



HAL
open science

La tranquillisation par voie intra-nasale chez les grands félins : un moyen de réduire le stress ?

Juliette Debar

► To cite this version:

Juliette Debar. La tranquillisation par voie intra-nasale chez les grands félins : un moyen de réduire le stress ?. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04153668

HAL Id: dumas-04153668

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04153668v1>

Submitted on 7 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2023

LA TRANQUILLISATION PAR VOIE INTRA-NASALE CHEZ LES GRANDS FÉLINS : UN MOYEN DE RÉDUIRE LE STRESS ?

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 22 février 2023

par

Juliette, Sarah DEBAR

sous la direction de

Christophe DEGUEURCE

JURY

Président du jury :	M. Patrick VERWAERDE	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Christophe DEGUEURCE	Professeur à l'EnvA
Examineur :	M. Pascal ARNÉ	Maître de Conférences à l'EnvA
Membre invité :	Mme Mélissa PACE	Vétérinaire

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version janvier 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigé	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valérie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédictine	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Amé	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Aline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Héïène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À Monsieur le Professeur Patrick VERWAERDE, Professeur à l'EnvA, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Monsieur, je vous suis reconnaissante pour l'aide que vous avez pu nous apporter dans la construction de cette thèse, pour ces échanges riches, pour votre relecture, mais aussi, et peut-être surtout, pour m'avoir fait aimer les urgences, l'anesthésie et les soins intensifs, en particulier lors des rondes passionnantes, merci pour tout.

À Monsieur Christophe DEGUEURCE, Directeur et Professeur à l'EnvA, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ma thèse.

Monsieur, je vous remercie profondément d'avoir accepté la direction de cette thèse, pour votre réactivité face à cette situation si particulière, vos remarques pertinentes, et votre humanité, merci.

À Monsieur Pascal ARNÉ, Maître de conférences à l'EnvA, pour m'avoir fait l'honneur d'être le premier examinateur de ma thèse.

Monsieur, je vous remercie pour les échanges pertinents au cours de ce travail de thèse, mais également pour vos enseignements sur la faune sauvage européenne.

À Madame Mélissa PACE, ancienne vétérinaire du Zoo Refuge – La Tanière,

Merci pour tout, de ce premier stage à tout ce que tu m'as appris, pour ces connaissances, tes idées, tes conseils, merci de m'avoir accueillie chez toi, pour toutes nos discussions, au zoo, ou plus personnelles. Tu m'as fait grandir et tu y es probablement pour beaucoup dans ce que je suis devenue. J'espère que t'épanouis dans ta nouvelle vie.

À la mémoire de Monsieur Christophe DESBOIS, initialement directeur de cette thèse,

Cette thèse lui est dédiée. Je garde de nos échanges leur grande richesse, mais surtout sa gentillesse, sa bienveillance et toute son humanité. Il m'a beaucoup appris. Mes pensées vont vers sa famille.

À l'ensemble du personnel du Zoo Refuge – Tanière : en particulier à l'équipe véto : Clémence Verguin, Carla Tio, Amandine Soyer ; et à l'équipe des soigneurs carnivores : Rémi, Elliott, Lisa, Kim, Diandra, Adam, Alexis, merci pour votre gentillesse et votre humour, pour m'avoir accueillie si gentiment, et pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées.

À Madame la Professeure Emmanuelle Titeux et à Madame Caroline Gilbert, pour les conseils apportés sur la partie éthologie de cette thèse.

À mes parents, mon frère, ma famille et mes amis de tous les horizons, aux différents félins plus ou moins sauvages : Alfred, Gustave et Raoul, à mes collègues actuels, et à tous ceux ayant croisé ma route et m'ayant fait grandir, la place me manque, les pensées non, merci.

Table des matières

Liste des figures	5
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	11
Introduction	13
Première partie : Étude bibliographique	15
1. L'anesthésie chez les grands félins	15
A. <i>L'anesthésie en parc zoologique</i>	15
a. Principe de l'anesthésie	15
b. Applications en parc zoologique	16
c. Applications de la sédation et de la tranquillisation	21
B. <i>Particularités des grands félins et protocoles</i>	21
a. Indications à l'anesthésie, la tranquillisation ou la sédation	22
b. Critères influençant le choix du protocole	22
c. Risques de l'anesthésie	22
C. <i>Différents protocoles anesthésiques utilisés en parcs sur les grands félins</i>	24
a. Conception d'un protocole anesthésique.....	24
b. Molécules utilisées.....	25
c. Synthèse des différents protocoles utilisés chez les grands félins dans la littérature	34
d. Voies alternatives à la voie intramusculaire.....	38
2. L'administration par voie intranasale.....	41
A. <i>Anatomie des cavités nasales des félins</i>	41
a. La muqueuse de la région respiratoire	42
b. La muqueuse de la région olfactive	43
c. Anatomie nerveuse.....	44
B. <i>Transport des molécules des cavités nasales au système nerveux central</i>	45
a. Barrières physiologiques à l'absorption nasale	45
b. Absorption des molécules par la muqueuse nasale et transport vers le SNC.....	46
c. Distribution au reste du SNC	47
d. Inconvénients.....	48
e. Avantages.....	49

C. Différents protocoles utilisés par voie intra-nasale chez différentes espèces.....	49
a. Félines	49
b. Canins.....	50
c. Lapins	52
d. Oiseaux.....	53
e. Reptiles.....	55
f. Faune sauvage.....	56
g. Médecine humaine	56
3. L'entraînement médical, ou medical training.....	57
A. Définition	57
B. Habituation et désensibilisation.....	58
C. Conditionnement classique ou pavlovien.....	59
D. Conditionnement opérant.....	59
E. Différentes techniques de training.....	62
F. Environnement et sécurité	63
G. Avantages et bénéfices du training.....	64
H. Utilisation du medical training chez les grands félins : revue bibliographique	65
4. Évaluation du stress.....	69
A. Définition	69
B. Physiopathologie.....	69
a. Les catécholamines.....	70
b. Les glucocorticoïdes	71
C. Méthodes d'évaluation	74
a. Méthodes invasives : prélèvements sanguins	74
b. Méthodes non invasives	76
c. Méthode d'évaluation comportementale.....	81
d. Réponses comportementales au stress, et stéréotypies	82
Deuxième partie : Étude expérimentale	93
1. Introduction	93
A. Objectifs principaux.....	93
B. Objectifs secondaires.....	94
2. Matériels et méthodes.....	94
A. Population étudiée	94

<i>B. Commémoratifs des animaux ayant participé à l'étude</i>	95
a. Berzingue – Léopard	95
b. Khéops – Tigre	95
c. Luna – Tigre.....	95
d. Khiara, Fidji et Orion – Léopards	95
<i>C. Lieu</i>	95
<i>D. Protocole</i>	99
<i>E. Paramètres étudiés</i>	100
a. Caractère et personnalité de l'animal	100
b. Environnement.....	101
c. Stress.....	101
d. Évaluation de l'injection	104
e. Suivi de la fréquence respiratoire	104
f. Évaluation de la sédation.....	104
<i>F. Analyse statistique</i>	106
3. Résultats	106
<i>A. Étude préliminaire</i>	106
a. Analyse des éthogrammes	106
b. Tests de personnalité	114
<i>B. Résultats des manipulations :</i>	122
a. Khiara – Médétomidine 10 µg/kg – 13/10/2021	122
b. Fidji – Butorphanol 0,1 mg/kg – 13/10/2021	124
c. Orion – Témoin eau – 24/08/2022	126
d. Khiara – Médétomidine 5 µg/kg – 24/08/2022	129
e. Khéops – Médétomidine 10 µg/kg – 18/08/2022	132
f. Luna – Médétomidine 10 µg/kg – 18/08/2022	136
g. Facilité d'administration	144
h. Réaction à l'instillation	144
i. Proportions instillées.....	144
4. Discussion	145
<i>A. Études préliminaires</i>	145
a. Éthogramme	145
b. Tests de personnalité	146

<i>B. Outils utilisés et résultats observés</i>	146
<i>C. Limites de cette étude préliminaire et perspectives</i>	149
Conclusion	151
Liste des références bibliographiques	153
Annexe 1	167
Annexe 2	168

Liste des figures

Figure 1 : Zones d'approche d'un animal (Chaï et Petit, 2013; Peniguel, 2020).....	17
Figure 2 : Masses musculaires à viser lors de téléanesthésie chez les félins (Fowler, 2008)	19
Figure 3 : Flèches hypodermiques (Isaza, 2014; Peniguel, 2020)	19
Figure 4 : Structure chimique de la médétomidine (PubChem, 2022)	29
Figure 5 : Cavités nasales des chats (Barone, 1997)	41
Figure 6 : Épithélium respiratoire de la muqueuse nasale du chat (Illum, 2000)	42
Figure 7 : Épithélium olfactif de la muqueuse nasale du chat (Illum, 2000).....	43
Figure 8 : Résumé des différents transports possibles par voie intra-nasale (Selvaraj <i>et al.</i> , 2018)	48
Figure 9 : Renforcement continu et renforcement intermittent : résumé des différents programmes (Rigaux, 2021).....	61
Figure 10 : Dispositif d'entraînement : la lionne est couchée sur la plateforme avec la target pendant que les manipulateurs manipulent la queue par la fenêtre (à gauche) ; l'entraîneur tient la target et le clicker, et un assistant donne les récompenses alimentaires (à droite) (Callealta <i>et al.</i> , 2020)	67
Figure 11 : Prélèvement sanguin (à gauche) et écouvillonnage vaginal (à droite) à travers la fenêtre du dispositif (Callealta <i>et al.</i> , 2020).....	67
Figure 12 : Effets physiologiques du stress à court et long terme sur l'hypothalamus (Lee <i>et al.</i> , 2015)	72
Figure 13 : Réponses théoriques au stress aigu (A) et chronique (B), évaluées par des mesures de glucocorticoïdes (Kozlowski, 2019).....	79
Figure 14 : Éthogramme récapitulatif chez les félins (Stanton <i>et al.</i> , 2015).....	86
Figure 15 : Description des comportements de l'éthogramme récapitulatif chez les félins (Stanton <i>et al.</i> , 2015).....	87
Figure 16 : Description des différentes vocalises chez les félins (Stanton <i>et al.</i> , 2015).....	90
Figure 17 : Intérieur de la fauverie 1	96
Figure 18 : Extérieur de la fauverie 1, entre deux enclos de transition, dits volières extérieures ...	96
Figure 19 : Fauverie 1, vue d'une volière extérieure (à gauche) et du passage (au centre) menant à l'enclos extérieur (à droite).....	96
Figure 20 : Vue d'un enclos extérieur (enclos d'Isabella, fauverie 1).....	97
Figure 21 : Fauverie 2, vue d'une des loges intérieures de Khéops (à droite) et Luna (à gauche), avec la trappe vers la volière extérieure ouverte	97
Figure 22 : Vue de la volière extérieure / enclos de transition de Khéops et Luna (fauverie 2).....	98

Figure 23 : Cage de training fixée à la trappe d'une cage (fauverie 1)	98
Figure 24 : Cage de training lors d'un entraînement médical, ici Orion dont la queue est manipulée par une soigneuse en vue d'une prise de sang (fauverie 1).....	98
Figure 25 : Dispositifs d'injection : Dispositif Pneumodog (en bas, relié à une tubulure puis finalement directement associée à la seringue lors de la manipulation) et seringues.....	100
Figure 26 : Proportion de comportements exprimés pour Firmin (Tigre)	107
Figure 27 : Proportion de comportements exprimés pour Berzingue (Léopard)	107
Figure 28 : Proportion de comportements exprimés pour Isabella (Tigre).....	108
Figure 29 : Proportion de comportements exprimés pour Khéops (Tigre)	108
Figure 30 : Proportion de comportements exprimés pour Léo (Lion).....	109
Figure 31 : Proportion de comportements exprimés pour Luna (Tigre)	109
Figure 32 : Proportion de comportements exprimés pour Nale (Lion)	110
Figure 33 : Proportion de comportements exprimés pour Pam (Tigre)	110
Figure 34 : Proportion de comportements exprimés pour Zampa (Lion).....	110
Figure 35 : Proportion de comportements exprimés pour Zuina (Lion).....	111
Figure 36 : Proportion de comportements exprimés pour Orion (Léopard).....	111
Figure 37 : Proportion de comportements exprimés pour Khiara (Léopard)	112
Figure 38 : Proportion de comportements exprimés pour Fidji (Léopard).....	112
Figure 39 : Proportion de comportements exprimés pour Black (Léopard).....	113
Figure 40 : Proportion de stress avec ou sans manipulation, en fonction des différents individus	113
Figure 41 : Agressivité envers un autre animal selon l'individu.....	115
Figure 42 : Agressivité envers un humain autre que son soigneur selon l'individu.....	119
Figure 43 : Caractère global des différents individus selon les soigneurs	121
Figure 44 : Évolution du stress évalué par le score de Volpato au cours de la manipulation avec Khiara – 10 µg/kg de médétomidine	123
Figure 45 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Volpato modifié au cours de la manipulation avec Khiara – 10 µg/kg de médétomidine	123
Figure 46 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Naples au cours de la manipulation avec Khiara – 10 µg/kg de médétomidine	124
Figure 47 : Données recueillies lors de la manipulation avec Khiara – 10 µg/kg de médétomidine	124
Figure 48 : Évolution du stress évaluée par le score de Volpato au cours de la manipulation avec Fidji – 0,1 mg/kg de butorphanol.....	125

