussi par des troubles de la reproduction (anœstrus prolongé, chaleurs anovulatoires par

blocage de la décharge de la LH) et une inhibition du comportement reproducteur (inhibition de l'expression comportementale de l'œstrus, troubles du comportement maternel (cannibalisme, agalactie…) (26, 65).

II.1.1.8. Dysendocrinies et anxiété

Il est judicieux de suspecter une dysendocrinie chez un animal présenté en consultation pour troubles du comportement et principalement dans les cas suivants (39) :
- certains symptômes cliniques sont très évocateurs d'une dysendocrinie ; il s'agit principalement de manifestations cutanées et de modifications biochimiques ;
- l'évolution comportementale est atypique ; cela peut être le cas lors d'apparition soudaine et inexpliquée d'une pathologie comportementale ou lors d'aggravation rapide d'un trouble émotionnel préexistant ;
- la réponse aux psychotropes prescrits est atypique ou absente.

Chez les chiens, l'hypothyroïdie, l'hypercorticisme et plus rarement l'hypocorticisme peuvent entraîner des troubles comportementaux s'apparentant à des signes d'anxiété. Chez les chats, l'hyperthyroïdie est souvent responsable d'agressivité qui, comme nous l'avons vu précédemment, peut être un symptôme d'anxiété. N'oublions pas une affection rare, le phéochromocytome, tumeur surrénalienne sécrétant des catécholamines.

Afin de mieux comprendre le lien entre anxiété et dysendocrinies, rappelons de quelles manières les hormones peuvent être impliquées dans la naissance d'un état anxieux :

- tout d'abord, un faible taux de T4 entraîne une diminution des récepteurs β-adrénergiques ; chez l'hypothyroïdien, il y a donc une dérégulation du système noradrénergique avec réduction de l'activité β, ce qui faciliterait l'installation de l'état dépressif, tandis que chez l'hyperthyroïdien on observe une augmentation de l'activité β entraînant agitation et hyperesthésie ;
- de plus, la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine interviennent dans les sécrétions de TRH, et par conséquent de TSH et T4 ;
- de plus, certaines observations cliniques chez l'homme et chez l'animal ainsi que des études expérimentales (47) relatent les variations comportementales accompagnant un dysfonctionnement thyroïdien : chez les hommes hyperthyroïdiens, on observe, entre autres, de la tachycardie, des trémulations dans la langue et les doigts, de l'agitation, de la nervosité et de l'excitabilité ; inversement les hypothyroïdiens manifestent de l'apathie, de la faiblesse et de la bradycardie ; chez l'animal, l'hyperthyroïdie est associée à de l'hyperactivité et de l'agressivité, ainsi qu'à une augmentation des réactions de peur lors des tests d'anxiété (47) ; lors de dépression, et après exploration, thyroïdienne, une supplémentation en hormones thyroïdiennes chez l'hypothyroïdien permettrait une guérison plus rapide, une amélioration du confort et des performances comportementales et potentialiserait l'effet des antidépresseurs (21) ;

- en ce qui concerne les surrénales, lors d'un stress, ainsi que cela a été vu précédemment, on note une élévation du cortisol et des catécholamines, tous deux impliqués dans la genèse de l'anxiété ; des décharges de catécholamines peuvent aussi être le fait du phéochomocytome ; les dysendocrinies hypophysaires et surrénaliennes pourront donc s'accompagner de modifications comportementales et émotionnelles ; chez les chiens, un déficit hypothalamique en dopamine peut aussi jouer un rôle dans la pathogénie du syndrome de cushing spontané : la

dopamine inhibe, en effet la production du CRF et de l'ACTH, et par conséquent celle du cortisol ; nous reverrons d'ailleurs par la suite l'intérêt de la sélégiline, ayant une activité dopaminergique, dans le traitement du syndrome de cushing hypophysaire (21).

C'est ici l'occasion de rappeler la nécessité d'effectuer un examen clinique complet lors d'une consultation comportementale et de ne pas négliger l'exploration hormonale. Mieux vaut ne pas négliger l'évaluation des fonctions endocriniennes chez les animaux présentant des troubles émotionnels et ceci afin d'apporter une réponse thérapeutique adaptée ; il ne s'agit pas de savoir si les troubles comportementaux sont antérieurs à la dysendocrinie ou non, mais de permettre la mise en place d'un programme thérapeutique capable de restaurer l'équilibre du sujet.

II.1.1.9. Immunité et anxiété

Il s'agit ici de juger de l'influence de l'anxiété sur la régulation et la qualité de la réponse immunitaire (19) et, par conséquent, en quoi elle influence la réponse de l'organisme face à une maladie et quel rôle elle peut jouer dans le développement de certaines maladies.

Comme cela a été vu précédemment, stress et anxiété sont des troubles affectifs qui induisent des réactions du système nerveux central, avec, entre autres, une activation du système nerveux sympathique et la synthèse d'hormones du stress (54, 19). Or, les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire sont interconnectés ; notons que chacun des systèmes, système nerveux et système immunitaire, peut interagir l'un sur l'autre; ainsi les modifications observées au niveau du SNC peuvent moduler la réponse immunitaire, et inversement (37) :
- la plupart des structures lymphoïdes sont innervées par les fibres noradrénergiques du système sympathique,
- le SNC contrôle directement la sécrétion d'hormones dont les corticostéroïdes, les enképhalines et les endorphines, qui peuvent agir sur le système immunitaire (98),
- les cytokines, libérées lors d'infection, peuvent moduler les sécrétions endocrines de l'axe hypothalamo-hypophysaire (augmentation de CRH, d'ACTH et diminution de FSH, de LH et de GHRH) (84).

Les principales études concernant les conséquences d'un stress sur la réponse immunitaire portent sur les fonctions immuno-régulatrices des glucocorticoïdes, mais d'autres médiateurs neuro-endocriniens jouent un rôle important.

Deux types de stress peuvent schématiquement être distingués et engendrent des réponses différentes au sein de l'organisme (19) :
- un stress aigu, qui correspond à un stimulus violent mais de courte durée,
- un stress chronique, duquel se rapproche le plus l'anxiété, présent pendant plusieurs jours au minimum ; le stress chronique, l'anxiété ou l'exposition à une agression inévitable sont associés à une immunodépression, ou plus précisément une altération des défenses immunitaires, et à une sensibilité accrue aux agents infectieux ; plusieurs mécanismes expliquent cette immunomodulation (19, 75):

- les corticostéroïdes ont une forte activité anti-inflammatoire en inhibant la diapédèse des granulocytes et des monocytes vers les sites inflammatoires ;

- les glucocorticoïdes synthétisés lors d'un stress chronique induisent des modifications de l'équilibre des réponses Th-1 (réponse à médiation cellulaire) et Th-2 (réponse à médiation humorale); on note une exacerbation de la réponse de type Th-2 et une

baisse de la réponse Th-1 ; cet effet est notamment dû à une modification de la synthèse des cytokines par les effecteurs, avec une inhibition de la production des cytokines Th-1, l'IL-2 (interleukine 2) et l'INFγ (l'interferon γ), et une augmentation de la synthèse de TGFβ (« tumor growth factor β) , cytokine anti-inflammatoire et inhibitrice des réponses Th-1 ;

- certaines études mettent en évidence une atrophie et des lésions histologiques des organes lymphoïdes (thymus, rate et bourse de Fabricius) chez des poulets soumis à des injections de hautes doses de glucocorticoïdes (37) ;
- les opioïdes, dont font partie les endorphines, libérées par l'hypophyse et surtout par les surrénales en même temps que les catécholamines, auraient des propriétés immunosuppressives (il en existe des récepteurs à la surface des lymphocytes) (98);
- on note aussi une altération des fonctions des cellules NK (« natural killer ») ; les NK, cellules cytotoxiques, sont impliquées dans la destruction des cellules infectées par des agents pathogènes intra-cellulaires (dont les virus) et dans la destruction des cellules tumorales ;
- les médiateurs neuro-endocriniens diminuent également la capacité de présentation des antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes ;
- enfin, le stress chronique est associé à la dépression de la réponse immunitaire humorale, à une baisse de la synthèse des immunoglobulines, ce qui n'est pas le cas lorsque l'individu est soumis à un stress contrôlable (48).

En conclusion, l'anxiété semble favoriser le développement d'infections ; on suspecte aussi un lien entre le stress et le cancer sans qu'aucune preuve scientifique n'ait été encore apportée (79).

Il est important de repérer les manifestations cliniques décrites précédemment afin de soigner l'animal dans son intégralité. Souvent, les paramètres comportementaux modifiés le sont de façon infime ; il est alors difficile de pointer du doigt un trouble anxieux au cours de la consultation ; le confirmer peut s'avérer aussi compliqué ; pour cela une sémiologie et un examen clinique poussés sont nécessaires pour caractériser l'anxiété le plus précisément possible et la traiter au mieux, et ce après avoir éliminé les causes organiques pouvant produire des symptômes similaires.

II.1.2. Différents types d'anxiété

L'état anxieux se manifeste par des symptômes très hétéroclites ; il convient alors de s'interroger sur les bases biologiques de cette hétérogénéité et sur une classification des manifestations anxieuses. En se basant sur l'approche biologique de l'état anxieux, celui-ci et ses manifestations semblent résulter d'un dérèglement des systèmes monoaminergiques, désordre croissant avec le degré d'évolution du trouble ; cette idée découle de l'analyse de tableaux cliniques présentés par des chiens anxieux ainsi que de l'observation des modifications cliniques chez ces derniers à l'issue de l'administration de psychotropes agissant préférentiellement sur tel ou tel neurotransmetteur. Ces observations ont conduit à proposer une classification des états anxieux en trois catégories (96) ; ces différents types d'anxiété sont résumés dans le tableau 2; cette classification permet de prévoir l'évolution de ces états pathologiques et d'en faciliter la thérapeutique, en raison de l'association d'un neurotransmetteur à une ou plusieurs manifestations cliniques (96) :

- **Anxiété paroxystique :** dans cette forme d'anxiété, ce sont les manifestations organiques primaires, de courte durée, qui dominent le tableau clinique ; l'anxiété paroxystique présente plusieurs analogies (tableau clinique et hyperactivité noradrénergique) avec le trouble panique décrit chez l'homme (41, 79, 108) ;

- **Anxiété intermittente :** dans ce type d'anxiété, l'animal présente une anticipation très marquée entraînant une hypervigilance, des troubles organiques directs respiratoires et digestifs de type chronique (entérites, colon irritable) et, souvent en lien avec l'hypervigilance, des agressions par peur et par irritation, qui peuvent être totalement imprévisibles ; l'animal devient en effet anormalement irritable et dangereux, parfois même alors que des possibilités d'évitement semblent présentes ;

- **Anxiété permanente :** cette forme d'anxiété est marquée par l'inhibition.

Tableau 2 : Proposition de classification des états anxieux (8, 96)

	Anxiété paroxystique	Anxiété intermittente	Anxiété permanente
Invalidation	par crises	périodique	continuelle
Manifestations organiques primaires	++++	+++	0 / +
Agressions par peur et par irritation	0 / (+)	+++	+
Activités substitutives et stéréotypies	0	+	+++
Inhibition	0	0	+++
Exploration	=	+ (hypervigilance/ anticipation)	-
Sommeil	=	hypo	hyper
Marquage facial (CT)	=	+ ou -	-
Marquage urinaire (CT)	= ou +	+ ou =	-
Griffades (CT)	=	+ (pls lieux) ou =	-
Marques d'évitement (CT)	= ou +	+ (glandes anales)	+ (sudation)
RSS (CT)	0	+	+ ou 0
Agr. Pred. sur H. (CT)	= ou + (à heure fixe)	+ (heures variables)	0
Flehmen (CT)	=	+	-
Principaux neurotransmetteurs impliqués : hypothèses actuelles	Hyperactivité noradrénergique	hyposensibilité α-adrénergique et hyperactivité dopaminergique	altération de la transmission dopaminergique, entre autres
Sensibilité pharmacologique	β-bloquants	1) β-bloquants 2) inhibiteurs dopaminergiques (triapride) ou d'α2-agonistes (clonidine) 3) dopaminergique et sérotoninergique	1) β-bloquants ou α2-agonistes 2) dopaminergique (type sélégiline) 3) inhibiteurs des récepteurs 5HT2

Les états anxieux, tels que décrits précédemment, semblent influencés par différents facteurs ; les observations suivantes concernent les chiens (96, 8):
- l'anxiété paroxystique apparaît comme une forme clinique rencontrée principalement chez certaines races ; elle est en effet surtout observée chez le Caniche nain, le Setter irlandais, le Basset artésien-normand, le Yorkshire, le Shih-Tzu (chez lesquels on observe surtout de la tachycardie et de la tachypnée), le Beauceron (qui présente principalement du ptyalisme), le Dogue Allemand (fréquemment atteint de dyspepsie), et, enfin, les bergers et molosses (chez lesquels on rencontre surtout des diarrhées) ; en revanche on ne repère pas de races à risque dans la population des chiens développant un des deux autres types d'anxiété ; les sujets atteints d'anxiété paroxystique présenteraient donc une prédisposition génétique ;
- quand on prend en compte le rang hiérarchique du chien dans le groupe social, nous constatons que les individus dominants semblent d'emblée développer une anxiété permanente, tandis que les sujets dominés présenteraient plutôt une anxiété intermittente ;
- en ce qui concerne l'âge de survenue des troubles, les individus de moins d'un an semblent présenter plutôt des anxiétés intermittentes, et ceux de plus de cinq ans des anxiétés permanentes ; entre un an et cinq ans, l'âge ne semble pas avoir d'importance particulière tant qu'à l'expression de l'anxiété.

La désorganisation croissante des systèmes monoaminergiques pourrait expliquer les observations faites sur l'évolution du trouble anxieux (96).

Ainsi nous pouvons observer un continuum dysfonctionnel entre l'anxiété intermittente et l'anxiété permanente (96) ; le passage d'une forme clinique à l'autre peut se faire à travers une série d'états transitoires qui sont susceptibles d'associer des symptômes présents à chacune des extrémités de la courbe évolutive de ces formes d'anxiété ; en clinique, les stades intermédiaires, très fréquents, sont susceptibles d'induire de graves erreurs de diagnostic à l'origine de traitements inappropriés, d'où la nécessité d'effectuer une sémiologie précise (l'apparition d'activités de substitution peut avoir lieu chez un animal toujours au stade d'anxiété intermittente et donc susceptible de présenter des actes d'agression ; 96).
La majorité des anxiétés intermittentes non traitées évolueraient vers de l'anxiété permanente, quelques unes vers de l'hyperagressivité secondaire au cours d'un processus d'instrumentalisation de l'agressivité par peur ou par irritation ; les autres évolueraient vers la guérison spontanée qui est essentiellement le fait des petites races (pour celles-ci, les clients supportent mieux sans intervenir les agressions par peur) ; enfin beaucoup d'animaux atteints d'anxiété intermittente sont euthanasiés en raison du danger pour l'entourage.
L'anxiété permanente semble être un état beaucoup plus stable ; la plupart des animaux atteints de ce type d'anxiété resteraient, en effet, à ce stade ; quelques-uns évolueraient vers la dépression d'involution ou vers une dysthymie ; très peu se partageraient entre guérisons spontanées et euthanasies, souvent suite aux conséquences négatives et parfois difficilement supportables des activités de substitution.
Si des relations entre anxiétés intermittente et permanente sont observées, l'anxiété paroxystique, elle, apparaît comme une entité stable dans le temps ; on remarque seulement que les animaux sujets à ce type d'anxiété seraient de meilleurs candidats à la dépression passé l'âge de six ans ; d'autres animaux finissent par éviter les lieux ou les situations dans lesquels ils ont subi plusieurs crises d'anxiété ; on n'observe pas d'évolution vers un des deux autres types d'anxiété.

Selon cette classification, chaque type d'anxiété montrerait une sensibilité pharmacologique particulière mise à profit par le clinicien pour soulager l'animal. Cependant, il faut rester conscient du caractère réducteur et approximatif d'une telle position. Il est nécessaire ici de préciser que le dérèglement d'un système monoaminergique ne se fait pas

sans le dérèglement d'un autre ; un même neurotransmetteur peut être impliqué dans de multiples comportements complexes mais il n'est jamais seul à agir ; il ne faut pas non plus oublier le rôle joué par les hormones et les altérations somatiques dans l'apparition et l'évolution du trouble anxieux ; cette classification permet au clinicien de cibler sa médication sur le système le plus altéré sans pour autant tout régler. Il ne faudra pas non plus s'attendre à se trouver toujours face à un tableau clinique aussi dichotomique, mais il faudra être attentif afin de détecter des formes intermédiaires, des formes s'inscrivant mal dans les descriptions précédentes et des facteurs d'aggravation du trouble, sur lesquels il sera aussi nécessaire d'agir.

Classer les troubles anxieux en différentes catégories semble donc compliqué. D'ailleurs, la plupart du temps, aucune classification n'est proposée ; la distinction est plutôt faite selon les symptômes observés : trouble panique, phobies des bruits, agressions, éliminations inappropriées associées à la peur; seule l'anxiété de séparation semble occuper une place à part (93).

Cependant, une autre classification des états anxieux peut être proposée en fonction de l'origine du dysfonctionnement, sans pour autant attribuer l'ensemble du trouble à une cause unique. En effet, cette méthode ne facilite pas la compréhension du caractère multifactoriel de l'état anxieux ; elle pourrait aussi laisser croire que la suppression du facteur déclenchant suffit à entraîner le retour à la normale. Elle permet en revanche de mieux appréhender l'existence d'intensités variables dans l'expression de l'anxiété ; même si le fonctionnement global de l'individu anxieux est perturbé, il paraît possible de relier ce dysfonctionnement à un contexte précis et, dans certains cas et à certains moments, l'animal anxieux semble capable de présenter un comportement normal. Les paragraphes suivants s'appuient sur cette autre manière de classer les états anxieux; il s'agit de présenter succinctement différentes entités cliniques, résultant de l'observation faite par des vétérinaires comportementalistes, au cours desquelles des phénomènes d'anxiété ont été mis en évidence ; le but est de pointer du doigt une ou plusieurs origines à un état anxieux, sur lesquelles il sera intéressant d'agir au cours du traitement du trouble comportemental.

II.2. ANXIETE CHEZ LE CHIEN

II.2.1. Anxiétés trouvant leur origine dans l'enfance ou l'adolescence

Les conditions de vie imposées actuellement par les maîtres aux animaux ne permettent pas toujours l'achèvement de leur développement comportemental. C'est une cause de la genèse de troubles anxieux chez les animaux de compagnie.

- **STEREOTYPIES DE CONTRAINTE** : les chiens présentant ce trouble ont un point commun ; ils ont subi soit un dressage en vue d'une tâche spécifique (mordant, garde, obéissance,

chasse…), soit une restriction de leurs possibilités d'exercice physique (mise à l'attache, séjour dans un espace restreint…), soit un séjour dans un environnement pauvre en stimuli ; l'étiologie de ce trouble n'est pas clairement connue ; l'évolution de ce trouble comportemental se ferait le plus souvent vers l'apparition d'un état anxieux ou dépressif (96).

- **ENURESIE DES JEUNES CHIENS AU TRAVAIL** : ces chiens présentent une réapparition des mictions nocturnes dans l'habitation et le plus souvent sur le lieu de couchage, alors que le contrôle sphinctérien était bien acquis ; dans la majorité des cas observés, ils avaient été soumis à des systèmes punitifs importants de la part des propriétaires et ce dans le but de les amener à réaliser l'exercice voulu ; le système punitif semble être le facteur anxiogène (96).

- **ANXIETE DE SEPARATION :** cette forme d'anxiété est assez particulière au chien car ses conditions d'apparition sont rares dans les autres espèces (91). C'est aussi un classique de la pratique comportementale ; en effet, les conditions de vie actuelle imposées par les maîtres aux animaux sont souvent responsables d'un développement comportemental inachevé qui débouche sur un « hyperattachement » (7) ; le tableau clinique est dominé par un ensemble de symptômes assez caractéristiques et dont la circonstance d'apparition constitue le dénominateur commun : l'absence de l'être d'attachement (44). Diagnostiquer une anxiété de séparation nécessite la mise en évidence de plusieurs critères (96, 49, 44, 93) :
- un état d' « hyperattachement » vis-à-vis d'une seule et même personne, dont les premières manifestations ont débuté dès la période pré-pubertaire,
- un infantilisme comportemental,
- certaines manifestations du trouble anxieux, causées par la séparation et pouvant s'exprimer à travers différentes formes : manifestations neurovégétatives, hypervigilance, anticipation émotionnelle, « exploration-panique », vocalisations ou bien inhibition comportementale, rituels de départ et de retour.

- **ANXIETE DE PRIVATION** : l'anxiété de privation est une des trois formes cliniques rencontrée lors d'un « syndrome de privation sensorielle », encore appelé « kennels syndrom » par les anglo-saxons. Ce trouble du comportement naît d'un déficit de gestion des informations sensorielles chez des individus élevés en milieu moins stimulant que leur futur milieu de vie ; tous les stimuli auxquels l'animal n'aura pas pu s'habituer seront potentiellement stressants (96, 93) ; ce trouble est non seulement fréquent mais peut aussi s'avérer dangereux en raison des agressions par peur souvent présentées par les chiens qui en sont atteints ; cliniquement, on observe un envahissement des manifestations d'anxiété suite à la généralisation des peurs et phobies ; peu à peu, la clinique peut être dominée par des signes d'inhibition (96).

II.2.2. Anxiétés dues à la nature des relations

L'absence d'une communication de qualité est capable de déstabiliser le chien jusqu'à l'apparition d'une anxiété. Les changements de groupes sociaux (comme lors d'une adoption, par exemple) sont fréquents chez les chiens et peuvent conduire à ce type d'anxiété.

- **ANXIETE DITE « DE DERITUALISATION »** : cette affection est rencontrée chez des chiens adultes venant de changer de groupe, meute ou famille ; or, lorsque l'animal est brutalement transféré dans un groupe qui n'est pas le sien, les modes de communication ne sont plus toujours les mêmes ; le chien n'obtiendra donc pas forcément les réponses habituelles suite à l'émission de ses messages ; il risque de s'installer une ambiguïté croissante des interactions et, par conséquent un état anxieux (96).

- **ANXIETE SUITE A UNE « SOCIOPATHIE »** : si l'animal subit une situation ambiguë, y compris sur le plan hiérarchique, cela peut conduire à l'apparition d'une anxiété (7) ; la situation n'est qu'aggravée par le conflit interne habitant les propriétaires et qui leur fait opposer autorité et affectivité (96).

- **ANXIETE DU « CHIEN DE REMPLACEMENT »** : la panoplie des troubles anxieux peut être retrouvée chez un chien acquis, consciemment ou non, dans le but de remplacer l'animal précédent disparu. En effet, le maître n'aura de cesse de rechercher les caractéristiques du défunt chez le nouvel animal sans jamais y parvenir ; les relations entre les deux protagonistes s'en trouvent perturbées, le chien se trouvant dans l'impossibilité de répondre aux attentes de son maître perpétuellement insatisfait (2).

II.2.3. Anxiétés dues à des troubles somatiques

- **ANXIETE DES ETATS ALGIQUES** : l'origine de ce trouble est l'existence d'une douleur qui crée un état réactionnel dans lequel la réponse comportementale la plus probable est l'agression par irritation ; parmi les affections à l'origine de douleur, il est fréquent de rencontrer l'arthrose, les lésions périanales, certaines dermatoses ainsi que les otites ; par la suite, la peur, le retrait des propriétaires (qui agissent comme une victoire du chien et un renforcement positif) et l'ambivalence dans les relations hiérarchiques conduisent au renforcement et à l'instrumentalisation de l'agression ; ensuite, l'évolution s'effectue dans le sens d'une anticipation ; la conduite agressive peut alors avoir lieu par simple contact avec une personne perçue par le chien comme susceptible d'engendrer une douleur ; ainsi, même après disparition de l'affection douloureuse, il est toujours possible d'observer de telles réactions. On assiste ensuite progressivement à l'enrichissement du tableau clinique par des composantes émotionnelles de plus en plus marquées (81, 96).

- **ANXIETE DES DYSENDOCRINIES**

Rappelons ici qu'une dysendocrinie peut être à l'origine de modifications comportementales, émotionnelles et thymiques. Il est donc indispensable de rechercher des dysfonctionnements hormonaux lorsque la clinique révèle la présence d'un état anxieux et ce, même si l'origine de l'anxiété a déjà été identifiée ; en effet l'anxiété peut être aggravée par une dysendocrinie sans que cette dernière en soit la seule cause.

II.2.4. Anxiété de l'adulte non spécifique : évolution d'une phobie complexe

Des phobies qui, au départ, ne concernent qu'un seul stimulus ou une seule situation peuvent évoluer vers une anxiété généralisée. Dans ce cas, le diagnostic repose sur la mise en évidence des symptômes de l'anxiété suite à l'évolution d'une ou plusieurs phobies chez l'animal. Cette évolution s'effectue en trois stades : les stimuli déclencheurs des réactions de crainte sont de plus en plus nombreux, précèdent souvent l'exposition au stimulus sensibilisant initial puis sont, peu à peu, difficilement identifiables et sans lien direct entre eux ; les réactions du chien face à ces stimuli passent de la crainte, à l'évitement puis à des manifestations neurovégétatives directes. Notons, toutefois que l'évolution d'une phobie est à la fois conditionnée par le stimulus phobogène et par le milieu de vie de l'animal : ainsi, un chien qui a peur des coups de feu verra évoluer sa phobie beaucoup plus rapidement vers une phobie complexe et une anxiété s'il appartient à un chasseur et donc est mis relativement souvent en contact avec la situation phobogène (96, 81, 93).

II.2.5. Anxiétés évoluant vers des états déficitaires

Il s'agit de formes cliniques dans lesquelles prédomine une inhibition comportementale. Les états déficitaires alarment souvent moins les propriétaires car leurs conséquences cliniques sont moins gênantes, mis à part la malpropreté faisant suite à une potomanie, ou bien les lésions apparaissant suite aux activités de léchage ou de mutilation autocentrées (51a). Parmi ces formes, il est possible de distinguer deux entités cliniques.

- **L'ANXIETE REACTIONNELLE** : elle est consécutive à l'action d'un agent stressant extrêmement violent et peut évoluer en dépression; la dépression réactionnelle du chiot est incluse dans cette catégorie (96) ; cliniquement, elle est caractérisée par une coupure totale et brutale avec le monde extérieur et le développement de nombreux signes d'inhibition (anorexie ou hyporexie, hypersomnie, diminution ou disparition de l'exploration, désintérêt pour les activités habituelles, énurésie, encoprésie, émission de gémissements… ; 51a).

- **L'ANXIETE PERMANENTE** : il s'agit du stade évolutif d'une anxiété intermittente non traitée. Cliniquement, elle s'exprime de façon continue et se distingue, principalement, par une inhibition motrice associée au développement d'activités de substitution ; l'évolution peut cependant aussi se faire vers l'apparition d'une dépression chronique (51a).

II.2.6. Complexification et comorbidités

Comme cela a été vu précédemment, une anxiété peut se compliquer suite à la mise en place de différents processus que sont l'**anticipation** ou la **généralisation**.

Il n'est pas rare non plus de voir apparaître, au cours d'un état anxieux, un « **hyperattachement secondaire »** qui peut venir compliquer le tableau clinique déjà présent (51a, 91) : quelle que soit la forme clinique de l'anxiété et quelle que soit son origine, il existe souvent une grande dépendance de l'anxieux vis-à-vis d'un ou plusieurs individus ; l'animal anxieux essaie alors de vivre le plus près possible de ces individus qui lui apparaissent comme protecteurs; ces figures d'attachement peuvent être comparés à des « béquilles affectives » sans lesquelles l'anxieux ne compense plus son stress et s'effondre.
Il est nécessaire de distinguer un « hyperattachement » secondaire d'un « hyperattachement » primaire, ainsi que cela est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3 : Distinction entre « hyperattachements » (HA) primaire et secondaire (91)

	HA primaire	HA secondaire
Figure d'attachement	unique	multiple
Modalités de contact	physique, permanent	plus distant, aléatoire
Comportement exploratoire	en étoile	normal en situation contrôlée
Comportements adultes	Inexistants (infantilisme)	présents : mictions et menaces hiérarchiques, expression du comportement sexuel
Date d'apparition	période pubertaire	à tout âge
Manifestations anxieuses	systématiques à chaque séparation	sporadiques, fonctions des stimulations du milieu extérieur

Rappelons aussi qu'une anxiété diagnostiquée chez un animal peut avoir plusieurs origines ainsi que des modalités d'expression parfois mitigées. De plus, une cause d'anxiété peut prédisposer à l'apparition d'une autre forme d'anxiété ; par exemple, des réactions exacerbées aux bruits, qui peuvent être le résultat d'un syndrome de privation, prédisposent l'animal à d'autres types d'anxiété (94) ; ainsi, n'oublions pas que nous pouvons être confrontés à une **comorbidité**, d'autant plus que la présence de troubles comportementaux concomitants (particulièrement les troubles du développement) à l'affection diagnostiquée viennent souvent ternir le pronostic.

II.3. ANXIETE CHEZ LE CHAT

La dichotomie ne diffère pas de celle appliquée pour le chien tout du moins dans les grandes lignes ; cependant, le chat est une espèce solitaire et territoriale, ce qui introduit des nuances dans la classification proposée.

Notons ici que les conduites d'agression ne sont pas, à quelques exceptions près, des nosographies mais plutôt des symptômes dans des pathologies anxieuses ; elles ne feront donc pas l'objet d'un paragraphe dans cette partie.

II.3.1. Anxiétés ayant pour origine un trouble du développement

- **ANXIETE DE PRIVATION** : les origines et les modalités de développement de ce syndrome sont les mêmes chez les chats que chez les chiens. Les trois formes (phobie, anxiété et dépression) se retrouvent aussi chez les chats ; au stade anxieux, le trouble peut s'exprimer par les manifestations classiques de l'anxiété, productives ou déficitaires (34, 93, 29).

- **ANXIETE DE SEPARATION** : bien connue chez les chiens, l'anxiété de séparation est un trouble, apparaissant à la puberté ; elle a longtemps été considérée comme inexistante chez les chats ; cette considération était certainement due au caractère solitaire de cette espèce (29), ainsi qu'à l'idée d'être associable que l'on se fait d'eux (106) ; certains auteurs décrivent, néanmoins, cette affection chez les chats, chez lesquels ils observent des manifestations cliniques similaires à celles décrites chez les chiens (29, 106).