Figure 49 : Données recueillies lors de la manipulation avec Fidji – 0,1 mg/kg de butorphanol...	126
Figure 50 : Évolution de la fréquence respiratoire (FR) au cours de la manipulation avec Orion – eau	127
Figure 51 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Naples au cours de la manipulation avec Orion – eau.....	127
Figure 52 : Évolution du stress évalué par le score de Volpato au cours de la manipulation avec Orion – eau	128
Figure 53 : Proportion de temps de stress au cours de la manipulation avec Orion – eau	128
Figure 54 : Données recueillies lors de la manipulation avec Orion – eau	129
Figure 55 : Évolution de la fréquence respiratoire (FR) lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine	130
Figure 56 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Naples lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine	130
Figure 57 : Évolution du stress évalué par le score de Volpato lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine	131
Figure 58 : Proportion de temps de stress lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine	131
Figure 59 : Données recueillies lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine	132
Figure 60 : Évolution de la fréquence respiratoire (FR) lors de la manipulation avec Khéops – 10 µg/kg de médétomidine	133
Figure 61 : Évolution de la sédation évaluée par le score de sédation de Naples lors de la manipulation avec Khéops – 10 µg/kg de médétomidine	133
Figure 62 : Administration par voie intra-nasale au moyen d'une seringue de la médétomidine chez Khéops.....	134
Figure 63 : Posture de Khéops après l'administration par voie intra-nasale au moyen d'une seringue de la médétomidine.....	134
Figure 64 : Proportion de temps de stress lors de la manipulation avec Khéops – 10 µg/kg de médétomidine	135
Figure 65 : Données recueillies lors de la manipulation avec Khéops – 10 µg/kg de médétomidine	136
Figure 66 : Évolution de la fréquence respiratoire (FR) lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine	137
Figure 67 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Volpato modifié, lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine	137
Figure 68 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Naples, lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine	138

Figure 69 : Administration par voie intra-nasale du produit dans la narine gauche de Luna par deux soigneuses (à gauche, donnant un morceau de poulet, et à droite, injectant), lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine (1/2)	139
Figure 70 : Administration par voie intra-nasale du produit dans la narine gauche de Luna par deux soigneuses (à gauche, donnant un morceau de poulet, et à droite, injectant), lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine (2/2)	139
Figure 71 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, et ne réagissant presque pas aux différentes stimulations (1/2)	140
Figure 72 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, et ne réagissant presque pas aux différentes stimulations (2/2)	140
Figure 73 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, et ne réagissant presque pas aux différentes stimulations, avec une mydriase importante	140
Figure 74 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, avec une vasoconstriction périphérique importante, remarquable au niveau des muqueuses gingivales (1/2) ...	141
Figure 75 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, avec une vasoconstriction périphérique importante, remarquable au niveau des muqueuses gingivales (2/2) ...	141
Figure 76 : Vomissement produit par Luna vers T+23 minutes.....	142
Figure 77 : Évolution du stress évalué par le score de Volpato modifié, lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine	142
Figure 78 : Proportion des temps de stress lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine	143
Figure 79 : Données recueillies lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine	144
Figure 80 : Comparaison des dispositifs seringue et Pneumodog pour la réaction à l'injection, la facilité d'administration, et la proportion injectée	145
Figure 81 : Administration d'eau dans la narine gauche d'un léopard (Berzingue) par une soigneuse	145

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des différents protocoles anesthésiques chez le lion (<i>Panthera leo</i>)	34
Tableau 2 : Synthèse des différents protocoles anesthésiques chez le tigre (<i>Panthera tigris</i>)	36
Tableau 3 : Synthèse des différents protocoles anesthésiques chez le léopard (<i>Panthera pardus</i>)	37
Tableau 4 : Synthèse des renforcements (R) et punitions (P) positifs (+) ou négatifs (-).....	60
Tableau 5 : Renforcements continu et intermittent : résumé des différents programmes (Rigaux, 2021)	61
Tableau 6 : Échelle de stress, d'après Volpato <i>et al</i> (Volpato <i>et al.</i> , 2015).....	101
Tableau 7 : comportements considérés comme des réactions au stress	102
Tableau 8 : Comportements autres, considérés comme ne correspondant pas à une réaction de stress pour l'animal.....	102
Tableau 9 : Description des comportements de l'éthogramme	103
Tableau 10 : Échelle de Volpato modifiée (d'après (Volpato <i>et al.</i> , 2015))	105
Tableau 11 : Score de sédation de Naples (Naples <i>et al.</i> , 2010).....	105
Tableau 12 : Agressivité envers un autre animal selon l'individu et le soigneur	114
Tableau 13 : Résultat de l'analyse statistique de l'agressivité envers un autre animal, selon l'individu	114
Tableau 14 : Comparaison de l'agressivité envers un autre animal entre deux individus.....	115
Tableau 15 : Agressivité envers un humain autre que son soigneur selon l'individu et le soigneur	116
Tableau 16 : Résultat de l'analyse statistique de l'agressivité envers un humain autre que son soigneur, selon l'individu	117
Tableau 17 : Comparaison de l'agressivité envers un humain autre que son soigneur entre deux individus	117
Tableau 18 : Caractère global selon l'individu et le soigneur	119
Tableau 19 : Résultat de l'analyse statistique du caractère global, selon l'individu	119
Tableau 20 : Comparaison du caractère global entre deux individus	120
Tableau 21 : Proportion des temps de stress lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine.....	143

Liste des abréviations

- ACTH : *adrenocorticotropic hormone*, ou hormone corticotrope
- ADH : hormone anti-diurétique
- ARNm : Acide ribosonucléique messenger
- ASA: American Society of Anesthesiologists
- AVP: arginine vasopressine
- BCB: Blood Cerebrospinal fluid Barrier
- BHM: barrière hémato-méningée
- Butor: butorphanol
- °C: degré Celsius
- CBG: *corticosteroid binding protein*
- CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
- CRH : *corticotropin releasing hormon* ou corticolibérine
- CO₂ : dioxyde de carbone
- Déto : détomidine
- Diaz: diazépam
- EAZA: European Association of Zoos and Aquaria
- ECG : électrocardiogramme
- EIA : enzyme immunoassay
- FR : fréquence respiratoire
- FSH : Hormone de stimulation folliculaire
- G : gauges
- GABA : acide gamma-aminobutyrique
- GC : glucocorticoids
- GH : *Growth hormone* ou hormone de croissance
- GnRH : *Gonadotropin-Releasing Hormone*
- H : heure
- HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- HPLC : chromatographie liquide de haute performance
- IGF-1 : *Insulin Like Growth Factor 1*
- IM : intramusculaire
- IN : intra-nasal
- IV : intraveineux
- Ket : kétamine
- Kg : kilogramme
- LCS : liquide cérébro-spinal
- LH : Hormone lutéinisante
- µg : microgrammes
- µg/kg : microgrammes par kilogramme
- µm : micromètre
- µg/L : microgramme par litre
- Manip : manipulation
- Mean Diff: Mean difference
- Med: médédomidine
- Mid: midazolam
- Min: minute
- mL : millilitres
- Mm/min : millimètres par minute

- Mpm : mouvements par minute
- N/L : neutrophiles/lymphocytes
- NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
- NOP : récepteurs à la nociceptine/orphanine
- NR : non réalisé
- Ns : non significatif
- P : punitions
- PO : per os
- PRL : Prolactine
- R : renforcement
- RIA : radioimmunoassay
- SD : standard error
- SNC : système nerveux central
- SpO2 : saturation périphérique en oxygène
- T + X min/h : temps + x minutes/heure
- TZ : tilétamine-zolazépam
- Xyl : xylazine

Introduction

En médecine zoologique, de nombreux actes nécessitent une anesthésie, que ce soit pour un examen clinique ou des soins. De nombreux protocoles sont utilisés en parc zoologique sur les grands félins, employant les $\alpha 2$ -agonistes, les morphiniques, les benzodiazépines, et les dissociatifs principalement. Néanmoins les risques d'une anesthésie de grands félins ne sont pas négligeables, et une anesthésie entraîne souvent un stress important pour l'individu (Ramsay, 2014).

Afin d'éviter ces risques, l'entraînement médical peut permettre de réaliser certaines manipulations de façon vigile (Rigaux, 2021).

Ceci étant, les grands félins peuvent manifester des réactions au stress relativement importantes, rendant leur coopération parfois difficile.

Le stress peut être présent de façon aiguë ou chronique, et s'avérer bon ou mauvais. Les facteurs stressants entraînent des réactions pour faire face au stress, aussi bien comportementales que physiologiques (système nerveux autonome, endocrine, immun...) (Moberg, 2000). Il existe ainsi différents moyens d'évaluer le stress, par des paramètres biologiques, dont les biais peuvent être nombreux, ou comportementaux. Les observations comportementales doivent cependant être réalisées en regard de l'espèce, et il est nécessaire d'établir un éthogramme de l'espèce étudiée.

Pour pallier au problème du stress lors des manipulations, la tranquillisation est envisageable. Différentes voies d'administration sont possibles, la plus classique étant la voie intramusculaire, mais aussi la voie orale, et la voie intra-nasale.

La voie intra-nasale, bien que peu utilisée en médecine vétérinaire, est courante en médecine humaine. Elle présente de nombreux avantages, dont celui de la vascularisation de la muqueuse intra-nasale, permettant une diffusion des molécules rapide, tout en évitant la barrière hémato-méningée (Hirlekar et Momin, 2018). En médecine vétérinaire, la voie intra-nasale est décrite pour différentes espèces (chien, oiseaux, reptiles, ...) mais n'est que peu décrite chez les chats, et aucune étude n'évoque cette utilisation chez les grands félins à l'heure actuelle.

Le but de cette étude expérimentale est d'évaluer les effets de tranquillisation de la médétomidine et du butorphanol chez les grands félins, et le stress, lors de manipulations initialement stressantes, ainsi que la faisabilité de cette méthode d'administration.

Pour cela, nous présenterons dans un premier temps les principes de l'anesthésie et de la tranquillisation des grands félins en parc zoologique, ainsi que l'utilisation de la voie intra-nasale. Ensuite, nous explorerons les mécanismes des réactions au stress, et les façons de les évaluer. Enfin, nous nous intéresserons à l'entraînement médical, ou medical training.

Dans un deuxième temps, nous nous concentrerons sur la partie expérimentale en la présentant d'abord, puis en décrivant et interprétant les résultats obtenus.

Première partie : Étude bibliographique

1. L'anesthésie chez les grands félins

A. L'anesthésie en parc zoologique

a. Principe de l'anesthésie

L'anesthésie est essentielle en médecine zoologique, mais aussi plus largement en médecine vétérinaire. Elle permet la réalisation de nombreux actes, chirurgicaux, mais également examens cliniques, examens complémentaires (imagerie...).

L'anesthésie, contention chimique, représente une alternative à la contention physique, notamment en réduisant le stress lors des actes réalisés, en réduisant le risque pour l'opérateur lorsqu'il s'agit d'animaux dangereux, mais surtout en plaçant l'animal dans des conditions idéales afin d'éviter, ou du moins de fortement limiter, toute sensation de douleur liée à l'acte réalisé.

L'anesthésie est classiquement définie comme « un état réversible de dépression du système nerveux central, induit par l'administration d'un médicament et aboutissant à une perte de sensibilité et de réponse à des stimulations extérieures ». Cet état de perte de sensibilité est obtenu grâce à différents médicaments, de façon réversible et contrôlée. Il existe différents types d'anesthésie :

- L'anesthésie locale, topique ou par infiltration,
- L'anesthésie régionale : blocs nerveux périphériques, anesthésie épidurale, spinale ou intra-nerveuse
- L'anesthésie générale.

Les anesthésies locorégionales ne sont pas associées à une perte de conscience, et nous ne les traiterons pas ici.

L'anesthésie générale est au centre de trois concepts :

- La perte de conscience : absence de perception et mémorisation de stimuli sensitifs et moteurs,
- La diminution voire la suppression des réflexes du système nerveux proprioceptif (afin d'obtenir une myorelaxation notamment), et du système nerveux autonome
- L'analgésie, soit la suppression des réponses ou réactions à la douleur.

La molécule parfaite, permettant de réunir ces trois grands principes, n'existe pas, et il est donc nécessaire de combiner lors de l'élaboration d'un protocole.

Il ne faut pas non plus négliger la sécurité dans le choix d'un protocole. La recherche d'une toxicité la plus faible possible est réalisable en faisant appel à différentes molécules, qui, en se potentialisant, permettent une diminution de leur dose et donc de leurs effets secondaires. On appelle ce concept le principe d'anesthésie balancée (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

L'état d'inconscience peut être obtenu à différents degrés, qui sont par ordre croissant :

- La tranquillisation : elle est définie par un changement comportemental au cours duquel l'anxiété est réduite, voire supprimée, et où le patient est détendu tout en ayant conscience de l'environnement qui l'entoure.

- La sédation : Il s'agit d'un état de dépression centrale accompagné de somnolence. Le patient n'est en général pas conscient de son environnement mais peut être réveillé par certains stimuli extérieurs. Elle est donc plus forte que la tranquillisation.
- La narcose : il s'agit d'un état de sommeil profond médicalement induit duquel le patient ne peut être facilement réveillé. Selon les effets recherchés pour l'acte réalisé, elle peut être ou non accompagnée d'anti-nociception suivant les techniques et les molécules utilisées.
- L'anesthésie générale : Elle est définie par un état d'inconscience généralisée caractérisée par une dépression contrôlée et réversible du SNC et de la perception. Dans cet état, le patient ne peut pas être réveillé par des stimuli extérieurs. Les fonctions sensitives, motrices et les réflexes autonomes sont atténués à des degrés variables selon les protocoles utilisés.