II.3.2. Anxiétés dues à des problèmes territoriaux

Toute modification au sein du territoire est susceptible de le rendre moins familier pour le chat et donc d'entraîner des troubles anxieux (59).

- **ANXIETE DU CHAT EN MILIEU CLOS** : lorsque les chats ont connu un développement en milieu riche en stimuli et qu'ils se retrouvent ensuite en milieu hypostimulant (en milieu confiné, par exemple), un grand nombre d'activités deviennent impossibles (chasser, observer, jouer…) ; les chats sont alors souvent réduits à avoir uniquement un champ d'alimentation, un champ d'élimination et un champ d'isolement. (56) ; l'attitude des propriétaires peut aggraver l'anxiété, dont les manifestations sont mal tolérées ; en effet, il s'agit, entre autres, de séquences d'agression, de marquage urinaire, de courses erratiques dans l'appartement… (29, 56). Ces comportements ne peuvent être attribués à de l'anxiété que parce qu'ils sont exacerbés dans les conditions décrites ci-dessus ; en effet reproduire des séquences d'agression, de marquage et courir n'est pas un comportement anormal chez les chats ; il le devient quand il est exagéré ; il est surtout gênant pour les propriétaires qui le considèrent alors comme anormal.

- **ANXIETE DE « DETERRITORIALISATION »** : la territorialisation nécessite une adaptation continuelle des différents marquages (34) ; l'anxiété de « déterritorialisation » pourrait donc faire suite à toute désorganisation du territoire à laquelle les chats ne sont pas capables de s'adapter ; on observe alors des modifications des comportements de marquage (augmentation du marquage urinaire, des griffades, diminution du marquage facial) ; les causes de perturbations sont nombreuses (34, 56) :
- déménagement, travaux dans l'habitation, changement de mobilier,
- introduction du chat dans un espace trop grand pour qu'il puisse le baliser rapidement,
- arrivée d'êtres vivants : autres animaux, petit(e) ami(e), bébé,…
- nettoyage forcené qui fait disparaître les marques d'identification,

- tendance des propriétaires à organiser le territoire du chat sans tenir compte des exigences comportementales de l'espèce (les chats aiment avoir des lieux de couchage isolés et en hauteur, un lieu d'élimination tranquille, un champ d'alimentation écarté de celui d'élimination, et un lieu de griffades en évidence),

II.3.3. Anxiétés dues à la nature des relations

On peut rencontrer ce type d'anxiété lors de la mise en contact de deux chats ou lorsqu'une incompréhension s'installe entre le chat et ses propriétaires ; cette deuxième situation est aussi susceptible d'aggraver toute forme d'anxiété préexistante.

- **RELATIONS ANXIOGENES INTRASPECIFIQUES : ANXIETE DE COHABITATION** : l'anxiété de cohabitation est souvent décrite lors de l'introduction d'un nouveau chat dans le territoire mais aussi lors de toute perturbation des interactions entre chats cohabitants ; toute nouveauté peut être perçue comme une agression ou un danger et donc s'avérer anxiogène ; il peut s'agir d'un nouvel individu ou du changement d'allure, d'odeur (au retour d'une hospitalisation, d'une fugue, d'une tonte, lors du port du carcan de protection, à la puberté d'un chaton, par exemple) d'un animal d'habitude familier ; inquiets des comportements d'agression présentés par les chats, les propriétaires interviennent souvent en les séparant voire en sanctionnant celui qui semble être l'agresseur ; les nouvelles règles territoriales ne peuvent pas être mises en place ; notons, dans ce trouble, l'intervention néfaste des propriétaires ; avec leur vision anthropomorphique (qui consiste à prendre partie pour la « victime » et à sanctionner l' « agresseur », ainsi qu'à essayer d'imposer une place à chacun), ils interviennent dans des relations agonistiques qui font partie du comportement normal du chat (34).

- **RELATIONS ANXIOGENES INTERSPECIFIQUES** : dans cette catégorie, il est possible d'introduire les relations au cours desquelles la mauvaise connaissance des chats par les propriétaires est à l'origine d'une mauvaise communication avec eux ainsi que de la non satisfaction des besoins éthologiques de ces derniers (56, 59).

II.3.4. Anxiétés dues à des troubles somatiques

Sont regroupées dans cette catégorie les anxiétés ayant les mêmes origines somatiques que celles décrites précédemment chez le chien :
- les états algiques,
- les dysendocrinies et plus particulièrement l'hyperthyroïdie, plus répandue chez le chat que chez le chien.

II.3.5. Anxiété de l'adulte non spécifique

Il s'agit de l'anxiété faisant suite à la généralisation de phobies. Déjà décrite précédemment chez le chien, elle n'est ici citée que pour mémoire.

II.3.6. Anxiétés évoluant vers des états déficitaires

Tout comme chez le chien, l'anxiété peut s'exprimer ou évoluer vers des états dominés par une inhibition. Il est possible de distinguer deux formes cliniques de ces états déficitaires.

- **ANXIETES REACTIONNELLES** : l'étiologie est la même que chez les chiens ; les chats ne réussissent pas à fournir une réponse adaptée à un stress violent ; cliniquement, on observe, dans un premier temps, un stade anxieux avec des manifestations motrices (tremblements et tressautements musculaires) et des troubles neurovégétatifs (hypersécrétion des glandes podales, tachycardie, tachypnée, défécation) ; puis l'état déficitaire semble dominer, signant une réelle dépression : on observe alors principalement des troubles du sommeil, une altération de l'appétit, des altérations du comportement exploratoire, une perte d'initiative, des réactions d'évitement, une fébrilité dans les déplacements et parfois des vocalises (51c, 29).

- **ANXIETE PERMANENTE** : les modalité d'expression sont les mêmes que chez le chien ; cette entité clinique ne sera donc citée que pour mémoire (51c, 29).

II.3.7. Complexification et comorbidités

Nous venons d'évoquer et de décrire les principales causes d'anxiété chez le chat dont le dénominateur commun est l'incapacité pour l'animal de trouver une stratégie adaptative qui lui permette de revenir à un état d'équilibre et d'apaisement. Ces situations sont très fréquentes, particulièrement chez les chats très éloignés de leur milieu de vie naturel ; il ne sera donc pas rare de retrouver plusieurs de ces causes chez un même individu, surtout ceux vivant en appartement ; ces conditions de vie confinées expliquent que nous pouvons souvent observer des signes d'anxiété chez des chats, notamment en clientèle urbaine.

III. APPROCHE THERAPEUTIQUE DE L'ANXIETE

Une fois qu'il a diagnostiqué une anxiété chez un animal, le praticien se trouve face à la nécessité d'améliorer cet état anxieux. Pour cela, il dispose de plusieurs moyens. En effet, la thérapeutique de l'anxiété allie trois axes. A côté des thérapies comportementales indispensables pour agir sur les origines de l'anxiété et la perception de son environnement par l'animal, la chimiothérapie s'avère souvent être une arme utile pour augmenter la rapidité de guérison, faire stopper rapidement des nuisances insupportables pour les propriétaires, mais aussi compléter et aider à la mise en œuvre de la thérapie comportementale ; les psychotropes auront, parfois, pour intérêt majeur de rendre la thérapie possible (113 ,117); n'oublions pas non plus l'aide précieuse procurée par la phéromonothérapie.

III.1. CHIMIOTHERAPIE

Le praticien dispose d'un large choix de molécules qui peuvent être des médicaments vétérinaires ou des spécialités humaines qui ne connaissent pas d'équivalents. Ces différents principes actifs seront décrits ci-après ainsi que le détail de leurs actions. Certains font strictement partie des molécules anxiolytiques et d'autres appartiennent à des classes pharmaceutiques différentes mais s'avèrent tout à fait utiles dans le traitement des états anxieux. Tous seront, par conséquent, énoncés ci-dessous selon les rôles principaux qu'ils jouent et non selon leur appartenance à telle ou telle classe de médicaments.

Tout d'abord, voici un récapitulatif des règles de prescription des psychotropes (4) :
- ne pas choisir un psychotrope en fonction seulement de la maladie diagnostiquée ; s'intéresser à certains symptômes cibles, formuler une hypothèse quant au principal neurotransmetteur impliqué, tenir compte des effets secondaires et de la thérapie comportementale qui va être prescrite ;
- un psychotrope doit être prescrit pendant au minimum 6 semaines ; cela dépend ensuite du trouble observé, de l'âge de l'animal et de la durée d'évolution du trouble comportemental diagnostiqué ;
- il est indispensable d'informer le propriétaire sur les raisons de cette prescription, les effets recherchés, la durée du traitement, le délai d'apparition de l'efficacité, les effets secondaires, l'aggravation possible en début de traitement et les rechutes possibles ;
- certaines associations sont à proscrire formellement et d'autres à éviter ; ces dernières seront développées ci-après ;

- un sevrage est nécessaire pour tous les psychotropes sauf la sélégiline ; pour cela, la posologie doit être réduite de moitié pendant une durée égale au quart de celle du traitement ; notons toutefois que cette règle ne s'appliquera pas aux neuroleptiques pour lesquels l'utilisation de trop faibles doses peut s'avérer dangereuse.

III.1.1. Les benzodiazépines, anxiolytiques de référence

Les benzodiazépines provoquent un changement des réactions émotionnelles face aux perceptions ; elles donnent un certain flegme face aux situations angoissantes ; sous l'emprise des benzodiazépines, il n'est plus possible de réagir rapidement aux stimuli extérieurs. Par leur action sur le système limbique et le cortex frontal, elles agissent comme anxiolytiques et sédatifs-hypnotiques (fixation aux récepteurs R1, prédominant au niveau du cervelet (112)), myorelaxants (fixation aux récepteurs R2, prédominant au niveau de la mœlle épinière et le striatum (112)). Pour cela, elles facilitent la transmission GABA (acide gamma-aminobutyrique) et augmentent donc son activité inhibitrice (80). Notons aussi que les benzodiazépines possèdent une action antagoniste sur les systèmes sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique (89).

Leur mode d'action décrit précédemment (cf I.4.2) permet d'expliquer les différentes propriétés des benzodiazépines :
- effet anxiolytique désinhibiteur : elles diminuent les réponses émotionnelles liées à la peur, aux frustrations, aux situations nouvelles ; les réponses émotionnelles, sur lesquelles les benzodiazépines sont actives, ont pour caractéristique une inhibition des comportements habituellement adaptatifs ; les benzodiazépines permettraient donc à l'animal de retrouver une stratégie adaptative (57, 96) ; cependant il faut se méfier de leur effet sur la diminution de l'agressivité telle qu'il est décrit en pharmacologie ; en effet il s'agit là d'agression par peur et non de comportements structurés faisant l'objet d'autocontrôles ; les benzodiazépines possèdent en effet une fonction désinhibitrice dont il est indispensable de tenir compte afin d'éviter les accidents qui accompagnent leur prescription chez des chiens à tendance agressive ou dont la position hiérarchique est floue ; notons que chez les chiens, elles peuvent augmenter la fréquence du passage à l'acte de morsure lors de situations de confrontation hiérarchique (96) ;
- effet sédatif : à des doses plus élevées que celles requises pour obtenir un effet anxiolytique, les benzodiazépines sont responsables d'une diminution de la vigilance et de l'activité motrice et ont tendance à faire disparaître les réponses acquises par apprentissage ; elles sont aussi à l'origine d'une augmentation du sommeil (57, 96) ;
- autres effets : les benzodiazépines possèdent des effets anticonvulsivant et myorelaxant ; leur action désinhibitrice serait à l'origine de l'amélioration des interactions sociales chez les rats et les chats (57).

Les benzodiazépines possèdent quelques indications dans le traitement de l'anxiété ; elles sont utilisées dans les cas suivants :
- les anxiétés avec insomnies caractérisées par des réveils brutaux en cours de cycle ; il s'agit de patients qui, souffrant d'anxiété permanente, présentent des réveils brutaux avec tremblements et hurlements au cours du sommeil paradoxal (96) ;
- les granulomes de léchage très inflammatoires et ce juste le temps nécessaire à diminuer l'inflammation ; cette indication est la seule accordée aux benzodiazépines par Bourdin (20) ;

- les anxiétés avec crises de panique et phobies post-traumatiques ; en ce qui concerne le syndrome de stress post-traumatique, il semble que leur effet amnésiant soit utile pour éviter une mémorisation excessive à la base de la sensibilisation ; l'alprazolam est alors la molécule de choix (57, Karen Overall citée dans 9a, 81) ;
- le marquage urinaire chez le chat ; cependant leur action est peu durable (57) ;
- les formes d'anxiété où domine l'inhibition, en particulier lors d'anorexie (29).

Les molécules utilisables et leur posologie sont les suivantes :
- lorazepam (Temesta ND) : 5 mg/kg en 2 prises (chez le chien)
- chlorazepate (Tranxène ND) : 1 à 3 mg/kg en 2 prises (chez le chien)
- alprazomam (Xanax ND) : 0,01 à 0,1 mg/kg, maximum 4 mg/jr (chez le chien)
  0,12 à 0,25 mg/kg 2 fois par jour (chez le chat)

Malgré ces indications, les nombreux effets indésirables des benzodiazépines les font, la plupart du temps, exclure des traitements ; elles sont très peu utilisées dans l'Ecole latine alors qu'elles restent une prescription courante chez les anglo-saxons (9a).
Tout d'abord, les caractéristiques amnésiantes des benzodiazépines ne permettent pas de les utiliser en combinaison avec des thérapies comportementales demandant un apprentissage particulier (57, 9a).
De plus, leur administration à long terme est à l'origine d'une dépendance (89).
Notons aussi que certains auteurs évoquent leur potentiel à provoquer des comportements paradoxaux (81) et que la désinhibition observée lors du traitement peut être à l'origine d'agressions prédatrices chez les chats, hiérarchiques, territoriales et par irritation chez les chiens (57) ; ceci contre-indique formellement l'utilisation des benzodiazépines chez des animaux souffrant d'une affection douloureuse chronique, présentant parfois un comportement agressif, ainsi que chez les chiens présentant des symptômes de sociopathie ou dont une position hiérarchique ambiguë permet de craindre des situations de conflit entre le chien et ses propriétaires.

Des agonistes partiels sont à l'étude ; ces derniers ont théoriquement la propriété de séparer les effets anxiolytiques voulus des effets indésirables (sédation, ataxie, troubles mnésiques, dépendance et syndrome de sevrage) ; les résultats sont actuellement décevants car les agonistes partiels fortement agonistes ne diffèrent guère des produits déjà disponibles sur le marché, alors que les agonistes partiels trop faibles n'ont qu'une très légère efficacité sur l'anxiété (118).

III.1.2. Les psychotropes modulateurs du système noradrénergique

Rappelons, dans un premier temps, les troubles observés suite à l'action du système noradrénergique et sur lesquels les molécules décrites ci-dessous vont pouvoir agir :
- des troubles organiques : manifestations périphériques de peur (tachycardie, tachypnée…) ;
- des troubles comportementaux : évitement, hypervigilance, hyperesthésie.