Une anesthésie générale est divisée en différentes phases :

- Afin de limiter les doses d'anesthésiques nécessaires, il est important de diminuer le stress de l'animal. Dans la mesure du possible, il est donc préférable de réaliser une phase de prémédication.
- Une fois l'animal prémédiqué, il est possible de réaliser l'induction, c'est-à-dire la phase où on obtient une perte de conscience de l'animal.
- La phase d'entretien suit la phase d'induction, et permet de maintenir l'animal en état d'inconscience, de myorelaxation et d'analgésie (selon les effets initialement souhaités).
- Enfin, une anesthésie générale se termine par la phase de réveil. Cette phase correspond au retour à la conscience, et il s'agit d'une phase critique, notamment car les risques y sont importants, puisqu'une grande partie des décès liés à l'anesthésie ont lieu pendant cette phase (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

b. Applications en parc zoologique

En médecine zoologique, les espèces soignées sont généralement anesthésiées. En effet, elles présentent la plupart du temps un comportement de fuite ou d'agressivité envers les humains.

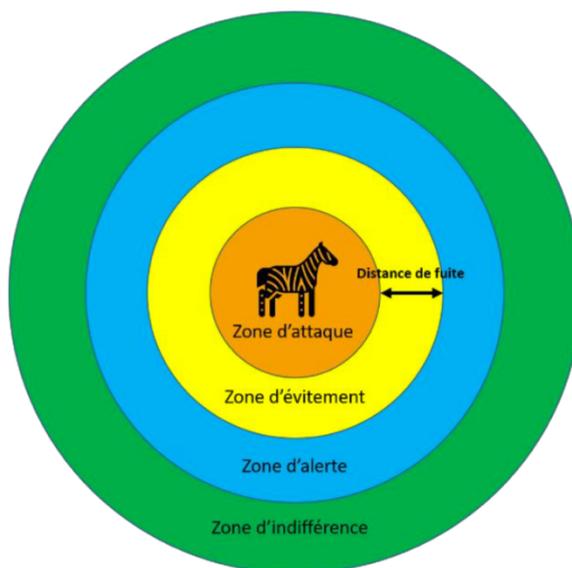
Certaines espèces peuvent, sous les effets du stress, se blesser, au cours d'une réaction de fuite, ou déclencher des myopathies de capture, aussi appelées rhabdomyolyse, souvent mortelles (Chaï et Petit, 2013).

Chaque intervention, en médecine zoologique, doit donc être réfléchi, avec comme principe de base, celui de « ne pas nuire » (Peniguel, 2020). Pour cela, une connaissance de l'espèce abordée est nécessaire, notamment concernant ses particularités biologiques. Il est également important d'avoir en tête les différentes zones d'approches de l'animal. Celles-ci peuvent être divisées en 4 catégories :

- La zone d'attaque : elle est délimitée par la distance maximale à laquelle l'animal pourra avoir une réaction d'attaque vis-à-vis de l'opérateur ou de stress intense.
- La zone d'évitement : elle comprend la zone d'attaque, et est délimitée par la distance maximale, appelée distance de fuite, à partir de laquelle l'animal aura une réaction de fuite. La distance de fuite est d'autant plus faible que l'animal est craintif.
- La zone d'alerte : elle comprend la zone d'évitement et par conséquent la zone d'attaque. Elle est délimitée par la distance maximale à partir de laquelle l'animal sera en état d'alerte à cause de la présence du manipulateur. Cette zone est souvent confondue avec la zone d'évitement.
- La zone d'indifférence : cette zone représente toutes les positions où le manipulateur peut se trouver sans risquer d'inquiéter l'animal.

Ces zones sont représentées sur la figure suivante (Figure 1).

Figure 1 : Zones d'approche d'un animal (Chaï et Petit, 2013; Peniguel, 2020)



Lorsqu'on a besoin d'examiner un animal il est possible de réaliser soit une contention physique, soit une contention chimique.

- *Immobilisation physique*

L'immobilisation physique est historiquement la plus vieille technique. Elle a lieu en deux temps, d'abord avec la capture puis avec la contention physique de l'animal. La capture peut être réalisée grâce à différents moyens, filets ou caisse-trappes par exemple. La contention, ensuite, est réalisée soit à mains nues, soit avec différents outils : gants de contention en cuir, cage de contention, ... L'immobilisation physique n'est pas réalisable quelle que soit l'espèce : il faut en effet que celle-ci ne soit pas d'un gabarit trop important ni trop dangereuse pour le manipulateur (Fowler, 2008; Shury, 2014).

L'immobilisation physique peut représenter différents risques, pour l'animal mais aussi pour le manipulateur.

Pour l'animal, elle peut représenter un stress important. La physiologie du stress sera abordée dans une prochaine partie, mais ce stress, par ses effets physiopathologiques, peut avoir des conséquences désastreuses sur un organisme : psychologiques, comportementales, et physiologiques (tachycardie, baisse d'immunité, ...) (Chaï et Petit, 2013; Fowler, 2008).

Un autre risque associé à ces captures sont les affections traumatiques. Elles peuvent être diverses :

- Squelettiques (fractures)
- Cutanées (plaies, ...)
- Musculo-tendineuses (contusions, entorses)
- Vasculaires (hémorragies, hématomes)
- Nerveuses (commotion cérébrale, paralysie, ...)

L'autre grand risque associé à ces captures, déjà évoqué plus haut, est la myopathie de capture, ou rhabdomyolyse.

La rhabdomyolyse touche principalement les mammifères et plus particulièrement les herbivores, mais aussi les oiseaux. Elle est due à un stress et à un effort musculaire intense. Elle est souvent rencontrée après une poursuite, une contention, une capture, ou un transport d'animaux (Paterson, 2014). Cet effort provoque, par différents mécanismes, une hypoxie brutale des tissus et une acidose métabolique. Les deux phénomènes provoquent des nécroses musculaires, et entraînent une myoglobinémie, et par conséquent une insuffisance rénale aiguë. Les signes cliniques apparaissent généralement entre sept et quatorze jours après la capture, mais elle peut aussi se déclencher le jour-même et jusqu'à deux mois après. Les signes cliniques sont variés : douleur, raideur, coloration possible des urines brunâtres, due à la myoglobinurie, ataxie, parésie, paralysie, voire même une mort soudaine. Dans les cas les plus graves, l'acidose peut être assez forte pour déclencher un œdème pulmonaire ou une fibrillation cardiaque, provoquant un collapsus vasculaire et une mort subite au cours de la capture (Chaï et Petit, 2013; Fowler, 2008; Paterson, 2014).

- *Immobilisation chimique*

L'immobilisation chimique est extrêmement fréquente en parc zoologique, et peut être combinée ou non avec l'immobilisation physique.

Elle peut être réalisée de différentes façons, par administration parentérale directe, ou par téléanesthésie.

- Administration parentérale directe

L'administration parentérale directe regroupe les injections intramusculaires, intraveineuses, et sous-cutanées de molécules anesthésiques. Elle est réalisable lorsqu'un animal est soit contenu physiquement soit coopératif. Le medical training, ou entraînement médical, dont nous reparlerons plus tard, est en effet utile pour ce genre d'actes. Un animal peut apprendre à rester immobile alors qu'une personne réalise une injection, que ce soit intramusculaire (en étant par exemple coincé dans une cage de contention), ou intraveineuse, chez des primates entraînés à la ponction intraveineuse par exemple. Cependant, cette contention « volontaire » demande beaucoup de temps d'apprentissage, et n'est pas forcément applicable à tous les individus (Peniguel, 2020).

- La téléanesthésie

Pour de nombreuses espèces, une contention physique n'est pas envisageable car les animaux sont trop forts, ou trop dangereux. C'est le cas de nombreux grands herbivores ou carnivores, dont la plupart des félins. La téléanesthésie consiste à injecter des produits anesthésiques à distance, par voie intramusculaire. L'objectif est de viser les masses musculaires (épaule, croupe), afin de limiter les risques (Casas, 2020; Chaï et Petit, 2013; Fowler, 2008; Peniguel, 2020).

Figure 2 : Masses musculaires à viser lors de téléanesthésie chez les félins (Fowler, 2008)

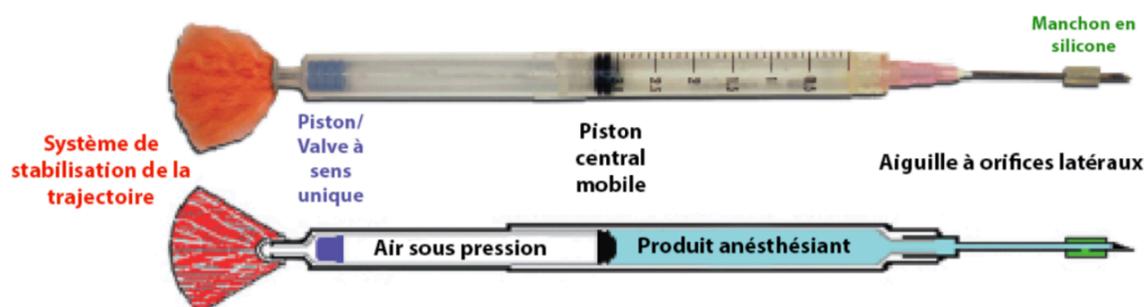


Flèches hypodermiques

Les flèches utilisées pour les injections de téléanesthésie sont particulières. Elles sont appelées flèches hypodermiques. Elles sont composées de quatre parties : une zone de stockage du produit anesthésique (mais il peut également s'agir d'un vaccin, d'un antibiotique, ou de toute autre injection), une méthode d'injection, une aiguille particulière permettant de percer la peau de l'animal, et un système de stabilisation de la flèche.

Le modèle le plus couramment utilisé en parc zoologique français est un système à deux chambres à air comprimé. Une première partie, du côté de l'aiguille, contient le produit à injecter, et une deuxième chambre, à l'arrière, contient de l'air mis sous pression. Un piston mobile sépare ces deux parties, et un piston faisant office de valve se situe à l'arrière de la flèche. Ce dernier permet d'ajouter de l'air dans la chambre postérieure et donc d'augmenter la pression, ce qui a pour effet de pousser le piston mobile vers l'avant de la flèche. En avant de la flèche se trouve un embout où se fixe l'aiguille. Les aiguilles utilisées ont la particularité de ne pas être percées à l'extrémité mais de posséder un ou deux orifices latéraux, initialement oblitérés par un manchon en silicone (Figure 2) (Isaza, 2014; Peniguel, 2020).

Figure 3 : Flèches hypodermiques (Isaza, 2014; Peniguel, 2020)



La taille de la seringue et les dimensions de l'aiguille sont choisies en fonction de l'animal visé, de la distance, du volume à injecter, et de l'expérience du manipulateur.

Une flèche se prépare en différentes étapes :

- Vérification de l'intégrité de la seringue et de son bon fonctionnement.
- Mise en place du piston à l'emplacement voulu par injection d'air via l'embout où l'aiguille sera ensuite fixée. Il est ainsi possible d'injecter la dose de produit dans le compartiment dédié.
- Mise en place de l'aiguille à l'extrémité de la flèche puis mise en place du manchon en silicone au niveau des orifices latéraux de l'aiguille, afin d'empêcher la sortie du liquide lors de la mise sous pression.
- Injection d'air dans le compartiment postérieur dédié.
- Mise en place du stabilisateur sur l'embout postérieur.

Le liquide sera injecté lors de l'impact, car alors le manchon en silicone se déplace vers l'arrière et le liquide peut sortir, sous la pression de l'air comprimé, par les deux orifices latéraux (Peniguel, 2020).

Systemes de projection

Il existe de nombreux systèmes de projection, qui seront choisis en fonction de différents critères : espèce (taille, poids, épaisseur de la peau) et distance animal-manipulateur.

Il est par exemple possible, dans le cas où la distance animal-manipulateur est faible, d'utiliser une sarbacane, où la projection est contrôlée par le seul souffle du manipulateur.

Pour des distances plus importantes, ou selon l'espèce, il est également possible d'utiliser des systèmes à air comprimé, comme le pistolet, ou le fusil (Peniguel, 2020).

Risques

Les risques associés à la téléanesthésie sont divers. D'abord, un des risques est de provoquer des lésions au moment du fléchage. L'animal est en mouvement et il est donc possible de viser la croupe ou l'épaule, et que la flèche atteigne le flanc et donc la cavité thoracique ou abdominale, ce qui est plus traumatique. On peut ainsi rencontrer des hémobdomens, ou des pneumothorax par exemple. Il est également possible, si la pression est trop importante, d'occasionner des blessures, des fractures associées au fléchage, mais aussi des hématomes ou des contusions (Chaï et Petit, 2013).

Un autre inconvénient est que la flèche peut ne pas atteindre le tissu musculaire. L'injection est alors réalisée en sous-cutané, et l'animal peut alors mettre plus de temps à s'endormir, le temps que les anesthésiques se diffusent dans l'organisme. La qualité anesthésique peut également être moindre, avec un animal, pouvant être dangereux, dormant trop peu profondément. De plus, une flèche peut ne pas complètement s'injecter et il est alors difficile d'estimer les doses de chaque molécule réellement injectée.

Le fléchage est un événement stressant, non seulement pour l'individu visé, mais aussi pour les autres individus du groupe, qui connaissent généralement le fléchage et peuvent paniquer.

Enfin, si l'animal visé se trouve dans un groupe, il est aussi possible de toucher un autre animal au lieu de l'animal voulu. Ceci peut poser différents problèmes, parmi lesquels des risques de surdosage anesthésique, puisque la flèche n'était pas destinée à cet animal, ou des risques traumatiques, car l'animal ne devant pas être visé, il ne reçoit généralement pas la flèche aux endroits les moins risqués (Chaï et Petit, 2013; Peniguel, 2020).

c. Applications de la sédation et de la tranquillisation

La sédation en parc zoologique est également utilisée, notamment pour les animaux que l'on ne souhaite pas anesthésier complètement, afin d'éviter des complications au réveil par exemple.

Des choix de tranquillisation peuvent également être opérés afin d'obtenir des animaux plus calmes. Par exemple, lors d'une mise en contact avec des congénères, ou lors de conflits entre plusieurs individus, il peut être utile d'avoir des animaux tranquilisés afin de limiter les conflits et des potentielles blessures. La tranquillisation peut aussi être choisie pour les transports d'animaux (L. Ball et Hofmeyr, 2014).

Il existe des agents de tranquillisation courte, et d'autres de tranquillisation longue.

Les tranquillisations courtes peuvent être obtenues avec des α 2-agonistes (xylazine, détomidine, médétomidine, dexmédétomidine), des phénothiaziques (acépromazine), des butyrophénones (halopéridol, azapérone), et des benzodiazépines (diazépam, midazolam).

Les tranquillisations longues sont obtenues grâce à d'autres phénothiaziques (perphénazine énanthate, palmitate de pipotiazine) ou par de l'acétate de zuclopenthixol.

La sédation peut être choisie pour réaliser des interventions peu douloureuses, ou qui ne nécessitent pas d'avoir un animal anesthésié. Par exemple, une sédation debout peut être préférée pour réaliser un examen clinique rapproché, des radiographies ou échographies, ou une prise de sang, selon l'espèce. Elle peut également être choisie pour faire monter sans trop de stress un animal dans une caisse de transport (Chave, 2011).

Ces sédations sont plus souvent utilisées chez des animaux représentant relativement peu de risques pour le personnel travaillant autour. Un animal considéré comme dangereux aura souvent tendance à être anesthésié complètement afin d'assurer la sécurité du personnel.

Ces protocoles peuvent être réalisés en utilisant la voie intramusculaire, mais sont également décrits par la voie orale (Peniguel, 2020).

B. Particularités des grands félins et protocoles

La famille des *Felidae* est composée de 38 espèces. Les grands félins comprennent le genre *Panthera* ainsi que les guépards et les panthères nébuleuses. Les guépards (*Acinonyx jubatus*) et la panthère nébuleuse (*Neofelis nebulosa*) sont les seuls représentants de leur genre. Le genre *Panthera* regroupe uniquement des grands félins :

- Lion (*Panthera leo*)
- Tigre (*Panthera tigris*)
- Léopards (*Panthera pardus*)
- Panthère des neiges (*Panthera uncia*)
- Jaguar (*Panthera onca*)

Ces différentes espèces comprennent des sous-espèces.

La famille des *Felis* regroupe, quant à elle, les petits félins, qui sont de tailles très variables, allant du chat à pieds noirs (*Felis nigripes*) (1,5-2,75 kg) au puma (*Felis concolor*) (36 – 103 kg) (Ramsay, 2014).

Nous nous concentrerons ici sur les grands félins, et plus particulièrement sur les lions (*Panthera leo*), tigres (*Panthera tigris*) et léopards (*Panthera pardus*).

a. Indications à l'anesthésie, la tranquillisation ou la sédation

Au vu de la taille, du poids, et de la dangerosité des grands félins, Ramsay, dans le *Zoo Animal Wildlife Immobilization and Anesthesia*, considère qu'il est nécessaire de réaliser une contention chimique dans la plupart des cas, afin de pouvoir effectuer un examen clinique approfondi et de réaliser des prélèvements, sauf dans de rares cas où, grâce au training, il est possible de réaliser des prélèvements sanguins au niveau de la queue par exemple (Ramsay, 2014).

Les indications à l'anesthésie des grands félins sont donc nombreuses : examen clinique, bilan de santé (gériatrique par exemple), transport, lorsque les animaux ne sont pas habitués à rentrer en caisse, examens complémentaires (radiographie, échographie), diagnostic de gestation, identification (par transpondeur électronique), prélèvements (raclage cutané, prise de sang, écouvillons, collecte de semence), taille des griffes, soins dentaires, suture cutanée ou chirurgies plus ou moins importantes (stérilisation, gestion de fracture, corps étranger), et insémination artificielle... (Araujo *et al.*, 2018; Callealta *et al.*, 2019; Lueders *et al.*, 2012)

b. Critères influençant le choix du protocole

Le protocole est choisi en fonction des actes réalisés, et du temps nécessaire, et la profondeur de narcose souhaitée est alors variable.

Différents critères peuvent influencer le choix d'un protocole anesthésique.

Comme chez les animaux domestiques, les caractéristiques de l'animal peuvent influencer la réponse à l'anesthésie et le temps d'induction (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

On peut citer par exemple l'âge de l'individu (un individu pédiatrique ou gériatrique sera plus sensible qu'un adulte), la taille, le poids, l'état d'engraissement, le sexe, le statut reproducteur, l'espèce, et le statut ASA de l'animal. D'autres critères entrent en compte aussi, comme le tempérament de l'animal. En effet, un animal stressé nécessitera souvent des doses plus élevées qu'un animal calme. De plus, Guthrie, en 2019, a montré que les félins captifs, donc plus habitués à la présence humaine, nécessitent souvent une dose anesthésique plus faible que les félins à l'état sauvage (Casas, 2020).

Il ne faut pas non plus négliger l'aspect sécurité lors de ces interventions. En effet, les grands félins sont des espèces dangereuses, et pour assurer la sécurité des différentes personnes présentes lors d'une anesthésie, l'accès à l'animal est donc interdit pendant toute la phase d'induction et de réveil, or les complications apparaissent la plupart du temps lors de ces phases (Casas, 2020).

En outre, les injections étant réalisées la plupart du temps par téléanesthésie, le poids des animaux est estimé, ce qui peut conduire à des erreurs de dosage lors du fléchage.

Enfin il existe aussi des risques non négligeables, de par la dangerosité de l'animal, déjà évoquée ci-dessus, mais aussi par rapport à la téléanesthésie et à la manipulation des molécules d'anesthésie, pour la santé du personnel.

c. Risques de l'anesthésie

Une anesthésie présente toujours des risques pour l'animal.

Ceux-ci peuvent être d'ordre physique, cardio-vasculaire, respiratoire, mais aussi consister en des troubles de la thermorégulation, digestifs, métaboliques, de la reproduction, du système immunitaire...

Les risques physiques peuvent surtout avoir lieu au moment de l'induction, car les animaux peuvent se blesser dans leur enclos en s'endormant par exemple, d'où la nécessité de travailler dans un lieu globalement sécurisé, afin de limiter ces risques au maximum. Ils peuvent aussi être blessés lors de la téléanesthésie, que nous avons déjà évoquée précédemment (Chai et Petit, 2013).

Concernant la composante cardio-vasculaire, la plupart des molécules anesthésiques ont des effets sur ce système. Il est alors possible d'observer une baisse du débit sanguin dans les tissus, une diminution du transport d'oxygène et de substances nutritives pour répondre aux besoins métaboliques, mais aussi à la diminution de l'élimination du dioxyde de carbone et des autres déchets métaboliques (Casas, 2020).

De plus, dans le contexte d'un examen pré-anesthésique limité, un animal peut présenter des anomalies cardio-vasculaires (même minimales) qui n'auront pas été considérées lors de l'élaboration du protocole anesthésique. Ces anomalies peuvent donc avoir de lourdes conséquences sur la stabilité hémodynamique de l'individu lors de son anesthésie. Cet exemple souligne aussi l'importance d'un monitoring et d'une surveillance précise de l'anesthésie.

Les troubles respiratoires sont principalement l'hypoxémie et l'hypoventilation. Cette hypoventilation peut être due à un mauvais positionnement de l'animal, à des sécrétions ou à des régurgitations. Elle peut aussi être due à une trop forte concentration de gaz anesthésiques inhalés, l'hypoventilation étant alors dose dépendante. Cette hypoventilation conduit à une hypercapnie qui peut se compliquer d'une hypoxémie à l'origine d'une hypoxie qui peut entraîner la mort de l'individu (Casas, 2020).

Les troubles de la thermorégulation peuvent être dus à la capture, et au stress engendré par celle-ci. Il peut s'agir d'hypothermie ou bien d'hyperthermie. L'hyperthermie est caractérisée par une augmentation de la température corporelle supérieure à 41°C (Tranquilli *et al.*, 2015). L'hyperthermie peut résulter d'une augmentation de la température extérieure, mais aussi d'une augmentation du métabolisme. Cette hyperthermie entraîne une vasodilatation généralisée, et ainsi une hypotension importante, ce qui peut conduire à une défaillance cardiovasculaire, voire à la mort de l'individu (Nielsen, 1999). L'hyperthermie, par l'augmentation des besoins en oxygène de l'organisme, peut entraîner une hypoxie généralisée, touchant généralement le foie, les reins et le cerveau (Fowler, 2008). D'autres complications sont possibles, parmi lesquelles une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une acidose, un œdème pulmonaire non cardiogénique, ou des troubles du rythme cardiaque (Fahlman, 2008; Junot et Touzot-Jourde, 2015).

L'hypothermie, au contraire, est définie comme une baisse de la température corporelle inférieure à 35°C (Tranquilli *et al.*, 2015). Les hypothermies surviennent généralement lors de conditions extérieures avec des températures basses, ou lors d'une anesthésie prolongée. Contrairement à l'hyperthermie, l'hypothermie entraîne une vasoconstriction périphérique, pouvant entraîner une hypoxie tissulaire par défaut de perfusion. Différents systèmes peuvent être affectés et le métabolisme cellulaire est alors susceptible de diminuer. La conduction myocardique peut être touchée, ce qui diminue la post-charge et la pression sanguine, menant à une bradycardie. Ces hypothermies allongent le temps de réveil, et majorent les complications péri-opératoires.

Les troubles digestifs consistent principalement en des vomissements et des régurgitations, ayant lieu principalement au moment de l'induction. Les troubles métaboliques sont principalement

des acidoses, suite au stress de la capture, mais aussi des hypoglycémies ou des myopathies de capture, déjà évoquées précédemment (Fowler, 2008).

Enfin, il existe un risque de renarcotisation lors de fortes doses d'anesthésiques et d'antagonisation. Il s'agit d'un phénomène pendant lequel les animaux peuvent montrer des signes de sédation, même plusieurs heures après une anesthésie, et ce malgré l'injection de molécules de réversion. Ce phénomène est le plus souvent observé lors de l'utilisation $\alpha 2$ -agonistes ou d'opioïdes. La renarcotisation peut être due à un cycle entéro-hépatique, à un stockage des molécules dans le tissu adipeux, associé à un relargage plus lent de celles-ci, après la métabolisation de l'antagoniste, à un sous dosage de l'antagoniste, et enfin à une durée d'action de l'antagoniste plus courte que celle de la molécule injectée (Wardzynski, 2004). Les conséquences de la renarcotisation sont celles d'une anesthésie, d'autant plus si ce phénomène est intense. La solution consiste à injecter de nouveau une dose de la molécule de réversion, et de surveiller l'animal pendant ce temps (Ferreira, 2016).

C. Différents protocoles anesthésiques utilisés en parcs sur les grands félins

a. Conception d'un protocole anesthésique

L'anesthésie de grands félins rejoint les mêmes grands principes que l'anesthésie des félins domestiques, tout en ayant quelques contraintes plus spécifiques. Malheureusement, la molécule regroupant tous les critères pour obtenir une anesthésie parfaite n'existe pas. Il est donc nécessaire de combiner plusieurs molécules, à différents dosages, afin d'obtenir l'anesthésie idéale. Cependant, il est tout de même possible de définir le concept de combinaison idéale de molécules, qui doit répondre aux critères suivants, d'après Tranquilli *et al* :

- Rapidité d'action : un effet rapide est l'un des critères essentiels. La période d'induction est variable, mais plus elle est longue, plus le risque pour la sécurité des manipulateurs et des personnes présentes est important. De plus, une bonne rapidité d'action permet de limiter au maximum les risques de traumatismes, d'hyperthermie et de myopathie de capture. Idéalement, un animal devrait « être immobilisé une à cinq minutes après l'injection », mais ces injections mettent généralement un peu plus que cinq minutes à agir complètement (Tranquilli *et al.*, 2015).
- Durée d'action : la durée d'action des molécules injectées doit être suffisamment longue afin de pouvoir réaliser les différentes manipulations souhaitées, sans risquer de mettre en danger la sécurité du personnel.
- Indice thérapeutique élevé : les molécules utilisées en médecine zoologique doivent d'autant plus présenter un indice thérapeutique élevé. Ceci s'explique par une connaissance souvent imparfaite du poids de l'animal, et du risque de surestimer ce poids. L'indice thérapeutique est défini par « le quotient de la dose létale par la dose efficace » (Casas, 2020). Cet index thérapeutique élevé permet donc de diminuer le risque dû à une dose trop élevée.
- Facilité d'administration : il est important que la molécule soit injectable par voie intramusculaire, et ce sans irritation des tissus (Junot et Touzot-Jourde, 2015).
- Sécurité de l'opérateur : des précautions doivent toujours être prises par l'opérateur lors de la manipulation des molécules anesthésiques, mais dans l'idéal, celles-ci devraient être relativement sûres avec le minimum de risque d'intoxication en cas de contact avec l'opérateur. De plus, la possibilité d'antagoniser la molécule est aussi un avantage.
- Faible volume : les concentrations des molécules d'anesthésie doivent être adaptées afin de favoriser un volume minimal pour optimiser la bonne administration du produit. Tranquilli *et al* conseille un volume maximal d'injection de 3 mL (Tranquilli *et al.*, 2015).
- Narcose : l'animal doit être en état de narcose pendant toute la durée de la manipulation.