III.1.2.1. Les béta-bloquants

Les β-bloquants sont des analogues structuraux des catécholamines avec lesquelles ils entrent en compétition sur les récepteurs β (cf I.4.1).
Ils sont essentiellement indiqués lors de troubles anxieux caractérisés par une hyperesthésie :
- les phobies simples avant l'installation de phobies complexes (le traitement doit donc être précoce afin d'éviter la généralisation des phobies et l'apparition d'un état anxieux) ;
- les crises d'anxiété paroxystique à manifestation cardio-respiratoire ;
- les anxiétés intermittentes en association avec la pipampérone (décrite dans la classe des neuroleptiques) en cas d'agression (57, 96, 20, 112).

La molécule la plus utilisée est le propranolol (Avlocardyl ND) sous sa forme retard (LP), à la dose de 5 à 10 mg/kg en 2 prises quotidiennes chez le chien et à la dose de 1 à 5 mg/kg en 2 prises quotidiennes chez le chat (20).

Les effets indésirables des β-bloquants sont les suivants (57, 96, 20) :
- le plus classique résulte de l'effet hypotenseur et bradycardisant à l'origine d'une sédation ; celle-ci, normalement transitoire, doit conduire à diminuer la dose dans le cas où elle persiste au-delà du septième jour de traitement ;
- leur effet dopant doit conduire à proscrire la prescription des β-bloquants chez les chiens de sport pendant les périodes de compétition ;
- les contre-indications majeures sont les suivantes : insuffisance cardiaque, blocs atrio-ventriculaires, affections vasculaires périphériques, broncho-pneumopathies obstructives, hypothyroïdie ;
- enfin, leur utilisation doit être évitée ou pratiquée sous surveillance stricte chez les insuffisants hépatiques ou rénaux et les femelles gestantes.

III.1.2.2. Les alpha 2-agonistes

Principalement connus pour leurs propriétés analgésiques, les α2-agonistes sont à l'origine de la stimulation des récepteurs α2 présynaptiques et, par conséquent, de la diminution de la libération de la noradrénaline dans la fente synaptique (cf I.4.1).

Les effets des α2-agonistes sont les suivants (96, 57, 112):
- effets périphériques : cardiovasculaires (hypotension, bradycardie) ; respiratoires (diminution de la ventilation, bronchodilatation) ; urinaires (effet diurétique) ; digestifs (sécheresse buccale, baisse de la motricité intestinale) ; endocriniens (inhibition de la libération d'ACTH et donc de cortisol, stimulation de la libération de GH) ;
- effets sur le SNC : action sédative (déclenchement des stades 1 et 2 du sommeil profond), action anxiolytique (diminution de la transmission synaptique de noradrénaline, diminue donc la tachycardie, la mydriase, la sudation et les tremblements) ; action négative sur le système dopaminergique (diminution de l'anticipation comportementale) ; action analgésique ;
- effet supposé : action sur la mémoire.

Les indications des α2-agonistes sont les suivantes :
- elles recoupent celles des β-bloquants dans les anxiétés paroxystiques et intermittentes avec cependant une action supérieure lors de troubles digestifs (côlon irritable) (96, 20, 57) ;

- ils sont aussi beaucoup plus intéressants que les β-bloquants lors de dermatite de léchage débutante (léchage conduisant à un apaisement et à un signal d'arrêt) ; cette indication est d'ailleurs la plus intéressante (96, 20, 57) ;
- ils sont aussi utiles lors de phobies en début d'évolution avec hypervigilance et s'avèrent plus efficaces que le propranolol en permettant de diminuer l'impulsivité (57) ;
- enfin, n'oublions pas leur action bénéfique lors de troubles du sommeil liés à l'anxiété.

La molécule principalement utilisée est la clonidine (Catapressan) à la posologie de 0,015 mg/kg en 2 prises par jour (20).

Leurs effets indésirables (hypotension, faiblesse, sédation) entraînent leur contre-indication lors d'insuffisance cardiaque (57, 96, 20).

III.1.3. Les psychotropes modulateurs du système dopaminergique

Rappelons que la fonction dopaminergique contrôle le phénomène d'anticipation et les comportements d'agression, ainsi que les manifestations périphériques de la peur à expression digestive. Nous allons ici décrire les molécules utilisées dans le but de relancer la fonction dopaminergique déficitaire lors d'inhibition comportementale ou dans celui de régulariser la fonction dopaminergique lorsque le comportement moteur est hypertrophié, le comportement exploratoire incoordonné, ou lors de peur majorée par l'anticipation (20).

III.1.3.1. Les neuroleptiques

La classe des neuroleptiques est constituée de plusieurs familles chimiques dont les effets thérapeutiques diffèrent les uns des autres même si des éléments structuraux communs leur procurent certains effets neurobiochimiques communs.

Parmi les propriétés des neuroleptiques, il y a (112) :
- le blocage des récepteurs dopaminergiques : notons qu'il existe différents types de récepteurs dopaminergiques ainsi que des variations d'affinité des neuroleptiques pour ces derniers ; leur blocage est responsable, pour l'essentiel, des effets thérapeutiques observés, de troubles extrapyramidaux (perturbations locomotrices, dérégulation du tonus musculaire), de troubles endocriniens et de l'effet antiémétique des neuroleptiques ;
- la stimulation de certains récepteurs dopaminergiques lors d'administration à faible dose : cette caractéristique permet un classement des neuroleptiques suite à l'étude de leur effet sur l'augmentation de motricité induite par l'apomorphine, drogue capable de stimuler les structures dopaminergiques ; les neuroleptiques antiproductifs sont antagonistes de l'apomorphine à une posologie donnée et cet effet augmente avec la dose ; les neuroleptiques antidéficitaires, quant à eux, potentialisent l'apomorphine à faible dose puis présentent des effets antagonistes de l'agitation quand ils sont administrés à plus forte dose ;
- une action sur les autres systèmes de neurotransmission : blocage des récepteurs de l'histamine à l'origine d'effets sédatifs, blocage des récepteurs α-adrénergiques postsynaptiques à l'origine d'effets sédatifs et d'une indifférence psychomotrice très marquée (cette propriété définit la troisième classe de neuroleptiques, les neuroleptiques sédatifs), blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques responsables d'un état confusionnel et

parfois d'effets anti-cholinergiques périphériques importants (sécheresse buccale, sécheresse oculaire, constipation, dysurie, anurie) qui doivent conduire à diminuer la posologie, blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT2, effet indispensable pour diminuer la tendance à produire des séquences d'agression hiérarchique chez les chiens.

Parallèlement aux quelques effets secondaires mentionnés ci-dessus (état confusionnel, somnolence, propriétés anticholinergiques, troubles endocriniens), les neuroleptiques peuvent aussi être à l'origine de la diminution du seuil épileptogène, de dyskinésies et d'un syndrome de type parkinsonien à long terme ; leur utilisation présente aussi un risque, certes rare, de survenue du syndrome malin des neuroleptiques (état de choc, hyperthermie, arrêt du transit intestinal, débâcle diarrhéique, alcalose).

Rappelons aussi qu'il est indispensable d'être très prudent avec les neuroleptiques qui, malgré leur appartenance à telle ou telle classe, sont tous susceptibles d'être à l'origine d'une excitation paradoxale; de plus, d'un individu à l'autre, il peut exister de grandes variations d'action des neuroleptiques (une même dose peut produire des effets différents chez deux individus différents).

Nous allons maintenant décrire chaque classe de neuroleptiques, leurs posologies, intérêts, indications dans les troubles du comportement d'origine anxieuse.

Neuroleptiques sédatifs :
Ces neuroleptiques, qui sont tous des phénothiazines, possèdent une activité de blocage très marquée des récepteurs α-adrénergiques et histaminiques induisant un état d'indifférence sensorielle et motrice aux doses faibles et moyennes et un état proche du sommeil aux doses élevées.

Les indications de ces molécules sont donc les suivantes (20, 96) :
- les états phobiques ou anxieux accompagnés d'hyperesthésie ; il est alors possible de prescrire le lévomépromazine (Nozinan ND) à la posologie journalière de 30 à 50 mg/m2 lors d'hyperesthésie très marquée ou de 10 à 25 mg/m2 lors d'hyperesthésie encore acceptable, cette dose permettant de mettre directement en place une thérapie comportementale ; notons cependant que cette indication est mineure, d'autres traitements (β-bloquants) étant préférables dans ces cas-là ;
- les attaques de panique ponctuelles lors d'immersion dans un environnement inhabituel ou stressant pour l'animal, les neuroleptiques sédatifs permettant alors la mise en place d'une camisole chimique ; ces situations sont souvent liées au transport ; le lévomépromazine sera alors utilisé dans le but de diminuer la vigilance de l'animal avant son immersion dans le milieu stressant et d'induire un état d'indifférence vis-à-vis de cet environnement ; la veille du transport, il sera administré à la dose de 50 mg/m2 répartis sur deux prises puis en une seule prise 90 minutes minimum avant le départ ; citons aussi l'utilisation de l'acépromazine avant un transport ou lors d'une prémédication anesthésique (77).

Neuroleptiques antiproductifs :
Le choix de la molécule est dicté par la dominante des troubles productifs :
- des phénothiazines sont prescrites lors de troubles à dominante noradrénergique (hyperesthésie, tachycardie, tachypnée, insomnie, réveils en sursaut ; il s'agit de la chlorpromazine (Largatil ND ; 50 mg/m2), de la thioridazine (Melleril ND ; 30 mg/m2), ou de la proppériciazine (Neuleptil ND ; 200 mg/m2) ; lorsque des comportements d'agression par

peur sont associés au tableau clinique, la fluphénazine (Moditen ND ; 50 mg/m2) est indiquée (96) ;
- les butyrophénones sont efficaces lors de troubles productifs à dominante dopaminergique (agressions par peur, anticipation, comportements exploratoires hypertrophiés, agitation psychomotrice, diminution de la durée du sommeil, manifestations phériphériques de la peur impliquant la dopamine comme les vomissements, la diarrhée, le ptyalisme) ; nous retrouvons donc, parmi les indications, l'anxiété de séparation avec une activité motrice hypertrophiée et incoordonnée, des destructions, des selles diarrhéiques (dans ce cas, il faudra associer le neuroleptique à la clomipramine) (18), et l'anxiété intermittente dominée par des comportements d'agression ; les molécules utilisées sont l'halopéridol (Haldol ND ; 20 mg/m2) et, surtout, la pipampérone (Dipipéron ND ; 60 mg/m2) ; dans le cas des sociopathies, l'utilisation d'une molécule proche des butyrophénones est intéressante ; il s'agit de la rispéridone (Risperdal ND ; 1 mg/m2 en une seule prise) (20, 96).

L'ensemble de ces neuroleptiques anti-productifs sont, tout d'abord, prescrits à la dose maximale calculée puis la posologie est réajustée au bout de 5 à 7 jours ; les doses indiquées précédemment sont celles identifiées comme les plus efficaces dans l'ouvrage de Pageat.
Notons aussi que ces molécules procurent rapidement un confort apprécié par les propriétaires mais ont pour inconvénient une diminution de la motivation à participer à la thérapie de la part du chien mais aussi du propriétaire qui se satisfait de leur effet positif (96).

Neuroleptiques antidéficitaires :
Ils possèdent la particularité de présenter des effets thérapeutiques quasi opposés selon la dose à laquelle ils sont prescrits : un effet anti-déficitaire à faible dose et un effet anti-productif à dose forte ; notons que certains, comme le pimozide (Orap ND, Opiran ND) ne pourront être utilisés qu'à la dose anti-déficitaire, leur dose anti-productive étant trop élevée et responsable de trop d'effets indésirables ; les autres sont essentiellement des benzamides substitués.

Leurs indications sont donc de deux types (20, 96) :
- les troubles déficitaires à dominante dopaminergique : il s'agit d'états dans lesquels le comportement exploratoire et les capacités cognitives sont peu développés, le comportement alimentaire inhibé (syndrome de privation stades 2 et 3, dépression de détachement précoce…) ; les neuroleptiques anti-déficitaires vont alors permettre de réamorcer le déclenchement de ces comportements ; il est alors possible d'utiliser le sulpuride (Dogmatil ND ; 100mg/m2 en 2 prises), l'amisulpuride (Solian ND ; 75 mg/m2 en 2 prises), le sutopride (Banétil ND ; 200 mg/m2 en 2 prises) et le pimozide (Orap ND, Opiran ND ; 4 mg/m2 en 1 prise le soir) ;
- les troubles productifs dominés par des comportements d'agression instrumentalisés ou par des manifestations émotionnelles associant agressions par peur ou par irritation et des troubles digestifs (colon irritable) ; il est possible d'utiliser le tiapride (Tiapridal ND ; 600 mg/m2 en 2 prises), le sultopride (Barnétil ND ; 1 g/m2 en 2 prises), l'un comme l'autre pouvant être associés à la pipampérone lors d'agressions instrumentalisées ou non (sociopathie, états algiques chroniques s'accompagnant d'agression par irritation), et, enfin, le sulpuride (Dogmatil ND ; 500 mg/m2) dans les anxiétés où dominent les troubles digestifs et les agressions.

Notons que les benzamides substitués ont pour principal inconvénient de pouvoir déclencher des états d'agitation avec hypervigilance, soit au début de l'administration du traitement, soit au bout de trois ou quatre mois ; dans le premier cas, il suffit bien souvent d'augmenter la dose mais, dans le second cas, il peut s'agir d'un phénomène de sensibilisation des récepteurs

dopaminergiques difficile à résoudre ; ces troubles sont principalement observés chez des animaux âgés et doivent inciter le prescripteur à une grande prudence lors de la prescription de ces molécules pendant des durées supérieures à trois mois chez des animaux de plus de 10 ans (96).

III.1.3.2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B)

Les IMAO B appartiennent à la famille des antidépresseurs et sont représentés par la sélégiline. Ils sont à l'origine de l'inhibition des enzymes responsables du catabolisme de la dopamine et, par conséquent, de l'augmentation de la concentration en dopamine dans la fente synaptique. La sélégiline permet, en fait, une modulation de l'humeur, la reprise des activités motrices volontaires et contrôlées ainsi que la récupération des autocontrôles et des facultés d'apprentissage ; elle a aussi une action de régularisation du sommeil (20).

La prise quotidienne unique, l'absence d'effets secondaires connus et de désinhibition fait de la sélégiline la molécule de première intention dans beaucoup d'affections comportementales ; seules quelques interactions sont défavorables : l'association avec les céphalosporines ou les aminosides serait à l'origine de vomissements (9a) ; il est possible d'utiliser la sélégiline dans les multiples cas suivants (20) :
- syndrome de privation stade 2 et, surtout, stade 3 ;
- les troubles anxieux avec stéréotypies ; elle permet alors la restitution du signal d'arrêt ; rappelons, ici, la suspicion d'une hyporéactivité dopaminergique lors de dermatite de léchage évoluée ; parallèlement, la diminution du comportement exploratoire et l'ensemble des altérations de la motricité volontaire disparaissent (96) ;
- l'anxiété permanente et troubles du comportement évoluant vers la dépression (anxiété du chat en milieu clos, cohabitation entre chats, dépression d'involution, détachement précoce chez le chiot…) ; la sélégiline est alors anti-productive des réactions émotionnelles gênantes et anti-déficitaire ;
- les déficits cognitifs de l'animal âgé (dépression d'involution, dysthymies du chien âgé) vis-à-vis desquels les propriétés noo-analeptiques de la sélégiline ont un réel intérêt ;
- l'anxiété de séparation, pour son action bénéfique sur l'agitation, l'hypervigilance, l'anticipation, le colon irritable et ses propriétés anxiolytique et noo-analeptique (18) ;
- syndrome HSHA peu évolué ; la sélégiline permet, dans ce cas, de restructurer les comportements grâce à ses propriétés noo-analeptiques, stimulant ainsi les mécanismes cognitifs et facilitant les apprentissages.