- Possibilité de réversion : la possibilité de réverser une molécule est importante en médecine zoologique, particulièrement lorsqu'il s'agit de faune sauvage libre. En effet, un animal sauvage est exposé à de nombreux dangers, d'autant plus s'il n'est pas totalement réveillé. De plus, la réversion permet d'accélérer le réveil, or c'est surtout pendant le réveil que les risques sont élevés, et d'antagoniser une molécule en urgence si cela est nécessaire.
- Polyvalence : les molécules utilisées doivent être adaptées à de nombreuses espèces, car le vétérinaire en médecine zoologique est amené à travailler avec un panel d'espèces très varié.
- Stabilité : idéalement, les molécules utilisées doivent être stables en solution dans des conditions de températures variées (surtout lorsqu'il s'agit de faune sauvage libre), pendant une longue période de temps.
- Analgésie : quelle que soit la manipulation réalisée, il est important de gérer l'analgésie de l'animal anesthésié, que ce soit per opératoire ou post opératoire.

Réaliser un protocole en combinant différentes molécules comporte également d'autres avantages. Ceci permet de potentialiser les molécules, et ainsi d'utiliser de plus petites doses de chaque anesthésique. La combinaison recherchée est une combinaison de molécules permettant une bonne myorelaxation, une bonne narcose (en fonction du stade d'anesthésie souhaité), et une bonne analgésie. Un protocole anesthésique est donc constitué de ces différentes molécules, de leurs doses, de leur voie d'injection, et du moment de leur injection.

b. Molécules utilisées

Les molécules utilisées dans les différents protocoles anesthésiques décrits sont classées en famille. Nous détaillerons ici rapidement les molécules des protocoles suivants.

- *Les phénothiazines*

Les phénothiazines font partie de la classe des neuroleptiques et la principale représentante de cette famille est l'acépromazine.

L'acépromazine agit par antagonisme des récepteurs dopaminergiques (récepteurs D₁ et D₂) et par antagonisme des récepteurs alpha1-adrénergiques (noradrénaline et adrénaline). Elle a aussi une action antihistaminique (récepteur H₁), une faible activité anticholinergique, par blocage des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, et une activité anti-thrombotique.

Elle a un métabolisme hépatique et est éliminée principalement par voie rénale. Elle a un délai d'action de 15 minutes en IV et 30 minutes en IM, et une durée d'action de 4 à 6 heures (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

Cette molécule a différents effets sur l'organisme :

- Système nerveux central : tranquillisation, anxiolyse, poïkilothermisant, baisse de l'activité métabolique
- Cardiovasculaire : vasodilatation périphérique (hypotension et hypothermie), et action anti-arythmogène
- Respiratoire : diminution de la fréquence respiratoire
- Anti-émétique
- Anti-histaminique
- Anti-spasmodique
- Anti-thrombotique

- Endocrinien : diminution de la sécrétion d'hormone anti-diurétique, d'hormone de croissance et d'ACTH, et augmentation de la sécrétion de prolactine.

- *Les α_2 -agonistes*

Les α_2 -agonistes sont fréquemment utilisés et comprennent : la xylazine, la romifidine, la détomidine, la médétomidine, et la dexmédétomidine.

Les α_2 -agonistes, comme leur nom l'indique, sont des agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques. Ils inhibent ainsi la libération de noradrénaline au niveau du système nerveux central, ce qui est à l'origine d'effets sédatifs, myorelaxants et analgésiques. Ceci a également un rôle sur le système nerveux sympathique en produisant une bradycardie et une hypotension.

Les α_2 -agonistes ont aussi une action sur les récepteurs imidazolines (I_1 , I_2 et I_3). Cette action sur l'enzyme monoamine oxydase produit une inactivation des neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, sérotonine). Les récepteurs imidazolines sont aussi impliqués dans le contrôle central de la pression artérielle et la neuroprotection. Lorsqu'ils sont activés, ils provoquent donc une hypotension d'origine centrale et des effets anti-arythmogènes (Bousquet *et al.*, 2020; Junot et Touzot-Jourde, 2015).

Les α_2 -agonistes sont métabolisés par le foie par oxydation et hydrolyse et les métabolites sont excrétés par voie rénale, et une partie est éliminée non métabolisée.

- Mécanisme d'action des α_2 -adrénergiques

Les récepteurs α_2 -adrénergiques sont des récepteurs couplés à des protéines G, ce qui permet une transduction du signal. L'effet provoqué est une sortie massive de potassium, couplé à un blocage de l'entrée du calcium, qui engendre une hyperpolarisation neuronale à l'origine de l'inhibition de la libération de noradrénaline (Giovannitti *et al.*, 2015).

Il existe différents types de récepteurs α_2 -adrénergiques, répartis dans l'organisme :

- $\alpha_2 A$: localisés au niveau du cortex, du tronc cérébral dont le locus cœruleus, ils régulent l'état d'éveil, de conscience et de vigilance. Lorsqu'ils sont stimulés, il est possible d'observer un état de sédation, de bradycardie, d'analgésie supra-spinale, et d'hypotension d'origine centrale.
- $\alpha_2 B$: ces récepteurs sont localisés au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière et de la musculature lisse des vaisseaux sanguins. Leur stimulation provoque une analgésie supra-spinale, une vasoconstriction et une bradycardie d'origine périphérique.
- $\alpha_2 C$: ces récepteurs, situés au niveau de la moelle épinière, mais aussi au niveau des plaquettes, sont également responsables d'une analgésie supra-spinale.
- $\alpha_2 D$: ces récepteurs semblent avoir le même rôle que les $\alpha_2 A$, et sont prédominants chez les ovins.

Il est important de noter que la médétomidine n'est pas un agoniste spécifique des récepteurs α_2 et peut aussi se fixer sur les récepteurs α_1 , provoquant alors une hypervigilance, une excitation et une augmentation de l'activité motrice (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

Les effets cliniques sont variés et seront dans ce cas détaillés.

□ Effets cliniques : Système nerveux central

- **Sédation** : ces effets sont liés à la fixation des α_2 -agonistes sur les récepteurs α_2A au niveau du locus cœruleus. Au niveau du noyau pré-synaptique, la stimulation des α_2 -agonistes provoque une diminution de la libération de noradrénaline et donc une diminution de l'excitabilité neuronale. Cet effet sédatif est dose-dépendant, et atteint un plateau à partir duquel une augmentation de la dose n'augmentera plus l'intensité des effets sédatifs observés (Gallé, 2010). Cependant, la durée de la sédation, ainsi que ses effets secondaires, sont prolongés. Bien qu'il s'agisse d'une sédation profonde, l'animal peut montrer des réactions de façon temporaire suite à une stimulation, il faut donc rester prudent, même si l'animal semble profondément sédaté. On voit ici l'intérêt de stimuler avec un bâton par exemple un félin ayant été induit, avant de le manipuler en sécurité. La combinaison des α_2 -agonistes et des morphiniques permet de limiter cette réactivité (Junot et Touzot-Jourde, 2015; Tranquilli *et al.*, 2015).
- **Analgésie** : cet effet est lié à la stimulation des récepteurs α_2A , α_2B , et α_2C . Les voies descendantes inhibitrices de la douleur sont activées, notamment les voies noradrénergiques et sérotoninergiques. Au niveau du tronc cérébral, donc supraspinal, les α_2 -agonistes stoppent « la transmission du signal nociceptif provenant des neurones de second ordre vers les structures intégratives » (Giry, 2020). Comme le signal nociceptif n'est pas intégré, il n'y a pas de douleur. Au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, donc spinale, ils bloquent « la propagation du signal nociceptif entre les neurones du premier et de second ordre » (Giry, 2020). Les α_2 -agonistes ont une action synergique de celle des morphiniques. Les α_2 -agonistes ont aussi un effet anesthésique local, par une analogie structurale avec les anesthésiques locaux. L'analgésie procurée est puissante, et ce même à dose infra-sédative (Junot et Touzot-Jourde, 2015).
- **Effet d'épargne des agents anesthésiques généraux** : cet effet d'épargne varie en fonction de l' α_2 -agoniste employé. La xylazine par exemple, a un facteur d'épargne de 2, et ce facteur peut s'élever à 4, dans le cas de la médétomidine par exemple. Cet effet est difficilement prédictible, et il est donc conseillé d'administrer l'agent anesthésique général à effet, jusqu'à obtention du degré de profondeur de narcose souhaité.
- **Effet neuroprotecteur** : cet effet est dû à différentes propriétés des α_2 -agonistes. La libération de catécholamines, la synthèse de neurotransmetteurs excitateurs, tel le glutamate, et une action anti-apoptotique. Cependant, les α_2 -agonistes ont un effet émétisant, ce qui peut augmenter la pression intra-crânienne, et il existe un découplage entre le débit sanguin cérébral et l'activité métabolique cérébrale, dû à une diminution plus forte du débit sanguin cérébral que l'activité métabolique cérébrale.

□ Effets cliniques : effets cardiovasculaires

- **Vasoconstriction périphérique initiale** : la stimulation des récepteurs α_2 post synaptiques provoque une vasoconstriction périphérique via la stimulation des muscles lisses des vaisseaux sanguins, ce qui engendre une hypertension. Il est alors possible d'observer une pâleur des muqueuses par exemple.
- **Bradycardie** : suite à la vasoconstriction périphérique, une bradycardie réflexe peut apparaître (baroréflexe carotidien et augmentation du tonus vagal). Cette bradycardie est aussi due à un effet central par une inhibition du système nerveux sympathique (stimulation des récepteurs α_2 présynaptiques centraux).
- **Effet sur le débit cardiaque** : l'augmentation des résistances vasculaires périphériques initiales, associée à la baisse de la fréquence cardiaque, peuvent engendrer une baisse de débit cardiaque, parfois sévère. Un fort effet hypotensif peut donc être observé, d'autant plus si l'injection est réalisée par voie intra-veineuse. De plus, le débit cardiaque peut être diminué

de façon plus durable tout au long de l'anesthésie, bien que le mécanisme soit encore mal compris (Giry, 2020; Junot et Touzot-Jourde, 2015).

- Effet arythmogène : cet effet pro-arythmogène est décrit notamment avec la xylazine, ainsi qu'une baisse de l'inotropisme. Il est alors possible d'observer des blocs de conduction, notamment des blocs atrio-ventriculaires de type 2 (Giry, 2020).

□ Effets cliniques : effets respiratoires

La fréquence respiratoire peut diminuer mais la ventilation alvéolaire est conservée grâce à l'augmentation du volume courant. Les effets sur la ventilation alvéolaire sont donc faibles, et les α_2 -agonistes sont donc peu dépresseurs respiratoires. Cependant, les α_2 -agonistes peuvent potentialiser les effets dépresseurs respiratoires d'autres molécules (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

□ Effets cliniques : autres effets

- Les α_2 -agonistes produisent un effet myorelaxant d'origine centrale, par l'inhibition de la transduction synaptique au niveau de la moelle spinale (Junot et Touzot-Jourde, 2015).
- Ils ont aussi une action émétisante par la stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques au niveau des centres du vomissement ou de la zone chémosensible (Junot et Touzot-Jourde, 2015). Chez les chats, il a été montré que la médétomidine entraîne des vomissements dans 90 % des cas (Sinclair, 2003).
- Les α_2 -agonistes agissent sur le système digestif en diminuant sa motilité et le flux sanguin intestinal.
- Ils dépriment les centres de la thermorégulation, mais les effets sont limités par la vasoconstriction périphérique.
- A forte concentration, les α_2 -agonistes sont aussi responsables d'une agrégation plaquettaire (Giry, 2020).
- Ils diminuent la sécrétion d'ADH (hormone anti-diurétique), d'insuline (avec un effet hyperglycémiant), de rénine, d'hormone de croissance, d'ACTH et de catécholamine.
- Consécutivement à la diminution de production d'ADH et de rénine, un effet diurétique peut être observé. Cet effet diurétique est amplifié par un effet osmotique dû à une glycosurie suite à l'hyperglycémie.
- Enfin, des effets oculaires peuvent être remarqués, notamment via une mydriase, à une diminution de la production d'humeur aqueuse, d'une tendance à la diminution de la pression intra-oculaire (même si celle-ci peut être majorée en amont par les effets émétiques des α_2 -agonistes).

□ Indications, intérêts, et limite

Les α_2 -agonistes sont utilisés afin d'obtenir une sédation, mais aussi pour leur effet analgésique puissant. Ils présentent l'avantage d'avoir un antagoniste, l'atipamézole.

En médecine canine, ils sont souvent utilisés en prémédication, car ils agissent rapidement.

Du fait de leur forte potentialisation des autres molécules anesthésiques, il est important de tenir compte de cette spécificité dans le choix des doses du reste du protocole anesthésique. De même, les α_2 -agonistes sont potentialisés par les morphiniques, ce qui permet aussi de diminuer leurs doses, et aussi de limiter leurs effets secondaires, relativement nombreux.

Du fait de leurs nombreux effets secondaires, les α_2 -agonistes sont plutôt réservés aux animaux en bonne santé, présentant un statut ASA 1 ou 2. Pour des animaux ayant un statut ASA plus élevé, leur utilisation nécessite une bonne évaluation du rapport bénéfice/risque.

En effet, les effets secondaires principaux sont les suivants : bradycardie, baisse du débit cardiaque, hypotension (secondairement), hypothermie, réveils brutaux et ce même lorsque la sédation est profonde, réveils parfois prolongés.

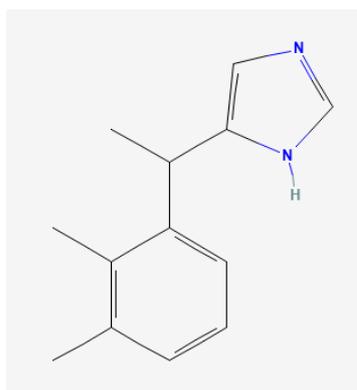
Les contre-indications à l'usage des α_2 -agonistes sont donc : l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque, les insuffisances hépatiques, les insuffisances rénales, les diabètes, et les animaux nouveau-nés, pédiatriques ou au contraire gériatrique.

□ La médétomidine

La médétomidine, ou 4-([2,3]diméthylphényl)éthyl)-1H-imidazole, est une des molécules les plus utilisées parmi les α_2 -agonistes. Elle est lipophile, non ionisée, de faible poids moléculaire (236,7 Daltons) et est composée d'un mélange racémique de dexmédétomidine et de lévomédétomidine, cette dernière ne présentant pas d'activité biologique. La dexmédétomidine est la forme active. Elle est, comme précisé précédemment, beaucoup plus active pour les récepteurs α_2 -adrénergiques que pour les α_1 -adrénergiques (ratio 1620/1). Son noyau imidazole lui permet d'agir sur les récepteurs à l'imidazole. Elle présente des propriétés sédatives et analgésiques puissantes, et potentialise de façon importante les autres molécules anesthésiques. De plus elle possède l'avantage de pouvoir être administrée par de nombreuses voies : sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Elle agit rapidement : entre 2 à 5 minutes par voie intramusculaire et entre 30 secondes et 1 minute par voie intraveineuse. Elle permet une sédation durant, selon la dose, entre 30 à 90 minutes (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

Figure 4 : Structure chimique de la médétomidine (PubChem, 2022)



• *Les benzodiazépines*

La famille des benzodiazépines regroupe le diazépam, le midazolam, et également le zolazépam, commercialisé en association avec la tilétamine dans le Zolétil.

Les trois molécules n'ont pas exactement la même structure chimique. Le diazépam a la particularité de devoir être associé à un solvant ou à une émulsion afin de solubiliser la molécule. Son administration est donc limitée à la voie intra-veineuse, la voie intramusculaire étant douloureuse et avec une faible biodisponibilité.

Le midazolam contient en plus un noyau imidazole. Aucun solvant n'est nécessaire pour le mettre en solution.

Les benzodiazépines agissent en se fixant sur des sites spécifiques au niveau des récepteurs GABA_A. Elles modulent donc l'activité du GABA sur son récepteur, notamment au niveau du cerveau et de la moelle épinière.

Elles possèdent des propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes, et anti-convulsivantes.

Les benzodiazépines sont métabolisées par le foie, avec la formation de métabolites actifs, et ces métabolites sont excrétés par voie rénale. Leur action est assez longue puisque la demi-vie d'élimination chez le chien est de 3,2 heures pour le diazépam et de 77 à 98 minutes pour le midazolam.

Les benzodiazépines ont différents effets sur l'organisme.

Au niveau du système nerveux central, l'activité de la formation réticulaire est diminuée, ce qui engendre une myorelaxation, des effets anticonvulsivants, et une tranquillisation, mais peu fiable et peu prévisible.

Les effets cardiovasculaires et respiratoires sont minimes, bien que les benzodiazépines puissent potentialiser les effets dépresseurs respiratoires d'autres molécules anesthésiques.

Un autre effet notable est un effet orexigène, décrit notamment chez le chat.

Cependant, les benzodiazépines ne présentent pas d'effet analgésique.

Il s'agit de molécules souvent utilisées en prémédication, mais leur utilisation seule est fortement déconseillée car il est alors possible d'observer des réactions paradoxales. Il est donc conseillé de coupler l'utilisation des benzodiazépines à l'utilisation de morphiniques. Elles induisent toutefois une sédation et une anxiolyse, et leur utilisation en co-induction permet de diminuer les doses des agents anesthésiques choisis. Leurs effets secondaires minimes leur permettent d'être utilisés sur des animaux avec un statut ASA élevé, bien qu'il faille se montrer prudent en cas d'insuffisance hépatique.

Un autre avantage de cette famille est qu'il existe un antagoniste : le flumazénil (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

- *Les morphiniques*

Les morphiniques sont essentiels à la gestion de la douleur, que ce soit pré, per, ou post-opératoire. Différentes molécules appartiennent à la classe des morphiniques, et les principales sont le butorphanol, la buprénorphine, la méthadone, la morphine et le fentanyl.

Les structures chimiques sont variées, le butorphanol, la buprénorphine, la méthadone, et le fentanyl étant des dérivés synthétiques de la morphine.

La buprénorphine, le butorphanol et la morphine sont des dérivés phénanthrènes, le fentanyl et le tramadol sont des dérivés phénylpipéridines, et la méthadone est un dérivé diphénylheptanes.

Les morphiniques agissent en se fixant au niveau des récepteurs morphiniques, surtout présents dans le système nerveux central ou au niveau périphérique en cas d'inflammation. Les récepteurs morphiniques sont couplés aux protéines G, et ils provoquent une hyperpolarisation membranaire et réduisent l'excitabilité de la cellule.

Les récepteurs morphiniques sont de quatre types : les récepteurs mu, kappa, et delta, ainsi que les NOP (récepteurs à la nociceptine/orphanine).

Ils sont distribués à différents étages du circuit de la douleur, au niveau postsynaptique et présynaptique.

Les morphiniques, selon la réponse qu'ils entraînent, sont classés comme agonistes pleins ou partiels, ou encore comme antagonistes. Les antagonistes « occupent les récepteurs sans entraîner de réponse biologique, et tendent à déloger les morphiniques agonistes des récepteurs ».

Ainsi, la morphine et le fentanyl sont des agonistes pleins des récepteurs μ , la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ et le butorphanol est un agoniste κ et un antagoniste μ . Enfin, la naloxone est un antagoniste des récepteurs μ , κ , et δ , et permet donc d'antagoniser les morphiniques.

L'efficacité est « relative à l'effet biologique produit par la molécule (activité intrinsèque) et sa capacité à obtenir un effet maximal ». On peut classer les morphiniques selon leur efficacité ainsi : fentanyl > morphine > buprénorphine > butorphanol.

La puissance est « une notion ambiguë, relative à l'affinité du morphinique pour le récepteur ou à son efficacité clinique » (Junot et Touzot-Jourde, 2015). On peut classer les morphiniques selon leur puissance ainsi : fentanyl > buprénorphine > butorphanol > morphine.

Les morphiniques sont métabolisés par le foie, par conjugaison avec des métabolites actifs selon la molécule, et les métabolites sont excrétés par voie rénale.

Les effets cliniques sont nombreux :

- Système nerveux central :
 - o Analgésie : l'analgésie est principalement due à la stimulation des récepteurs μ , et également de la stimulation des récepteurs κ , mais de façon plus modérée, avec un effet plafond.
 - o Sédation : les effets sédatifs dépendent de la molécule. Les effets sédatifs peuvent aller d'une vraie sédation, à une euphorie ou au contraire à une dysphorie.
 - o Effet d'épargne des agents anesthésiques généraux et des autres sédatifs : ce degré d'effet d'épargne est variable selon le morphinique.
- Cardiovasculaire : bradycardie par augmentation du tonus vagal.
- Respiratoire : diminution de la fréquence respiratoire, et possiblement de la ventilation alvéolaire. Les agonistes μ peuvent entraîner une dépression des centres respiratoires et atténuer les réponses à l'hypercapnie et à l'hypoxémie. Certains morphiniques ont aussi des propriétés antitussives (butorphanol notamment).
- Autres effets :
 - o Système gastro-intestinal : la plupart des morphiniques ralentissent la vidange gastrique et le transit intestinal. Ils peuvent également engendrer des vomissements.
 - o Système urinaire : les agonistes μ augmentent le tonus du sphincter urétral et diminuent le réflexe de vidange vésicale, ce qui peut entraîner le risque de globe vésical.
 - o Sphère oculaire : les morphiniques ont globalement tendance à diminuer la pression intra-oculaire, mis à part pour la morphine qui a tendance à l'augmenter. Les effets sur le diamètre pupillaire sont variables selon l'espèce.
 - o Thermorégulation : les centres de la thermorégulation peuvent être perturbés et une hypo ou une hyperthermie peut être observée.

Les morphiniques présentent donc un intérêt pour leur analgésie plus ou moins puissante, avec l'intérêt de présenter un antagoniste, la naloxone. Les effets sédatifs sont variables. Ils mettent peu de temps à agir, généralement en quelques minutes par voie intraveineuse et en quelques dizaines

de minutes par voie intramusculaire. À cause de la potentialisation des autres molécules anesthésiques par les morphiniques, il est important d'adapter les doses du reste du protocole anesthésique.

Il n'existe que peu de contre-indications à l'emploi des morphiniques. Citons néanmoins la morphine en cas d'augmentation de la pression intracrânienne, en raison de son effet émétisant (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

- *Les anesthésiques dissociatifs*

Les anesthésiques dissociatifs regroupent la kétamine et la tilétamine, ce dernier est disponible en association uniquement avec le zolazépam dans le Zoletil.

Ces deux molécules sont des dérivés cyclohexylamine.

Les anesthésiques dissociatifs produisent une catalepsie, c'est-à-dire « un état d'immobilisation (rigidité musculaire) associé à un effet amnésique et analgésique » (Junot et Touzot-Jourde, 2015). Au niveau du cerveau, l'activité du thalamus et du cortex est déprimée, alors que l'activité du système limbique est stimulée.

Les anesthésiques dissociatifs agissent principalement au niveau des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate), même si leurs mécanismes d'action complets restent encore incompris. Une action sur d'autres récepteurs, autres que ceux au NMDA, est probable, produisant l'effet hypnotique de ces molécules.

Ils sont également agonistes des récepteurs GABA_A à doses très élevées. Ils produisent aussi une inhibition de la recapture de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline, conduisant à un transfert systémique de noradrénaline.

Ces molécules auraient aussi à doses supra-thérapeutiques une action sur les récepteurs morphiniques mu et kappa, mais leurs effets sont complexes et pas complètement connus. Elles possèdent aussi une action sur les récepteurs nicotiques et muscarinique à l'acétylcholine, et ont enfin une action sur les canaux sodiques, potassiques, et les canaux calciques de type L.

Les anesthésiques dissociatifs sont métabolisés différemment selon l'espèce. Les chiens présentent un métabolisme hépatique par hydroxylation puis conjugaison, et le métabolite actif produit, la norkétamine, serait responsable des effets dysphoriques prolongés observés au réveil. Au contraire, les chats ne présentent quasiment aucun métabolisme de la kétamine et celle-ci est éliminée presque entièrement par voie rénale. Les anesthésiques dissociatifs sont aussi éliminés par voie rénale chez le chien.

Ces molécules ont un délai d'action court, entre 1 à 2 minutes par voie intraveineuse, et une durée d'action d'environ 20 minutes, avec une demi-vie d'élimination comprise entre 58 et 70 minutes (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

Les effets cliniques des anesthésiques dissociatifs sont nombreux :

- Système nerveux central

- Anesthésie/catalepsie : ces molécules peuvent être utilisées par voie intramusculaire, mais il est préférable de les combiner avec un agent myorelaxant, sédatif et/ou analgésique. Elles sont souvent utilisées comme agent d'induction, mais la kétamine peut aussi être utilisée comme agent d'entretien bien que son effet cumulatif limite son utilisation à des manipulations de moins d'une heure.

- Analgésie : les propriétés analgésiques de la kétamine semblent plus développées pour les douleurs somatiques que pour les douleurs viscérales. À dose infra-anesthésiques, la kétamine est anti-hyperalgésiante par son effet sur les récepteurs NMDA. Elle possède aussi des propriétés anesthésiques locales et permet d'augmenter la durée d'action des anesthésiques locaux si elle est administrée avec eux.
- Diminution du seuil de déclenchement des convulsions : ce phénomène est rapporté chez des animaux sains, bien que certaines études semblent montrer qu'à faible dose, la kétamine aurait un effet anticonvulsivant.
- Augmentation du débit sanguin cérébral : cet effet peut augmenter la pression intracrânienne, mais peut être limité par la co-administration d'autres molécules, comme des benzodiazépines par exemple.
- Effet neuroprotecteur : celui-ci, associé à l'action antagoniste NMDA, pourrait « limiter l'excitotoxicité associée au neurotransmetteur excitateur glutamate lors d'accident vasculaire cérébral » (Junot et Touzot-Jourde, 2015). Cet effet est cependant controversé.
- Troubles comportementaux et cognitifs au réveil, hallucinations.