L'utilisation de la sélégiline (Selgian ND) s'effectue à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg chez le chien (96) et de 1 mg/kg chez le chat (29) en une prise quotidienne le matin (sans AMM chez le chat).

La sélégiline est une molécule qui s'utilise seule et un temps d'attente de 15 jours à 3 semaines est à respecter entre son utilisation et celle d'un ISRS. Il vaut mieux aussi éviter de l'utiliser avec l'amitraz ; en effet l'amitraz agit par inhibition de la MAO, ce qui pourrait être à l'origine d'une incoordination motrice rapide (communication personnelle).

III.1.4. Les inhibiteurs de recaptage des monoamines

III.1.4.1. Les inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine (ISRS)

L'administration des ISRS entraîne une inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine et, par conséquent, une augmentation de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique ; parallèlement, il existe aussi une baisse rapide du taux de synthèse et de renouvellement de celle-ci ; lorsque le traitement est prolongé plusieurs jours, on observe une régulation des récepteurs 5HT-1 postsynaptiques (42a), qui semble résulter de l'augmentation de la concentration synaptique de sérotonine ; ces actions sont à l'origine du phénomène de « down-regulation » observé lors de traitements utilisant les antidépresseurs : on note généralement l'apparition d'une instabilité émotionnelle accompagnant la reprise d'activité durant les quinze à vingt premiers jours puis, dans un deuxième temps, les réponses émotionnelles se stabilisent ; il est par conséquent indispensable de garder à l'esprit la période d'environ 15 jours nécessaire à la « down-regulation » (112) pendant laquelle on peut parfois avoir une aggravation spectaculaire de l'anxiété apparente.

Les ISRS, comme les autres antidépresseurs, permettent de diminuer les productions comportementales anxieuses ; ils sont aussi particulièrement intéressants pour diminuer l'impulsivité, réguler le sommeil, récupérer les habiletés sociales. Ainsi, ils sont indiqués dans les troubles suivants (20) :
- les anxiétés permanentes de stade 2 avec activités substitutives; les ISRS sont, en effet, intéressants pour traiter les troubles anxieux d'évolution modérée au cours desquels l'animal conserve le contrôle de l'arrêt d'exécution de l'activité de substitution ; cependant, l'amélioration n'apparaît qu'au bout de 15 à 27 jours de traitement et fait parfois suite à une période d'aggravation des troubles ; lorsque l'animal a perdu tout contrôle sur l'exécution de la séquence (stéréotypie), rappelons que seule la sélégiline permet la récupération du signal d'arrêt ; notons que l'effet anorexigène de la fluoxétine (ISRS) peut rendre cette molécule utile en cas de boulimie ;
- le syndrome de privation ;
- les agressions (anxiété intermittente, sociopathies, dyssocialisation primaire, anxiété de cohabitation pour le chat actif, anxiété du chat en milieu clos, agressions prédatrices et par irritation…) ; on utilise aussi les effets stimulants du contrôle moteur et du contrôle social des ISRS ;
- le syndrome HSHA évolué ; les ISRS permettent de restructurer les séquences comportementales, diminuent les productions motrices exagérées, diminuent l'impulsivité, régulent le sommeil et la prise alimentaire.

Chaque praticien utilisera tel ou tel ISRS en fonction de son expérience. Notons, toutefois, que les effets secondaires ne sont pas toujours les mêmes : l'effet anorexigène est beaucoup moins marqué avec la fluvoxamine (Floxifral ND ; 1 à 2 mg/kg matin et soir chez le chat ; 1 à 5 mg/kg matin et soir chez le chien) qu'avec la fluoxétine (Prozac ND ; 0,5 à 1 mg/kg en une prise le matin chez le chat ; 1 à 3 mg/kg en une prise le matin chez le chien), alors que l'effet sédatif peut être, au contraire, moins bien toléré avec la fluvoxamine (9a) ; la posologie doit être adaptée en fonction de la symptomatologie ; ainsi il faudra utiliser de hautes doses si l'on désire obtenir des effets très anti-productifs.

Notons qu'il ne faut pas utiliser les ISRS avec les IMAO et un temps d'attente doit être respecté entre l'utilisation de ces deux molécules. Il faut aussi diminuer la dose de fluoxétine de moitié en cas d'insuffisance hépatique, en raison d'un ralentissement du métabolisme de cette molécule. Pour finir le métabolisme de la fluvoxamine peut être inhibé par le kétoconazole (communication personnelle).

III.1.4.2. La clomipramine

Clomipramine, imipramine et amitriptyline associent une activité inhibitrice de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; cette deuxième action s'exerce sur les récepteurs α2. La clomipramine aura donc un intérêt à la fois lors d'hypersensibilité sérotoninergique (troubles du sommeil, infantilisme, impulsivité, brutalité, hyperattachement, activité de substitution) et lors d'hypersensibilité noradrénergique (hypervigilance, tremblements, mydriase, sudation, tachypnée, tachycardie). La clomipramine possède aussi une activité anti-cholinergique.

Ces propriétés confèrent à la clomipramine des effets divers :
- un effet thymoanaleptique (redresse l'humeur, stimule les postures du plaisir, augmente les signes d'intérêt, lève l'hyperattachement),
- un effet sédatif (régule les cycles de sommeil),
- un effet noo-analeptique (améliore les performances cognitives, récupère les habiletés sociales, facilite les apprentissages),
- un effet anti-cholinergique (contrôle les mictions).

Ainsi la clomipramine est une molécule particulièrement intéressante dans les situations suivantes (20, 96, 104, 113, 18) :
- les états d'anxiété permanente de stade 2 ; la clomipramine est particulièrement utile lors de mictions émotionnelles en raison de son action anti-cholinergique ; elle peut donc présenter un intérêt chez les animaux en dépression d'involution surtout si celle-ci s'accompagne de malpropreté ;
- l'anxiété liée au territoire avec marquage urinaire chez le chat ;
- l'anxiété de séparation ; la clomipramine, active sur les états d' « hyperattachement », permet, de plus, la régularisation des troubles mictionnels qui accompagnent bon nombre des anxiétés de séparation.

La clomipramine (Clomicalm ND) est utilisé à la posologie de 0,25 à 0,5 mg/kg en 2 prises quotidiennes chez le chat et à la dose de 1 à 4 mg/kg en 2 prises quotidiennes chez le chien (20, 96).

Grâce à ses multiples effets, la clomipramine est une molécule extrêmement régulatrice du comportement et présente un intérêt dans de nombreux cas de troubles du comportement ; cependant, cette molécule n'est pas dénuée d'effets secondaires à l'origine de plusieurs contre-indications (99, 78, 104):
- la clomipramine ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisances cardiaque, rénale et hépatique ;
- elle possède aussi un effet anorexigène ;
- et, pour finir, elle diminue le seuil épileptogène et ne devra donc pas être utilisée chez les patients épileptiques.

Notons que l'association de deux ISRS est à éviter ; il ne faut pas non plus l'utiliser conjointement aux IMAO et un temps d'attente doit être respecté entre l'utilisation de ces deux molécules, sous peine de voir apparaître un syndrome sérotoninergique ; l'association avec la carbamzépine est aussi contre-indiquée sous peine de voir une diminution du taux plasmatique de la clomipramine (communication personnelle).

III.1.4.3. La miansérine

La miansérine est un inhibiteur de recapture de la noradrénaline ; elle possède aussi une activité α2-bloquante et est antagoniste des récepteurs 5HT2A et 5HT2C postsynaptiques. Ces caractéristiques lui confèrent les propriétés suivantes (20, 57, 89) :
- elle stimule la vigilance, facilite le comportement exploratoire ;
- elle est régulatrice du sommeil par inhibition du sommeil paradoxal ;
- elle stimule la reprise de l'appétit.

Ces propriétés en font une molécule de choix dans le traitement des états d'inhibition très marqués, proches de la dépression ; il est alors évident qu'elle trouvera ses indications majeures dans les dépressions du jeune âge mais aussi les dépressions réactionnelles de l'adulte (57).

La miansérine (Athymil ND) est utilisée à la posologie de 1 mg/kg en une prise quotidienne chez le chat et à la dose de 1 à 2,5 mg/kg matin et soir chez le chien (57).

Son principal inconvénient est son activité fortement désinhibitrice à l'origine du passage à l'acte de morsure ; la miansérine est donc strictement contre-indiquée chez les animaux qui présentent le moindre signe d'agressivité ou le moindre risque de produire un acte d'agression. Notons aussi que la miansérine présente un effet rebond lors de l'arrêt du traitement et nécessite donc un sevrage très long. Le deuxième effet secondaire est la diminution du seuil épileptogène.

III.1.4.4. La buspirone

La buspirone est un anxiolytique d'efficacité comparable à celle des benzodiazépines mais sans effet sédatif, myorelaxant ni anticonvulsivant ; cette molécule possède une action complexe sur les systèmes sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique ; on lui connaît un effet inhibiteur de recapture de la sérotonine (agoniste 5HT1A) (112, 89) et un effet antagoniste des récepteurs D2 (38, 42a, 89).

L'utilisation de la buspirone (Buspar ND ; 0,5 à 1 mg/kg toutes les 8 à 12 heures) se fera lors d'anxiété de tous types, à l'exclusion des cas où il existe un risque de conduites agressives ; la buspirone est ainsi indiquée dans les anxiétés permanentes et les réactions post-traumatiques (29).

Les principaux effets indésirables connus chez l'homme sont les vertiges, les nausées, les maux de tête et l'insomnie (108).

III.1.4.5. La sélégiline

Rappelons simplement l'effet dopaminergique de la sélégiline, ce qui en fait une molécule intéressante dans les anxiétés permanentes évoluées (stade 3) ainsi que dans les troubles du comportement nécessitant un traitement par une molécule aux propriétés noo-analeptiques marquées.

III.1.5. Les thymorégulateurs anticonvulsivants : exemple de la carbamazépine

La carbamazépine agit de plusieurs façons sur le système nerveux central (96, 112) :
- elle possède, tout d'abord, une activité α2-agoniste (en renforçant la capture des catécholamines) ;
- sa propriété α2-agoniste la rend émétique chez le chat et en contre-indique donc l'utilisation dans cette espèce ;
- de plus, cette molécule interagit avec les récepteurs des benzodiazépines dont les propriétés anticonvulsivantes sont liées à leur action sur les récepteurs du GABA ; la carbamazépine semble aussi capable d'inhiber les processus de « Kindling » (phénomène d'embrasement par extension de proche en proche de l'ensemble du système limbique, servant de modèle expérimental pour l'étude de l'épilepsie et des crises maniaques) chez l'animal de laboratoire ;
- de plus, elle facilite la capture du tryptophane, précurseur de la sérotonine, et augmente l'activité dopaminergique ;
- pour finir, elle possède un effet anticholinergique.

La carbamazépine est principalement utilisée dans le but de diminuer les comportements d'agression, de réduire les séquences agressives basées sur l'impulsivité (en permettant la récupération du grognement et donc en diminuant l'instrumentalisation de l'agression) ; son effet anticonvulsivant et le fait qu'elle augmente l'action de l'ADH (hormone anti-diurétique) sont aussi des propriétés de la carbamazépine qui peuvent être exploitées.

Ainsi, la carbamazépine trouve les indications suivantes dans le traitement des états anxieux ou des troubles du comportement pouvant conduire à l'anxiété (20, 96):
- les agressions par peur ou irritation lors d'anxiété intermittente ;
- le syndrome d'agressivité réactionnelle des états algiques ;
- les potomanies d'origine anxieuse, au traitement desquelles elle peut s'avérer un support efficace ;

La carbamazépine (Tégrétol ND) est utilisée à la dose de 20 à 40 mg/kg de la forme LP en deux prises par jour et uniquement chez le chien (96).

Ses effets secondaires (hépatotoxicité et effets anti-cholinergiques) la rendent contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques, les animaux présentant des troubles cardiaques, de la constipation, de la dysurie ; son utilisation devra donc se faire avec précautions chez l'animal âgé (20).

Notons aussi que la carbamazépine ne doit pas être associée avec les IMAO (les IMAO inhibent une enzyme de dégradation de la carbamazépine pouvant être responsable d'un surdosage). Son effet inducteur enzymatique hépatique contre-indique son utilisation en association avec la clomipramine, les corticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les macrolides (risque de surdosage suite à l'inhibition du catabolisme de la carbamazépine) et les tétracyclines (communication personnelle).

III.1.6. Les morpholines : exemple de la trioxazine

Au début, la trioxazine (Relazine ND) était utilisée chez l'homme lorsqu'on recherchait un effet anxiolytique sans effet sédatif, myorelaxant ou hypnogène. Chez l'animal, elle possède les mêmes propriétés et permet aussi de diminuer les conduites somesthésiques accompagnant les troubles anxieux ; on observe cet effet anxiolytique en quelques jours. Les propriétés désinhibitrices, quant à elles, peuvent s'observer avant et sont objectivées par la reprise du comportement alimentaire et du comportement exploratoire (20, 57, 96).

Ses indications sont les suivantes (96, 20, 57) :

- les phobies simples ou complexes, grâce à son action suppressive des réactions d'évitement, sans effet ni sédatif, ni mnémolytique ni de diminution de vigilance ;
- l'anxiété permanente avec léchage ;
- l'anxiété de séparation, surtout avec vocalisations, en association avec la clomipramine.

Sa seule contre-indication est due à son pouvoir fortement désinhibiteur : il ne faut jamais utiliser la trioxazine chez un animal susceptible de présenter des conduites agressives.

III.1.7. Nouvelles perspectives

Des essais sur des agonistes partiels se fixant aux récepteurs aux benzodiazépines sont en cours, dans l'espoir d'obtenir un effet anxiolytique associé à moins de sédation et moins de potentiel de dépendance et de syndrome de sevrage (112, 118).

Les antagonistes de la CCK (cholécystokinine) font également l'objet d'essais cliniques dans les troubles anxieux et particulièrement le trouble panique chez l'homme (112, 1, 89).

Sont aussi évoqués les possibles effets anxiolytiques des antagonistes du CRF (« corticotropin-releasing factor »). Plusieurs ont été testés dans cette indication anxiolytique, mais ils ne sont qu'au tout début de leur évaluation (112).

Les stéroïdes neuroactifs, molécules possédant une structure chimique analogue à celle des stéroïdes, interagissent avec le complexe du récepteur GABA-benzodiazépine ; certains de ces produits étant naturels, l'espoir existe que des analogues puissent posséder un effet anxiolytique plus « naturel » que celui des benzodiazépines ; toutefois, ils n'en sont qu'aux premiers stades de développement (112, 89).

III.2. PHEROMONOTHERAPIE

Les résultats cliniques obtenus suite à l'utilisation des phéromones ainsi que leur statut particulier (ce ne sont pas des médicaments au sens strict) incitent à ne pas hésiter à nous en servir dans le traitement des troubles du comportement, même s'il n'existe aucune preuve scientifique de leurs effets. Leurs actions, décrites ci-dessous, nous éclairent sur leur intérêt potentiel dans le traitement de l'anxiété.