□ Cardiovasculaire

Contrairement à de nombreuses molécules anesthésiques, les anesthésiques dissociatifs ne dépriment pas le système cardiovasculaire. Ils conduisent, par la stimulation du système nerveux sympathique, à une vasoconstriction périphérique, à une légère augmentation du débit cardiaque, et à un maintien voire à une légère augmentation de la pression artérielle. Ces effets peuvent être atténués par l'association avec d'autres molécules anesthésiques.

□ Respiratoire

Ces effets sont modérés, avec une réponse des centres respiratoires au CO₂ maintenue, et des apnées rares.

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est maintenue.

Il est possible d'observer une respiration apneustique, caractérisée par une pause inspiratoire et une expiration brève.

Les anesthésiques dissociatifs possèdent aussi des propriétés bronchodilatatrices.

□ Autres effets

- Effet myotonique, d'où l'intérêt, encore une fois, de la co-administration d'agent myorelaxant,
- Hypersalivation,
- Effets oculaires, avec l'augmentation de la pression intraoculaire et position centrale des globes oculaires.

Les anesthésiques dissociatifs sont donc contre-indiqués chez les animaux présentant une cardiomyopathie hypertrophique ou une augmentation de la pression intracrânienne, et chez les animaux épileptiques. De plus, chez les félins, il est conseillé d'éviter la kétamine lors d'insuffisance rénale (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

c. Synthèse des différents protocoles utilisés chez les grands félins dans la littérature

- Lion (*Panthera leo*)

Tableau 1 : Synthèse des différents protocoles anesthésiques chez le lion (*Panthera leo*)

Molécules	Voie d'administration	Dosages	Source
Midazolam	PO/IM	0,008-0,014 mg/kg	(Stander et Morkel, 1991)
Midazolam	PO/IM	15 mg / adulte	(Ramsay, 2014)
Midazolam	PO	0,8 à 3,3 mg/kg	(Stander et Morkel, 1991)
Diazépam	PO	0,15-0,46 mg/kg	(Stander et Morkel, 1991)
Diazépam	PO	20-60 mg / adulte	(Ramsay, 2014)
Diazépam	IV	0,08 - 0,15 mg/kg	(Ramsay, 2014)
Diazépam	IV	10-20 mg/adulte	(Ramsay, 2014)
Kétamine + Médétomidine	IM	1,9-5,7 mg/kg + 48-58 µg/kg	(Ramsay, 2014; Tomizawa <i>et al.</i> , 1997)
Kétamine + Médétomidine	IM	2,0 - 3,0 mg/kg + 60-80 µg/kg	(Jalanka et Roeken, 1990; Ramsay, 2014)
Kétamine + Médétomidine	IM	2,5 mg/kg + 30 µg/kg	(Jalanka et Roeken, 1990; Ramsay, 2014)
Kétamine + Médétomidine	IM	2,0-3,0 mg/kg + 20-30 µg/kg	(McCain <i>et al.</i> , 2009; Ramsay, 2014)
Kétamine + Médétomidine	IM	4-6 mg/kg + 0,03-0,04 mg/kg	(Morris, 2001)
Kétamine + Médétomidine	IM	2.5-3 mg/kg + 0.07 mg/kg	(Fahlman <i>et al.</i> , 2005)
Kétamine + Médétomidine	IM	2,5 mg/kg + 0,07 mg/kg	(Jalanka et Roeken, 1990; Sontakke <i>et al.</i> , 2017)
Kétamine + Médétomidine	IM	Ket : 2.5 mg/kg + Med 0.07 mg/kg	(Fyumagwa <i>et al.</i> , 2012)
Kétamine + Xylazine	IM	4-6 mg/kg + 1-2 mg/kg	(Morris, 2001)
Kétamine + Xylazine	IM	7,0-8,0 mg/kg + 3,0-4,0 mg/kg	(Ramsay, 2014)
Kétamine + Xylazine	IM	10 mg/kg + 1,0 mg/kg	(Epstein <i>et al.</i> , 2002; Ofri <i>et al.</i> , 1998; Ramsay, 2014)
Kétamine + Xylazine	IM	2.2 mg/kg + 1,1 mg/kg	(Ramsay, 2014; Sontakke <i>et al.</i> , 2017)

Kétamine + Xylazine	IM	7,5 mg/kg + 3,5 mg/kg	(Ramsay, 2014; Sontakke <i>et al.</i> , 2017)
Kétamine + Xylazine	IM	3 - 10 mg/kg + 0.3 - 1-4 mg/kg	(Özkan <i>et al.</i> , 2018)
Kétamine + Xylazine	IM	7,6 mg/kg + 3,5 mg/kg	(Stander et Morkel, 1991)
Kétamine + Xylazine	IM	Jeunes lions : Ket : 2,70 ± 0,26 et Xyl : 1,08 ± 0,10 mg/kg et adulte : Ket : 2,64 ± 0,08 et Xyl : 1,06 ± 0,30mg/kg	(Bharathidasan <i>et al.</i> , 2016)
Kétamine + Xylazine + Diazepam	IM	Ket : 5 mg/kg + Xyl: 0,5 mg/kg + Diaz 0,05 mg/kg	(Vesal et Tabatabaei Naeini, 2007)
Kétamine + Détomidine	IM	Ket : 4–5 mg/kg + Deto : 0.05 mg/kg,	(Fyumagwa <i>et al.</i> , 2012)
Ketamine + Diazepam	IM	Ket : 5 mg/kg + Diaz : 0,4 mg/kg	(Vesal et Tabatabaei Naeini, 2007)
Ketamine + Midazolam	IM	Ket : 5,5 mg/kg + Mid : 0,11 mg/kg (seulement prémédication)	(Vesal et Tabatabaei Naeini, 2007)
Tiletamine-Zolazepam	IM	4,0 - 6,0 mg/kg	(Ramsay, 2014)
Tiletamine-Zolazepam	IM	3,8 mg/kg	(Ramsay, 2014)
Tiletamine-Zolazepam	IM	4,0 - 5,0 mg/kg de poids vif	(Chardonnet, 2002)
Tiletamine-Zolazepam	IM	0,6 mg/kg pour immobilisation par fléchage et injection d'une deuxième dose à la main	(Stander et Morkel, 1991)
Tiletamine - Zolazepam + medetomidine	IM	1,0 mg/kg + 15 µg/kg	(Ramsay, 2014)
Tiletamine - Zolazepam + medetomidine	IM	0,6 mg/kg + 25 µg/kg (répéter dosage til/zol toutes les 45 minutes)	(Ramsay, 2014)
Tiletamine - Zolazepam + medetomidine	IM	Lion : TZ: 0.4- 0.5 mg/kg + Med: 0.03-0.04 mg/kg // Lionne : TZ: 0.4- 0.7 mg/kg + Med: 0.04-0.07 mg/kg	(Ferreira, 2016)
Butorphanol + Médétomidine + Midazolam	IM	Butor : 0.31 ± SD 0.034 mg/kg ¹ + Med : 0.052 ± 0.006 mg/kg + Mid : 0.21 ± 0.024 mg/kg (+ hyaluronidase 1250 IU)	(Wenger <i>et al.</i> , 2010)
Butorphanol - Azaperone - Médétomidine	IM	Butor : 0,18 ± 0,03 mg/kg + azaperone : 0,07 mg/kg	(Semjonov <i>et al.</i> , 2017)

		± 0,01 mg/kg + Médéto 0,07 mg/kg ± 0,01 mg/kg	
--	--	--	--

- Tigre (*Panthera tigris*)

Tableau 2 : Synthèse des différents protocoles anesthésiques chez le tigre (*Panthera tigris*)

Molécules	Voie d'administration	Dosages	Source
Midazolam	PO/IM	0,008-0,014 mg/kg	(Stander et Morkel, 1991)
Midazolam	PO/IM	15 mg / adulte	(Ramsay, 2014)
Diazépam	PO	0,15-0,46 mg/kg	(Stander et Morkel, 1991)
Diazépam	PO	20-60 mg / adulte	(Ramsay, 2014)
Diazépam	IV	0,08 - 0,15 mg/kg	(Ramsay, 2014)
Diazépam	IV	10-20 mg/adulte	(Ramsay, 2014)
Kétamine + Médétomidine	IM	3 mg/kg + 18 µg/kg	(Forsyth <i>et al.</i> , 1999)
Kétamine + Médétomidine	IM	4-6 mg/kg + 0,03-0,04 mg/kg	(Morris, 2001)
Kétamine + Médétomidine	IM	2.5-3 mg/kg + 0.07 mg/kg	(Fahlman <i>et al.</i> , 2005)
Kétamine + Médétomidine	IM	2,5 mg/kg + 0,07 mg/kg	(Jalanka et Roeken, 1990; Sontakke <i>et al.</i> , 2017)
Kétamine + Médétomidine	IM	1.66 ± 0.12 mg/ kg + 25.0 ± 1.4 µg/kg	(Miller <i>et al.</i> , 2003)
Kétamine + Médétomidine + Midazolam	IM	Pour Amur subsp (<i>Panthera t. altaica</i>) : 2,5 mg/kg + 46 µg/kg + 0,1 mg/kg	(Curro <i>et al.</i> , 2004; Ramsay, 2014)
Kétamine + Médétomidine ± Butorphanol	IM	Keta : 4 mg/kg + Med : 25 µg/kg ± Butor 0.16 mg/kg	(Zeiler <i>et al.</i> , 2013)
Kétamine + xylazine	IM	4-6 mg/kg + 0,75-1,0 mg/kg	(Morris, 2001)
Kétamine + xylazine	IM	4,0 - 6,0 mg/kg + 0,4 mg/kg ± két 1,0 mg/kg ou diazepam 0,01 - 0,05 mg/kg (IV lente) ou midazolam 0,01 mg/kg IV Pour "South Chinese subsp" (<i>Panthera t. amoyensis</i>) : 7.7 mg/kg (mâle) ou 11,9 mg/kg (femelle) + 0,4 mg/kg Pour Sumatran subsp (<i>Panthera t. sumatrae</i>) : 4,0 - 6,0 mg/kg + ≤ 0,2 mg xylazine/kg.	(Ramsay, 2014)

		Pour Amur subsp (<i>Panthera t. altaica</i>) : 10,8 mg/kg + 0,8 mg/kg OU 6,6 mg/kg + 0,66 mg/kg ± kéta 1,1 mg/kg	
Kétamine + xylazine	IM	2.2 mg/kg + 1,1 mg/kg	(Sontakke <i>et al.</i> , 2017, 2009)
Kétamine + xylazine	IM	2,5 mg/kg + 2,5 mg/kg	(Sontakke <i>et al.</i> , 2017)
Kétamine + xylazine	IM	Tigre subsp Amur : Ket : x=10.8 ± 3.4 mg/kg, n=33 + Xyl : x=0.81 ± 0.24 mg/kg, n=23	(Goodrich <i>et al.</i> , 2001)
Kétamine + Xylazine + Midazolam	IM	9,7 mg/kg + 0,49 mg/kg + 0,1 mg/kg	(Curro <i>et al.</i> , 2004; Ramsay, 2014)
Kétamine + Dexmédétomidine	IM	2 mg/kg + 10 µg/kg	(Di Cesare <i>et al.</i> , 2020)
Kétamine + Dexmédétomidine	IM	Ket : 2 mg/kg + Dex : 19 µg/kg	(Chai <i>et al.</i> , 2009)
Tiletamine - Zolazepam + medetomidine	IM	Pour Amur subsp (<i>Panthera t. altaica</i>) : 0,8 mg/kg + 20 µg/kg	(Jalanka et Roeken, 1990; Ramsay, 2014)

- Léopard (*Panthera pardus*)

Tableau 3 : Synthèse des différents protocoles anesthésiques chez le léopard (*Panthera pardus*)

Molécules	Voie d'administration	Dosages	Source
Midazolam	PO/IM	0,008-0,014 mg/kg	(Stander et Morkel, 1991)
Diazépam	PO	0,15-0,46 mg/kg	(Stander et Morkel, 1991)
Diazépam	IV	0,08 - 0,15 mg/kg	(Ramsay, 2014)
Kétamine + Médétomidine	IM	Amur subsp (<i>Panthera p. orientalis</i>) : 2,5 mg/kg - 3,0 mg/kg + 60-80 µg/kg	(Jalanka et Roeken, 1990; Ramsay, 2014)
Kétamine + Médétomidine	IM	4-6 mg/kg + 0,03-0,04 mg/kg	(Morris, 2001)
Kétamine + Médétomidine	IM	2.5-3 mg/kg + 0.07 mg/kg	(Fahlman <i>et al.</i> , 2005)
Kétamine + Médétomidine	IM	3.0 mg/kg + 0,07 mg/kg	(Jalanka et Roeken, 1990; Sontakke <i>et al.</i> , 2017)
Kétamine + Médétomidine	IM	Ket : 3.6 mg/ kg + Med : 0.065 mg/kg	(Diez Bernal <i>et al.</i> , 2019)
Kétamine + xylazine	IM	4-6 mg/kg + 1-2 mg/kg	(Morris, 2001)
Kétamine + xylazine	IM	5,0 mg/kg + 1,4 mg/kg	(Ramsay, 2014)

Kétamine + xylazine	IM	8,0 - 10,0 mg/kg + 1,0 mg/kg	(Ramsay, 2014)
Kétamine + xylazine	IM	7,0 - 8,0 mg/kg + 3,0 - 4,0 mg/kg	(Ramsay, 2014)
Kétamine + xylazine	IM	Pour <i>Panthera p. orientalis</i> 6,6 mg/kg + 0,66 mg/kg ± kéta 1,1 mg/kg	Quigley et al 2001
Kétamine + xylazine	IM	2.2 mg/kg + 1,1 mg/kg	(Sontakke et al., 2017)
Kétamine + Détomidine	IM	5 mg/kg + 0,08 mg/kg	(Sontakke et al., 2017)
Tiletamine - Zolazepam + medetomidine	IM	TZ: 0.5 mg/kg + Med: 0.05 mg/kg	(Ferreira, 2016)

d. Voies alternatives à la voie intramusculaire

Il est possible d'obtenir un état de tranquillisation, de sédation, voire dans certains cas de narcose, avec des voies alternatives à la voie intramusculaire, classiquement utilisée. Nous n'évoquerons pas ici la voie intraveineuse, d'accès souvent impossible sans sédation chez les animaux de parc zoologique.