Les phéromones ont initialement été décrites comme « des substances sécrétées dans le milieu extérieur par un individu ; reçues par un second individu de la même espèce, elles provoquent une réaction spécifique » (69). Elles ne semblent donc avoir un sens que pour les individus de l'espèce concernée. Produites par différentes parties du corps (région anale, glandes supracaudales, jugales, périorales, podales, urines et fèces, salive, glandes du sillon intermammaire), on a longtemps pensé qu'elles étaient perçues par l'organe voméro-nasal (flehmen) ; cependant, des études récentes tendent à montrer qu'elles sont aussi perçues par l'intermédiaire des voies olfactives habituelles (109) ; conduites au cerveau, elles sont à l'origine de réponses neuro-endocriniennes et de la modification de l'état émotionnel de l'animal. Cependant, il reste encore beaucoup à apprendre sur les liens qui unissent les phéromones, les fonctions neuroendocriniennes et le contrôle du comportement (109).

Le principe de fonctionnement des analogues structuraux des phéromones dans la thérapeutique de l'anxiété consiste à détourner l'action biologique de la phéromone au profit du but recherché : familiariser l'animal à son environnement, apaiser les réactions de peur, faciliter la socialisation. Ainsi, seront utilisées des phéromones de familiarisation et des phéromones d'apaisement.

III.2.1. Les phéromones de familiarisation

Chez les chats, plusieurs fractions des phéromones déposées lors du marquage facial ont été identifiées ; trois d'entre elles se sont vu attribuer une fonction précise (10a) :
- la fraction F2 est déposée lors d'excitation sexuelle ;
- la fraction F3 est déposée sur différents éléments constituant le territoire du chat et aurait un rôle de reconnaissance du territoire ; elle est synthétisée et commercialisée sous le nom de Feliway, disponible sous forme de spray ou de diffuseur ;
- la fraction F4 est déposée lors du comportement d'allomarquage, au cours duquel le chat frotte sa tête sur les êtres qui lui sont familiers, humains ou animaux ; elle est synthétisée et commercialisée sous le nom de Felifriend, en spray.

Le Feliway diminuerait l'apparition de réponses de peur, favoriserait la prise alimentaire et l'exploration, inhiberait le marquage urinaire et le marquage par griffades ; il permettrait aussi de diminuer les manifestations d' « hyperattachement » et les manifestations comportementales productives de l'anxiété (10a, 55).

Par conséquent, le Feliway aura les indications suivantes :
- la malpropreté consécutive au marquage urinaire ;

- l'anxiété de « déterritorialisation » induite par les modifications environnementales de toutes sortes ; le Feliway sera alors utile pour aider le chat à restructurer son territoire et à prévenir l'apparition du marquage réactionnel ;
- les troubles de la cohabitation, seul ou en association avec le Felifriend ;
- tous troubles anxieux ou dépressifs, dès qu'est observée une diminution des marquages faciaux ou une désorganisation du territoire ; le Feliway permet aussi de prévenir certaines manifestations de l'anxiété (réactions organiques liées à la peur, agressions…) ;
- la prévention des troubles anxieux dans différentes situations dont les perturbations de l'environnement : transports, hospitalisation, déménagements, introduction d'un nouvel animal, adoption…

Le Felifriend stimulerait les relations sociales et inhiberait les conduites agressives. Il diminuerait les réactions de peur face à un nouvel individu perçu comme étranger (10a).

Ses indications sont donc les suivantes :
- les troubles de la cohabitation ;
- les phobies sociales ;
- l'acceptation d'un nouveau venu ;
- la prévention des manifestations de peur lors la manipulation du chat en consultation ou en hospitalisation.

L'un comme l'autre peuvent être utilisés seul ou en association avec tout autre médicament ; ils peuvent aussi être utilisés ensemble ; cependant ils devront toujours être associés à une thérapie comportementale adaptée.

III.2.2. Les phéromones d'apaisement ou apaisines

Les apaisines seraient des phéromones impliquées dans la relation mère-jeune ; sécrétées par la mère, elles induiraient des variations de l'état émotionnel et réactionnel du petit ; elles auraient pour fonctions de conforter le lien d' « attachement », d'apaiser les réactions de peur du jeune qui découvre son environnement et de faciliter la socialisation (10a).

Les phéromones d'apaisement auraient pour propriété de diminuer les manifestations organiques et comportementales (agitation, vocalisations, destructions) liées à la séparation d'avec les figures d' « attachement » ; elles permettraient aussi de diminuer les manifestations de peur et d'anxiété dans toutes les situations de stress.

Elles sont synthétisées et commercialisées sous les formes suivantes :
- la Dog Apaising Pheromon (DAP ND) pour le chien, en diffuseur et en collier,
- l'Equin Apaising Pheromon (Pherocalm ND) pour le cheval,
- la Pig Apaising Pheromon (Suilence ND) pour le porc.

La DAP possède les indications suivantes (10a, 9b) :
- l'anxiété de séparation ; la DAP possède, dans ce cas, une efficacité similaire à celle de la clomipramine sauf en ce qui concerne les souillures (certainement en raison des propriétés anticholinergiques du psychotrope en question) (51d) ;
- les troubles anxieux liés aux troubles de l' « attachement » (« hyperattachement » secondaire, « chien de remplacement »…) ;

- le mal des transports ; la DAP possède alors un effet apaisant et limite les réactions de peur ;
- l'introduction d'un chiot ou d'un chien adulte chez ses nouveaux propriétaires ; la DAP permet alors de lutter contre la peur et la détresse de l'animal liées au nouvel environnement et à la séparation ;
- tout trouble anxieux ou dépressif ; le collier, pouvant être utilisé à l'extérieur, trouve, par exemple, un réel intérêt lors de syndrome de privation ; la DAP possède aussi une indication après la mise bas lors d'inquiétude de la mère ;
- en prévention de l'anxiété lors d'hospitalisation ;
- les sociopathies ; l'apaisement du chien diminue le risque de conflit.

La DAP peut être utilisée seule ou en association avec un psychotrope ; cependant, sa prescription ne dispense en aucun cas de proposer une thérapie comportementale associée

III.3. THERAPIES COMPORTEMENTALES

Selon l'idée que l'anxiété est une maladie aux multiples composantes (environnementale, sociale, somatique) et que l'on ne soigne pas seulement les conséquences de l'anxiété mais un individu qui souffre d'anxiété au sein d'un système, il est indispensable d'élaborer une thérapie comportementale adaptée.

III.3.1. Principes généraux de prescription d'une thérapie comportementale

Pour prescrire la thérapie comportementale la mieux adaptée, il est nécessaire de prendre en considération les points ci-après ; respecter l'ensemble de ces principes a pour but de limiter les résistances, affichées clairement ou cachées (18) et, par conséquent, les échecs de la thérapie :

- les différents niveaux de diagnostic :
  *le diagnostic nosographique (entité clinique),
  *le diagnostic d'état (animal anxieux, dépressif,…),
  *le diagnostic écosystémique (cadre familial, environnemental) ; notons ici que le comportement du propriétaire joue un rôle primordial dans la genèse et l'entretien d'une anxiété : sans le savoir, il peut renforcer positivement un comportement de peur, ou encore favoriser le processus d'anticipation d'une situation anxiogène par l'intermédiaire des signes d'appréhension qu'il émet involontairement (117) ;

- la volonté de changement de la part des propriétaires : il faut amener les propriétaires à l'idée du changement (communication personnelle);

- la simplicité et la faisabilité de la thérapie : il ne faut pas prescrire une thérapie qui dépasse les capacités du chien ou des propriétaires (communication personnelle) ;

- l'objectif thérapeutique qu'il faut fixer en accord avec les propriétaires (communication personnelle).

III.3.2. La thérapie comportementale dans le traitement de l'anxiété

Il existe différents types de thérapies comportementales utilisés dans le traitement des troubles anxieux :
- les thérapies comportementales stricto sensu : elles ont pour but de faire apparaître ou disparaître un comportement et ce par la mise en place d'apprentissages répondant, pour la plupart, aux règles du conditionnement opérant ;
- les thérapies dites « cognitives » : elles consistent à fournir des informations organisées à l'animal de façon à modifier sa perception de l'environnement ;
- enfin, dans certaines situations, il convient alors de recourir à des techniques plus systémiques qui prennent en compte la valeur socio-affective des différents éléments ; ce sont les thérapies familiales ou systémiques.

III.3.2.1. Les thérapies comportementales stricto sensu

Les thérapies comportementales se réfèrent, entre autres, aux modèles issus des théories de l'apprentissage et se proposent d'apprendre au sujet une autre séquence comportementale, ayant pour but l'émergence de conduites nouvelles et adaptées (41) :

1) le conditionnement opérant ou skinnerien correspond à l'apprentissage d'un comportement en fonction de conséquences qui en résultent : tout acte qui, dans une situation donnée, produit de la satisfaction, a plus de chances de se reproduire si une situation analogue survient à nouveau ; inversement, tout acte ayant produit de l'insatisfaction dans une situation déterminée aura tendance à disparaître si cette situation se reproduit ultérieurement. Ce conditionnement permet d'introduire la notion de renforcement (maintien d'une séquence comportementale par ses conséquences renforçantes).

2) la théorie de l'apprentissage, élaborée par Bandura (cité dans 41) inclue la prise en compte du rôle du renforcement dans l'apprentissage par observation « en tant qu'influence antécédente plutôt qu'en tant qu'influence conséquente » (Bandura).

Ces règles sont appliquées au cours des thérapies suivantes. Notons que les thérapies comportementales les plus fréquemment décrites dans la littérature pour soigner les troubles anxieux sont surtout axées sur les techniques de désensibilisation et de contre-conditionnement adaptées à diverses situations, comme cela va être développé ci-dessous (29, 45) ;

- le **contre-conditionnement** (92, 41) : cette technique consiste à induire un conflit de motivation afin de supprimer les réactions déclenchées par un stimulus anxiogène ; elle est basée sur l'apprentissage d'un comportement incompatible avec une réponse anxieuse inadaptée ; pour cela, l'animal est entraîné dans une activité génératrice de satisfaction (le jeu, le plus souvent) ; lorsque l'animal est totalement absorbé par cette activité, on lui applique le stimulus sensibilisant tout en poursuivant l'activité ludique, voire en amplifiant cette dernière lors de la stimulation sensibilisante afin de détourner l'attention de l'animal ;
- la **désensibilisation** (92) : le but est d'obtenir la diminution des réactions à un stimulus en l'appliquant selon un gradient d'intensité croissante ; il est important de ne passer à une stimulation plus forte que lorsque le palier de stimulation précédent s'est révélé non

stimulant ; notons, toutefois, que cette technique est limitée à des stimuli parfaitement contrôlables, ce qui n'est pas le cas de l'orage, par exemple ;
- l' « **extinction** » (92, 41) : cette technique consiste à supprimer la récompense ou la punition qui renforçait ou au contraire inhibait un comportement ;
- la « **disruption** » (92) : il s'agit de l'interruption d'un acte indésirable en début de séquence, et la réorientation vers un acte désiré qui sera renforcé positivement ;
- l'**immersion contrôlée** (92, 117) : cette technique consiste à soumettre l'animal à une situation qu'il redoute avec une intensité moyenne ; la réaction de peur provoquée est alors d'intensité modérée et finit par s'estomper suite au processus d'habituation.

Ces techniques trouvent une indication lors de (92, 117) :
- syndrome de privation stade 1 ou 2,
- phobies simples et complexes,
- phobies post-traumatiques,
- anxiétés de différents types,
- syndrome HSHA,
- tout trouble comportemental où l'on désire voir apparaître ou disparaître un comportement (malpropreté…)

III.3.2.2. Les thérapies comportementales et « cognitives »

Elles consistent à fournir à l'animal des informations qui n'ont qu'un rapport indirect avec les comportements jugés indésirables, mais qui en diminuent l'occurrence en modifiant le contexte affectif et social. Chez l'homme, c'est un travail de restructuration des pensées, des attitudes et des systèmes de croyance de l'individu, par l'intermédiaire du recensement des pensées dysfonctionnelles, de l'élaboration d'alternatives à ces apprentissages initiaux et de la mise à jour des processus et des schémas cognitifs (41).

- L'exemple le plus classique est la **régression sociale dirigée** (RSD) chez le chien (92), thérapie qui a pour but de modifier le statut hiérarchique du chien ; en retirant au chien ses prérogatives de dominant, les maîtres deviennent les dominants du groupe et le chien le dominé ; la RSD trouve ses indications lors de sociopathie, anxiété de « déritualisation », anxiétés quelque soit son origine (le flou hiérarchique pouvant être un facteur anxiogène), et les déficits des « autocontrôles » chez le chien adulte.

- Chez le chat, la **thérapie de structuration territoriale** (92, 10b) a pour but de restaurer certaines qualités du territoire : régularité, constance et richesse; l'enrichissement du milieu (cachettes, promontoires, postes d'observation, jouets, activités, alimentation ad libitum) est associé à la limitation des erreurs commises par le propriétaire (nettoyage intempestif des marques de familiarisation déposées par le chat, changements de décoration d'intérieur…) ; ce traitement écologique peut trouver son indication dans les cas de malpropreté, de troubles de la cohabitation, d'anxiété de déterritorialisation et d'anxiété en milieu clos.

- A côté de ces exemples classiques, les **thérapies cognitives** trouveront des indications lors de toute affection déficitaire (dépressions de tous types, réactionnelle ou d'involution, et anxiété permanente) ; elles consistent alors à créer des situations dans lesquelles l'animal doit résoudre un problème simple, situations devant être conçues de telle façon que l'animal ne puisse ni échouer ni avoir peur ; celles-ci ont pour but de permettre à l'animal de

recommencer à agir ; c'est dans cette optique que s'inscrit la **thérapie de relance de la motivation** (92) dont l'objectif est de permettre à l'animal de construire une situation qui lui procure une récompense et dont le double intérêt est la relance de l'activité de l'animal ainsi que la restauration d'une relation avec le propriétaire ; concrètement, le propriétaire invente un jeu facile, motif de félicitation pour l'animal (trouver un morceau de viande sous une assiette, trouver une friandise cachée dans la main, donner la patte, …).

- La **thérapie de détachement**, quant à elle, est utilisée lors d'anxiété de séparation et dans les cas d'hyperattachement secondaire seulement si les origines de cet hyperattachement sont résolues ; cette thérapie consiste à reproduire les conditions naturelles du détachement maternel (18).

III.3.2.3. L'approche systémique

Elle a pour principe de prendre en compte l'ensemble de l'environnement dans lequel vit l'animal ; ces techniques ont pour but de modifier l'ensemble du système relationnel en utilisant ses propres capacités à évoluer ; il ne s'agit pas de modifier le comportement de l'animal mais d'entraîner des modifications relationnelles qui autoriseront l'animal, rééquilibré par son traitement médicamenteux, à évoluer dans une nouvelle direction ; pour cela, il est nécessaire d'identifier précisément le cadre familial, ainsi que d'analyser les comportements et la communication de chacun des membres du groupe (92)

Un des buts de la thérapie sera donc de minimiser l'anxiété en améliorant la communication interspécifique. Le propriétaire doit apprendre à se comporter de façon prévisible pour son animal et à reconnaître les signaux de communication et l'expression des émotions chez l'animal pouvant indiquer une anxiété ; il doit aussi toujours agir de façon cohérente avec son animal et appliquer correctement les principes du renforcement et de la punition ; ainsi, il faudra supprimer toute punition injustifiée (92) qui, comme cela a été vu auparavant, est un non-sens et, par conséquent, anxiogène pour l'animal ; le propriétaire devra aussi cesser le renforcement positif de comportements indésirables (caresser un animal qui a peur, par exemple) ; reconnaître et anticiper les déclencheurs ou les facteurs exacerbant l'anxiété doivent permettre au propriétaire de gérer certains imprévus et d'interrompre un comportement indésirable au début de la séquence comportementale (acte disruptif) ; enfin, le propriétaire ne doit pas mettre son animal dans une situation où celui-ci est incapable de s'adapter (45).

Il s'agit aussi de cibler la psychologie des propriétaires et de forcer leur motivation à mettre en place les thérapies décrites précédemment ; en voici quelques exemples (92) :
- fixer des échéances, c'est-à-dire des buts et le temps nécessaire pour y parvenir, en accord avec toute la famille ;
- permettre, avec réticence, quelque chose qui semble important pour les propriétaires et qu'ils s'attendent à changer, afin d'obtenir d'autres choses plus importantes (autoriser le chien à dormir dans la chambre mais l'appeler pour l'y faire venir) ;
- prescrire l'échec, c'est-à-dire faire une recommandation tout en signifiant qu'on pense que le propriétaire ne sera pas capable de l'exécuter ; ce dernier voudra faire la preuve qu'il peut réaliser la prescription (« il faudrait que… mais je ne vois pas comment vous pourriez y arriver ») ;
- appliquer la technique de la thérapie trop difficile : proposer une thérapie peu contraignante en mentionnant qu'il existe d'autres solutions mais plus difficiles à supporter pour l'entourage

de l'animal ; lorsque les propriétaires se rendent compte que la première thérapie est peu efficace, ils seront eux-mêmes demandeurs de la thérapie difficile ; cette technique est utile chaque fois que des réticences d'origine affective rendent à priori inacceptables les programmes classiques ;
- laisser faire certaines choses en les amplifiant afin que la demande de changement vienne des propriétaires (renforcer les liens d'attachement dans les hyperattachements, par exemple) ; cependant cette technique est délicate ; il faudra, en particulier, ne pas renforcer des comportements d'agression.

Cette approche thérapeutique des états anxieux ne doit pas faire oublier qu'il est préférable d'éviter ce genre de situation ; « mieux vaut prévenir que guérir » s'applique totalement à la pathologie du comportement tant les traitements peuvent parfois être longs et difficiles, sans pour autant systématiquement conduire à une guérison complète. Il convient donc de connaître et d'informer les propriétaires sur les facteurs anxiogènes afin de limiter la survenue de troubles anxieux (51b, 93) :
- assurer un bon développement comportemental ;
- respecter les exigences psycho-biologiques de l'espèce, ce qui suppose une bonne connaissance du comportement de l'animal ;
- éviter les situations de non-sens et d'incohérence au sein de la communication homme-animal, génératrices de stress et d'anxiété.

CONCLUSION

L'anxiété pathologique semble donc une maladie de l'adaptation engendrée par l'incapacité de l'organisme à faire face à certaines situations perçues comme dangereuses ou douloureuses. La naissance de l'anxiété est multifactorielle, ainsi que le montrent les approches comportementale et neurobiologique qui en sont faites. Chaque individu naîtrait avec un capital d'adaptation qui serait ensuite modulé par divers facteurs : les apprentissages au cours du développement, les déficits éventuels des processus biologiques de l'adaptation, les interactions avec le milieu naturel, la confrontation à des situations stressantes, la présence et l'influence de l'homme… Le système neuro-endocrinien participe grandement à la naissance et l'entretien de l'anxiété : plusieurs structures nerveuses, neurotransmetteurs et hormones sont impliqués, ainsi que cela a été développé dans cette étude.

Les animaux de compagnie éprouvent l'anxiété ; ils y sont particulièrement soumis lorsqu'ils sont placés, par l'homme, dans des conditions limitant leurs capacités d'adaptation. Ainsi, nous pouvons observer, chez eux, de nombreuses manifestations cliniques que nous attribuons à l'anxiété. Repérer ces symptômes va permettre au praticien de soulager l'animal dès qu'il aura pu établir la présence d'un état anxieux. Considérer l'animal dans son intégralité est nécessaire pour mettre en évidence la présence d'un trouble comportemental comme l'anxiété ; réciproquement, il ne faudra pas occulter les soins à apporter lors d'affections somatiques (affections dermatologiques, douloureuses, dysendocrinies…) participant à l'installation ou à l'évolution d'un trouble anxieux.

Cependant, dans l'état actuel des connaissances, nous manquons cruellement d'informations scientifiques sur le sujet. Les mécanismes neurobiologiques ne sont pas totalement élucidés. Des amalgames sont faits entre différentes notions telles que l'anxiété, le stress, les phobies… Les descriptions des manifestations cliniques découlent d'observations sans que des faits scientifiques ne viennent souvent les confirmer.

Il reste donc encore de nombreux progrès à réaliser pour élucider tous les phénomènes qui composent et conduisent à l'anxiété chez les animaux, puis attribuer, de façon certaine, tel ou tel symptôme à l'anxiété, et enfin classer les troubles anxieux dans le but de faciliter leur détection et leur thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1) ADAMEC R, KENT P, ANISMAN H, SHALLOW T, MERALI Z. Neural plasticity, neuropeptides and anxiety in animals – implications for understanding and treating affective disorder following traumatic stress in humans. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 1998, **23**, 301-318.

2) ALAMEDA A, BEATA C, CYRULNIK B. Le chien de remplacement. *Le Point Vétérinaire*, 1995, **26** (165), 23-28

3) ANDERSEN IL, FAEREVIK G, BOE KE, JANCZAK AM, BAKKEN M. Effects of diazepam on the behaviour of weaned pigs in three putative models of anxiety. *Applied Animal Behaviour Science*, 2000, **68**, 121-130.

4) ANDREW RJ. Some remarks and behaviour in conflict situations, with special reference to *Emberiza spp*. *Brit. J. Anim. Behav*., 1956, **4**, 41-45.

5) BLACKSHAW JK, SUTTON RH, BOYHAN MA. Tail chasing or circling behaviour in dogs. *Canine Practice*, 1994, 19 (3), 7-11

6) BEAR MF, CONNORS BW, PARADISO MA. *Neurosciences : à la découverte du cerveau*. 2nd ed. Condé-sur-Noireau, 2002, 898 p.

7) BEATA C. Dynamique des états anxieux chez le chien. *In : IIIèmes journées nationales du GECAF – L'anxiété*. Porquerolles, 11-14 septembre 1996.

8) BEATA C. Les maladies anxieuses. *Le Point Vétérinaire*, 1996-1997, **28** (180), 67-71.

9a) BEATA C. Chimiothérapie de l'anxiété. *In : Congrès Zoopsy - L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

9b) BEATA C. Phéromones d'apaisement. *In : Congrès Zoopsy - L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

10a) BEAUMONT-GRAFF E. Indications et utilisations de la phéromonothérapie. *Le Point Vétérinaire*, 2004, **35**, 50-54.

10b) BEAUMONT-GRAFF E. Thérapies par l'organisation de l'environnement. *Le Point Vétérinaire*, 2004, **35**, 76-80.

11) BEERDA B, SCHILDER MBH, VAN HOOFF JA, DE VRIES HW. Manifestations of chronic and acute stress in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 1997, **52**, 307-319.

12) BEERDA B, SCHILDER MBH, VAN HOOFF JA, DE VRIES HW, MOL JA. Behavioural, saliva cortisol and heart rate responses to different types of stimuli in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 1998, **58**, 365-381.

13a) BEERDA B, SCHILDER MBH, VAN HOOFF JA, DE VRIES HW, MOL JA. Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction – I: Behavioral responses. *Physiology and Behavior*, 1999, **66** (2), 233-242.

13b) BEERDA B, SCHILDER MBH, VAN HOOFF JA, DE VRIES HW, MOL JA. Chronic stress in dogs subjected to social and spacial restriction – II: Hormonal and immunological responses. *Physiology and Behavior*, 1999, **66** (2), 243-254.

14) BELZUNG C, GRIEBEL G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behavioural Brain Research*, 2001, **125**, 141-149.

15) BLONZ F. Anxiété chez le cheval. *In : Congrès Zoopsy -L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

16) BOISSY A, BOUISSOU MF. L'influence des réactions de peur sur les capacités d'adaptation des bovins à leurs conditions d'élevage – Anxiété. *Bulletin des GTV*, 1992, **3**, 59-67.

17) BOISSY A, BOUISSOU MF. Assessment of individual differences in behavioural reactions of heifers exposed to various fear-eliciting situations. *Applied Animal Behaviour Science*, 1995, **46**, 17-31.

18) BONNAFOUS L. Obstacles à la thérapie comportementale dans le traitement de l'anxiété de séparation du chien. *PMCAC*, 2000, **35**, 659-662.

19) BOUILLIER S. Les interactions entre le stress et la réponse immunitaire. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, 2005, **22**, 77-80.

20) BOURDIN M. Chimiothérapie de l'anxiété. *In : IIIèmes journées nationales du GECAF – L'anxiété*. Porquerolles, 11-14 septembre 1996.

21) BOURDIN M. Endocrinologie et troubles du comportement. *Le Point Vétérinaire*, 2000, **31**, 169-176.

22) BROOM DM. Les concepts de stress et de bien-être. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1988, **164** (10), 715-722.

23) BRUYETTE DS, ENTRIKEN T, DARLING L. Management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism with 1-deprenyl (anipryl). *Veterinary Clinics of North America: Small animal practice*, 1997, **27** (2), 273-286.

24) CAMPAN R, SCAPINI F. *Ethologie: approche systémique du comportement*. Bruxelles : De Boeck université, 2002, 737 p.

25) CARLSTEAD K, BROWN JL, STRAWN W. Behavioral and physiological correlates of stress in laboratory cats. *Applied Animal Behaviour Science*, 1993, **38**, 143-158.

26) CASSELEUX G, FONTAINE E. Manifestations comportementales induites par le stress en élevage canin. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, 2005, **22**, 48-50.

27) CAUZINILLE L, PAGEAT P, LENNOZ G. Dissocier comportement et neurologie est difficile – le comportement est une expression de l'activité neuronale cérébrale. *In : La semaine vétérinaire*, 2005, 1183, 12.

28) CHAOULOFF F, DURAND M, MORMEDE P. Anxiety- and activity-related effects of diazepam and chlordiazepoxide in the rat light/dark and dark/light tests. *Behavioural Brain research*, 1997, **85**, 27-35.

29) CHAPPUIS-GAGNON AC. *Comportement du chat : biologie et clinique*. Maisons-Alfort : Les Editions du Point Vétérinaire, 2003, 290 p.

30) CHAURAND JP. L'anxiété en clinique féline. *Le Point Vétérinaire*, 1987, **19** (108), 497-502.

31) COUTURE A, HAROUTUNIAN G. Maladie mitrale – troubles du comportement. *In : Congrès Zoopsy - L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

32) DANTZER R. Behavioral, physiological and functional aspects of stereotyped behaviour: a review and a re-interpretation. *J. Anim. Sci*., 1986, **62**, 1776-1786.

33) DANTZER R. Confort et bien-être des animaux en élevage intensif. *Le Point Vétérinaire*, 1995, **26** (165), 29-35.

34) DEHASSE J. Clinique de l'anxiété chez le chat. *In : IIIèmes journées nationales du GECAF – L'anxiété*. Porquerolles, 11-14 septembre 1996.

35) DEHASSE J. Construire une thérapie anxiolytique. *In :Congrès Zoopsy - L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

36) DODMAN NH, SHUSTER L, WHITE SD et al. Use of narcotic antagonists to modify stereotypic self-licking, self-chewing and scratching behaviour in dogs. *JAVMA*, 1998, **193**, 815-819.

37) DOHMS JE, METZ A. Stress – mechanisms of immunosuppression. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1991, **30** (1), 89-109.

38) DOROSZ. *Guide pratique des médicaments*, Paris : Maloine, 1994, 1627 p.

39) DRAMARD V. Endocrinologie et anxiété. *In : Congrès Zoopsy - L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

40) ESPEJO EF, MINANO J. Adrenergic hyperactivity and metanephrine excess in the *nucleus accumbens* after prefrontocortical dopamine depletion. *Journal of neurophysiology*, 2001, **85**, 1270-1274.

41) FERRERI M, MORAND P, NUSS P. *Les troubles anxieux*. Paris : Ellipses, 1999, 159 p.

42a) FILE SE. Recent developments in anxiety, stress, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, **54** (1), 3-12.

42b) FILE SE, GONZALES LE. Anxiolytic effects in the plus-maze of 5-HT1A-receptor ligands in dorsal raphé and ventral hippocampus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, **54** (1), 123-128.

43) FILE SE. Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behavioural Brain Research*, 2001, **125**, 151-157.

44) FLANNIGAN G, DODMAN NH. Risk factors and behaviours associated with separation anxiety in dogs. *JAVMA*, 2001, **219** (4), 460-465.

45) FRANK D. Thérapie de l'anxiété. *In : Congrès Zoopsy -L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

46) FRASER D, WEARY DM, PAJOR EA, MILLIGAN BN. A scientific conception of animal welfare that reflects ethical concerns. *Animal Welfare*, 1997, **6**, 187-205.

47) FROHLICH J, MORGAN M, OGAWA S, BURTON L, PFAFF D. Statistical analysis of hormonal influences on arousal measures in ovariectomized female mice. *Hormones and Behavior*, 2002, **42**, 414-423.

48) GASPAROTTO OC, IGNACIO ZM, LIN K, GONCALVES S. The effect of different physiological profiles and timings of stress exposure on humoral immune response. *Physiology and Behavior*, 2002, **76**, 321-326.

49) GAULTIER E. *L'anxiété de séparation chez le chien*. Thèse Méd. Vét., Nantes, 1995, n°44, 241 p.

50) GAUTIER E. Neurotransmetteurs et anxiété. *In : IIIèmes journées nationales du GECAF – L'anxiété*. Porquerolles, 11-14 septembre 1996.

51a) GAULTIER E. Reconnaître les manifestations cliniques du stress chez le chien. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, 2005, **22**, 17-21.

51b) GAULTIER E. Prévenir les modifications comportementales liées au stress. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, 2005, **22**, 25-26.

51c) GAULTIER E. Les modifications comportementales liées au stress chez le chat. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, 2005, **22**, 51-53.

51d) GAULTIER E, BONNAFOUS L, BOUGRAT L, LAFONT C, PAGEAT P. Comparison of the efficacy of a synthetic dog-appeasing pheromone with clomipramine for the treatment of separation related disorders in dogs. *The Veterinary Record*, 2005, **156**, 533-538.

52) GENN RF, TUCCI SA, THOMAS A, EDWARDS JE, FILE SE. Age-associated sex differences in response to food deprivation in two animal tests of anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2003, **27**, 155-161.

53) GNYRS K, DEBOVE C. Anxiété et neurologie. *In : Congrès Zoopsy - L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

54) GRAEFF FG, GUIMARAES FS, DE ANDRADE TGCS, DEAKIN JFW. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, **54** (1), 129-141.

55) GRIFFITH CA, STEIGERWALD ES, BUFFINGTON T. Effects of a synthetic facial pheromone on behavior of cats. *JAVMA,* 2000, **217** (8), 1154-1156.

56) HABRAN T. Clinique et déterminisme de l'anxiété chez le chat. *In : Congrès Zoopsy - L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

57) HABRAN T. Indications des anxiolytiques chez le chien et le chat. *Le Point Vétérinaire*, 2004, **35**, 30-35.

58) HANNIER I. Le bien-être des animaux en parcs zoologiques : influence de l'enrichissement du milieu. *Le Point Vétérinaire*, 1995, **26** (165), 37-43.

59) HEIDENBERGER E. Housing conditions and behavioural problems of indoor cats as assessed by their owners. *Applied Animal Behaviour Science*, 1997, **52**, 345-364.

60) HENDRIE CA, WEISS SM, EILAM D. Exploration and predation models of anxiety: evidence from laboratory and wild species. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, **54** (1), 13-20.

61) HEUDE B. Attachement et anxiété chez le chien. *In : IIIèmes journées nationales du GECAF – L'anxiété*. Porquerolles, 11-14 septembre 1996.

62) HOGG S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, **54** (1), 21-30.

63) IERSEL JJA van, BOL AC. Preening in two tern species. A study and displacement activities. *Behaviour*, 1958, **13**, 1-88.

64a) JANCZAK AM, ANDERSEN IL, BOE KE, FAEREVIK G, BAKKEN M. Factor analysis of behaviour in the porcine and murine elevated plus-maze models of anxiety. *Applied Animal Behaviour Science*, 2002, **77** (2), 155-166.

64b) JANCZAK AM, PEDERSEN LJ, BAKKEN M. Effects of variation in pre-test transport duration and animal age on behaviour in the porcine elevated plus-maze – a brief report. *Applied Animal Behaviour Science*, 2002, **77** (3), 233-238.

65) JANCZAK AM, PEDERSEN LJ, RYDHMER L, BAKKEN M. Relation between early fear- and anxiety-related behaviour and maternal ability in sows. *Applied Animal Behaviour Science*, 2003, **82** (2), 121-135.

66) JONES MR. A discussion of the concept of approach-fixation, as applied to approach and following behaviour in neonatal birds. In: *Nebraska Symposium on Motivation*. Lincoln: University of Nebraske Press, 1959, 1-42.

67) JONES RB, WADDINGTON D. Modifications of fear in domestic chicks, *Gallus gallus domesticus*, via regular handling and early environmental enrichment. *Animal Behaviour*, 1992, **43**, 1021-1034.

68) KARL T, BURNE THJ, HERZOG H. Effect of Y1 receptor deficiency on motor activity, exploration, and anxiety. *Behavioural Brain Research*, 2006,**167**, 87-93.

69) KARLSON P, LÜSCHER M. « Pheromones »: a new term for a class of biologically active substances. *Nature*, 1959, **183**, 55-56.

70) KILEY-WORTHINGTON M. *Le comportement des chevaux : pour une amélioration du bien-être des chevaux, de leurs conditions d'élevage et d'entraînement*. Mayenne : Zulma, 1999, 319 p.

71) KING T, HEMSWORK PH, COLEMAN GJ. Fear of novel and startling simuli in domestic dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 2003, **82** (1), 45-64.

72) KITCHEM H, ARONSON AL, BITTLE JL, MCPHERSON CW, MORTON DB, PAKES SP, et al. Panel report on the colloquium on recognition and alleviation of animal pain and distress. *JAVMA*, 1987, **191** (10), 1186-1191.

73) KORTE SM, KORTE-BOUWS GAH, KOOB GF, DE KLOET ER, BOHUS B. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor antagonists in animal models of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, **54** (1), 261-267.

74) KORTE SM. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 2001, **25**, 117-142.

75) LEONARD BE, SONG AC. Stress and the immune system in the etiology of anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, **54** (1), 299-303.

76) LERET ML, SAN MILLAN JA, ANTONIO MT. Perinatal exposure to lead and cadmium affects anxiety-like behaviour. *Toxicology*, 2003, **186**, 125-130.

77) LIGHT GS, HARDIE EM, YOUNG MS, HELLYER PW, BROWNIE C, HANSEN BD. Pain and anxiety behaviors of dogs during intravenous catheterizaton after premedication with placebo, acepromazine or oxymorphone. *Applied Animal Behaviour Science*, 1993, **37**, 331-343.

78) LITSTER AL. Use of clomipramine for treatment of behavioural disorders in 14 cats – efficacity and side-effects. *Aust Vet Practit*, 2000, **30** (2), 50-53.

79) LÔO P, LÔO H, GALINOWSKI A. *Le stress permanent : réaction-adaptation de l'organisme aux aléas existentiels*. 3ème ed. Paris : Masson, 2003, 133 p.

80) LULLMANN H, MOHR K, ZIEGLER A. *Atlas de poche de pharmacologie*. Paris : Flammarion, 1991, 338 p.

81) MARDER AR, VOITH V. Advances in companion animal behavior. *Veterinary Clinics of North-America Small Animal Practice*, 1991, **21** (2), 413 p.

82) MARION M, HAROUTUNIAN G. Anxiété et troubles digestifs. *In : L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

83) MASON GJ. Stereotypies : a critical review. *Animal Behaviour*, 1991, **41**, 1015-1032.

84) McCANN SM, et al. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection. *Ann. N Y Acad. Sci*., 2000, **917**, 4-18.

85) McFARLAND D. *Le comportement animal: psychobiologie, éthologie et evolution*. 3ème ed. Paris : De Boeck Université, 2001, 613 p.

86) MEGE C. Manifestations cutanées des troubles du comportement, In : Guide *pratique de dermatologie*, 1999, 17.1-17.11.

87) MEGE C. Anxiété et peau. *In : Congrès Zoopsy - L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

88) MEEHAN CL, MENCH JA. Environmental enrichment affects the fear and exploratory responses to novelty of young Amazon parrots. *Applied Animal Behaviour Science*, 2002, **79** (1), 75-88.

89) MILLAN MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Progress in neurobiology*, 2003, **70**, 83-244.

90) MULLER G. Anxiété et communication chez l'animal. *In : IIIèmes journées nationales du GECAF – L'anxiété*. Porquerolles, 11-14 septembre 1996.

91) MULLER G. Clinique et déterminisme de l'anxiété chez le chien. *In : Congrès Zoopsy - L'anxiété*. Poitiers, 3-5 octobre 2001.

92) MULLER G. Thérapies comportementales classiques. *Le Point Vétérinaire*, 2004, **35**, 60-66.

93) OVERALL K. *Clinical behavioral medicine for small animals*. St Louis: Mosby, 1997, 544 p.

94) OVERALL K. Frequency of nonspecific clinical signs in dogs with separation anxiety, thunderstorm phobia, and noise phobia, alone or in combination. *JAVMA*, 2001, **219** (4), 467-473

95) PAGEAT P. Confort et bien-être des animaux domestiques : pour une évaluation objective. *Le Point Vétérinaire*, 1995, **26** (165), 13-21.

96) PAGEAT P. *Pathologie du comportement du chien*. 2nd ed. Maisons-Alfort : Les Editions du Point Vétérinaire, 1998, 382 p.

97) PALANZA P, GIOIOSA L, PARMIGIANI S. Social stress in mice : gender differences and effects of estrous cycle and social dominance. *Physiology and Behavior*, 2001, **73**, 411-420.

98) PANERAI AE, SACERDOTE P. β-endorphin in the immune system: a role at last? *Immunology today*, 1997, **18** (7), 317-319.

99) PLETNIKOV MV, STOROZHEVA ZI, SHERSTNEV VV. Relationship between memory and fear: developmental and pharmacological studies. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, **54** (1), 93-98.

100) REICH MR, OHAD DG, OVRALL KL, DUNHAM AE. Electrocardiographic assessment of antianxiety medication in dogs and correlation with serum drug concentration. *JAVMA*, 2000, **216** (10), 1571-1574.

101) ROWAN AN. Animal anxiety and suffering. *Applied Animal Behaviour Science*, 1988, **20**, 135-142.

102) ROY V, BELZUNG C, DELARUE C, CHAPILLON P. Environmental enrichment in BALB/c mice: effects in classical tests of anxiety and exposure to a predatory odor. *Physiology Behaviour*, 2001, **74** (3), 313-320.

103) RUIZ-MIRANDA CR, CALLARD M, Effects of the presence of the mother on responses of domestic goat kids (*Carpa hircus*) to novel inanimate objects and humans. *Applied Animal Behaviour Science*, 1992, **33** (2-3), 277-285.

104) SEKSEL K, LINDEMAN MJ. Use of clomipramine in the treatment of anxiety-related and obsessive-compulsive disorders in cats. *Aust Vet J*, 1998, **76** (5), 317-321

105) SCHOENECKER B, HELLER KE. Stimulation of serotonin (5-HT) activity reduces spontaneous stereotypies in female but not in male bank voles (*Clethrionomys glareolus*) – Stereotyping in female voles as a new animal model for human anxiety and mood disorders ?. *Applied Animal Behaviour Science*, 2003, **80**, 161-170.

106) SCHWARTZ S. Separation anxiety syndrome in cats: 136 cases (1991-2000). *JAVMA*, 2002, **220** (7), 1028-1033

107) SCOTT, FULLER. *Genetics and the social behavior of the dog : the classic study*. Chicago: Chicago university press, 1965.

108) SERVANT D, PARQUET PJ. *Stress, anxiété et pathologies médicales*. Paris : Masson, 1995, 170 p.

109) SHEPERD GM. Smells, brain and hormones. *Nature*, 2006, **439**, 150-151.

110) SIBOLBORO MEZZACAPPA E, TU AY, MYERS MM. Lactation and weaning effects on physiological and behavioral response to stressors. *Physiology and Behavior*, 2003, **78**, 1-9.

111) SILBERNAGL S, DESPOPOULOS A. *Atlas de poche de physiologie*. Paris : Flammarion, 1994, 366 p.

112) STAHL S.M. *Psychopharmacologie essentielle*. Paris : Flammarion, Médecine-Sciences, 2002, 601 p.

113) TAKEUCHI Y, HOUPT KA, SCARLETT JM. Evaluation of treatments for separation anxiety in dogs. *JAVMA*, 2000, **217** (3), 342-345.

114) TERLOUW EMC, LAWRENCE AB, ILLIUS AW, COCHRAM MC. Relationship between post-feeding stereotypic behaviour and plasma cortisol in sows. *Applied Animal Behaviour Science*, 1991, **30** (1-2), 174.

115) THORPE WH. Associative learning : conditioning and trial-and-error. In : *Learning and instinct in animals*. London: Methuen and co LTD, 1964, 76-119

116) TISON-JAVIT L. *Utilisation des béta-bloquants dans les troubles de l'anxiété chez les carnivores domestiques*. Thèse Méd. Vét., Lyon, 1987, n°55, 189 p.

117) WALKER R, FISHER J, NEVILLE P. The treatment of phobias in the dog. *Applied Animal Behaviour Science*, 1997, **52**, 275-289.

118) WHITING PJ. GABA-A receptors: a viable target for novel anxiolytics? *Current opinion in pharmacology*, 2006, **6**, 24-29.

119) WOHLT JE, ALLYN ME, ZAJAC PK, KATZ LS. Cortisol increases in plasma of Holstein heifer calves from handling and method of electrical dehorning. *Journal of Dairy Science*, 1994, **77** (12), 3725-3729.

A Monsieur le Président,
Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,
qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse,
hommage respectueux.

A Monsieur Bertrand DEPUTTE,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse,
pour l'intérêt porté à mon travail,
qu'il trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Madame Hélène COMBRISSON,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
qui a accepté de faire partie de mon jury,
sincères remerciements.

A mes parents, mes grands-parents,
pour leur amour, leur soutien et pour les valeurs qu'ils m'ont transmises,
qu'ils trouvent ici tout le témoignage de mon affection.

A Amélie,
pour son soutien affectif et ses conseils de grande sœur,
merci.
A son époux, Pierre-Alexandre,
pour son aide précieuse dans le domaine de l'informatique,
merci.

A tous mes amis,
pour tous les moments inoubliables passés ensemble, et ceux à venir…

Au Docteur Laurent KERN,
pour m'avoir transmis sa passion pour la médecine comportementale,
qu'il trouve ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

A tous ceux, vétérinaires ou non, qui m'ont accueillie en stage, et plus particulièrement,
aux Docteurs Rossignol, Hermier et Bind, à Régis et Grégoire Joubert,
pour le temps qu'ils m'ont consacré et la formation qu'il m'ont offerte,
qu'ils trouvent ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Aux Docteurs vétérinaires Sophie Train et Jérôme Seignot,
pour la confiance qu'ils m'ont accordée lors de mes débuts de praticienne,
pour la patience dont ils ont fait preuve en attendant cette thèse,
qu'ils trouvent ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

L'ANXIETE CHEZ LES ANIMAUX DE COMPAGNIE : APPROCHES CONCEPTUELLE, CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

NOM et Prénom : FAIRON Marie

RESUME :

Une fois admise l'existence de l'anxiété pathologique chez l'animal, il est possible de la définir comme une maladie de l'adaptation. Elle semble avoir plusieurs facteurs déclencheurs et aggravants, auxquels l'organisme ne parvient pas à faire face de façon adaptée : des facteurs individuels, déterminés génétiquement ou acquis au cours du développement, des facteurs neurobiologiques, lésions ou dérèglements des systèmes nerveux et endocrinien, et des facteurs environnementaux anxiogènes.
Les états qualifiés d'anxieux présentent diverses manifestations comportementales et physiologiques, pouvant affecter plusieurs systèmes organiques.
Même si, à l'heure actuelle, nous manquons encore de données scientifiques sur le sujet, les connaissances sur le comportement animal, l'observation des manifestations cliniques d'anxiété, leur modulation par différentes drogues et la prise en compte de l'animal dans son ensemble sont des informations utiles à la détection et au traitement des troubles anxieux. Ce traitement fait appel à la fois aux psychotropes et à différentes thérapies comportementales.

Mots-clés : anxiété, stress, signe clinique, thérapeutique, difficulté d'adaptation, animaux de compagnie, chien, chat, cheval.

JURY :
Président : Pr……..
Directeur : Pr. Deputte
Assesseur : Pr. Combrisson

Adresse de l'auteur:
Mlle FAIRON Marie
47, rue Bargue
75015 PARIS

ANXIETY IN PETS :
CONCEPTUAL, CLINICAL AND THERAPEUTIC APPROCHES

SURNAME: FAIRON Marie

SUMMARY :

Once admitted the existence of pathological anxiety in the animals, it is possible to define it as a dysfunctionning of adaptive mechanisms. It seems to have several aggravating releasing mechanism factors, to which the organism cannot cope: individual factors, innate or acquired during the development, neurobiological factors, lesions or disturbances of nervous and endocrinal systems, and environmental anxiogenic factors.
States qualified as anxious present varied behavioural and physiological manifestations that can affect many organic systems.
Even though, currently, we still lack scientific data on the subject, knowledge on animal behaviour, the observation of clinical anxiety manifestations, their modulation by different drugs and the consideration of the animal as a whole, are useful information to detect and to treat anxious troubles. This treatment requires both psychotropic substances and varied behavioural therapies.

Key words: anxiety, stress, clinical signs,, therapeutics, difficulty of adaptation, small animals, dogs, cats, horses.

JURY:
President : Pr……..
Director : Pr. Deputte
Assessor : Pr. Combrisson

Author’s address :
Miss Marie FAIRON
47, rue Bargue
75015 PARIS