- Voie orale

La voie orale est décrite dans quelques cas. Elle implique que l'animal accepte de manger la nourriture contenant la molécule. Ceci est un facteur limitant, et il implique aussi que la dose initiale souhaitée ne sera pas forcément celle ingérée par l'animal. Si la prise n'est pas complète, il est complexe de connaître exactement les quantités absorbées.

Un autre inconvénient à cette voie d'administration est que l'absorption et les effets sont lents. Les effets sont peu prédictibles et les doses nécessaires sont souvent importantes (Ferreira, 2016).

Le midazolam peut aussi être utilisé, et différentes doses sont décrites.

Ramsay, en 2014, décrit l'utilisation de dose entre 0,08 à 0,14 mg/kg chez des lions (*Panthera leo*), permettant d'obtenir un état de tranquillisation, ou en prémédication (Ramsay, 2014). Stander et Morkel utilisent des doses plus importantes de midazolam, entre 0,8 et 3,3 mg/kg chez des lions (*Panthera leo*) non captif, en prémédication, et ce dans le but de faciliter leur fléchage. La molécule est administrée au moyen de nourriture aux lions non captifs, et l'effet apparaît au bout d'une heure, quelle que soit la dose utilisée. Les effets sont dans ce cas dose-dépendants. Les lions ayant reçu une faible dose de midazolam ont présenté des effets légers : somnolence, ataxie, réduction majeure des réactions de peur et de la vigilance. Les lions ayant reçu des doses supérieures à 2,8 mg/kg ont quant à eux présenté des réactions plus fortes, allant jusqu'à un décubitus (Stander et Morkel, 1991).

Le diazépam, autre benzodiazépine, est aussi décrit, notamment par Ramsay en 2014, qui l'a administré en prémédication à des lions à la dose de 0,15 à 0,46 mg/kg et ce une à trois heures avant l'immobilisation (Ramsay, 2014).

Des protocoles mixtes peuvent aussi être utilisés. Ramsay et al en 1999 ont induit un décubitus et une absence de réaction au fléchage chez un lion (*Panthera leo*) et chez un tigre (*Panthera tigris*) 30 minutes après l'administration par voie orale de 0,5 mg/kg de détomidine et de 11,4 mg/kg de kétamine. De plus, cette tranquillisation a permis de potentialiser l'anesthésie en diminuant les doses nécessaires à l'induction (Ramsay et al., 1999).

Ramsay décrit aussi une sédation par voie orale chez des servals, avec l'utilisation de détomidine, à la dose de 0,5 mg/kg, associée à 10 mg/kg de kétamine, avec un décubitus observé chez 6 des 7 individus testés, en 11 minutes environ. Il s'agit en réalité des doses théoriques, car les doses n'ont pas été absorbées complètement chez 5 individus, mais une administration supplémentaire n'a été nécessaire que chez 3 individus (Ramsay *et al.*, 1999).

De plus, Ramsay rapporte l'utilisation de détomidine chez un tigre à la dose de 0,5 mg/kg, et cette administration a permis l'obtention d'un décubitus sternal, et ce, 10 minutes après l'ingestion. Ce tigre ne s'est pas relevé au moment du fléchage, 28 minutes après l'injection (Ramsay *et al.*, 1999).

Peniguel, dans sa thèse de 2020, rapporte l'utilisation de médétominide chez un jaguar (*Panthera onca*) à la dose de 0,04 mg/kg, associée à une injection intramusculaire de kétamine à la dose de 3 mg/kg, induisant une anesthésie avec un score de sédation de 4 avec un délai d'apparition de l'effet maximal au bout de 15 à 20 minutes, et un score de satisfaction de 3/5 de la part du répondant au questionnaire (Peniguel, 2020).

Cette association de détomidine et de kétamine avait déjà été rapportée par différents auteurs pour permettre un endormissement des chats (Dimaio Knych et Stanley, 2011; Ramsay *et al.*, 1999; Sleeman *et al.*, 1997).

Enfin, Peniguel rapporte dans sa thèse l'utilisation de zolazepam et tilétamine (Zoletil) chez trois guépards (*Acynonix jubatus*), administré per os, directement dans la gueule de l'animal à l'aide d'une seringue. La dose administrée était de 10 mg/kg et 7,44 mg/kg et les réponses obtenues étaient une ataxie après 3 minutes puis une manipulation possible des animaux afin de les induire à l'isoflurane au masque. De plus, il est intéressant de noter dans ce cas un effet de renarcotisation après l'administration de flumazénil, avec une baisse de la sédation puis une réapparition de celle-ci, le délai n'étant pas précisé (Peniguel, 2020).

Il est donc possible d'obtenir des effets sédatifs allant d'une tranquillisation à une sédation profonde chez différents félins, en utilisant des molécules anesthésiques par voie orale. Cependant, les études restent à ce jour peu nombreuses et les effets variable

2. L'administration par voie intranasale

La voie nasale est décrite dans les voies possibles d'administration de différents médicaments et plus particulièrement de molécules anesthésiques. Nous nous intéresserons d'abord à l'anatomie des cavités nasales et aux différents mécanismes permettant aux molécules de pénétrer dans l'organisme par cette voie d'administration. Puis, nous nous intéresserons aux descriptions réalisées de l'emploi de différentes molécules anesthésiques par voie intranasale, chez différentes espèces.

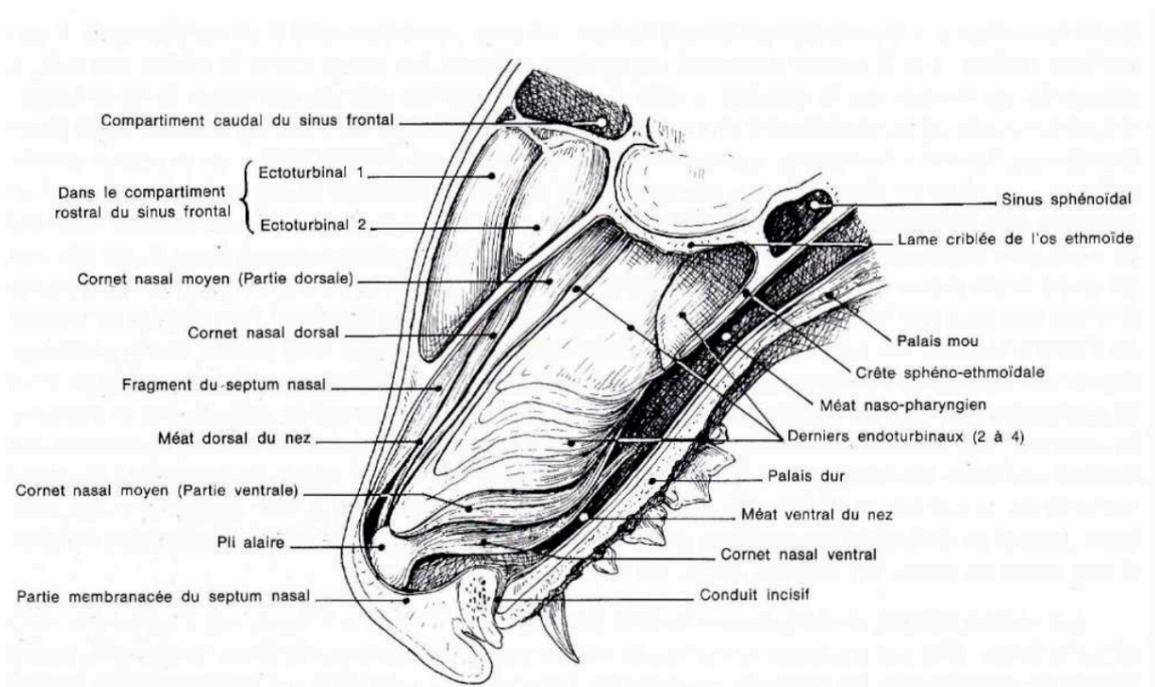
A. Anatomie des cavités nasales des félins

Afin de décrire les cavités nasales, nous citerons principalement la thèse de Mathieu Giry, ainsi que les travaux de Barone (1997) et Illum (2000) (Barone, 1997; Giry, 2020; Illum, 2000).

Les cavités nasales s'étendent anatomiquement du *limen nasi*, correspondant à la limite entre le revêtement cutané du vestibule nasal et la muqueuse nasale, à l'os ethmoïde et aux choanes. Ces dernières permettent la liaison avec le naso-pharynx. Le palais dur sépare les cavités nasales de la cavité buccale, et elles sont elles-mêmes scindées en deux par un septum nasal. Chaque cavité est délimitée par :

- Une paroi médiale, lisse, correspondant au septum nasal
- Une paroi latérale, anfractueuse, portant les différents cornets nasaux, ventral, moyen et dorsal, et qui délimitent alors trois méats communiquant et formant le méat commun du nez.
- Un plafond lisse s'étendant de l'os nasal au labyrinthe ethmoïdal
- Un plancher soutenu rostralement par le palais dur et caudalement par le palais mou
- Une extrémité rostrale, reliée au vestibule du nez, où s'abouche le conduit naso-lacrimal
- Une extrémité caudale, formée rostralement par le labyrinthe ethmoïdal qui forme des volutes, et par le méat naso-pharyngien ventralement, débouchant au niveau de la choane.

Figure 5 : Cavités nasales des chats (Barone, 1997)



La muqueuse des cavités nasales tapisse complètement ces dernières. Elle est donc délimitée par les mêmes structures que précédemment décrit, et se raccorde à la peau par l'intermédiaire du

revêtement du vestibule nasal, à la muqueuse pharyngée au niveau des choanes, à la conjonctive oculaire par le conduit naso-lacrymal, et enfin à la muqueuse orale par le conduit incisif.

La muqueuse des cavités nasales est lisse et recouverte dans sa totalité par du mucus. Celui-ci empêche la dessiccation consécutive au flux d'air permanent circulant dans les cavités nasales. Ce mucus a également un rôle dans la capture des poussières mais aussi des germes charriés par l'air.

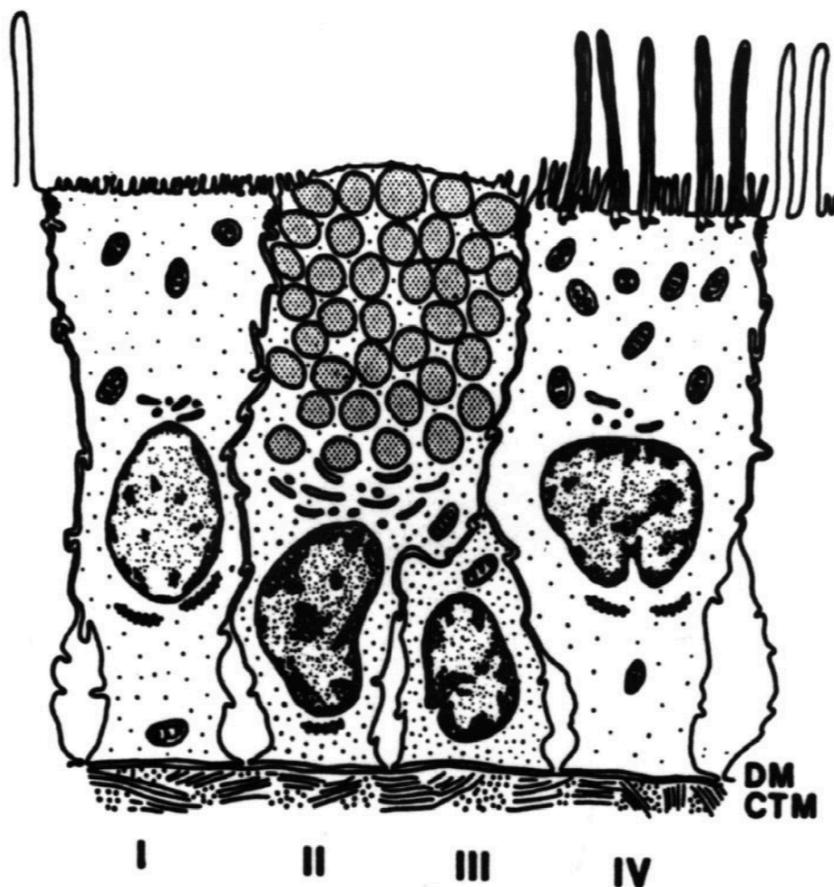
Deux régions peuvent être distinguées, autant par leur localisation que par leur structure et leurs fonctions.

a. La muqueuse de la région respiratoire

La muqueuse de la région respiratoire occupe la majeure partie des cavités nasales puisque qu'elle s'étend sur l'ensemble des cavités mis à part dans le labyrinthe ethmoïdal. Cette muqueuse a une couleur rosée et consiste en un épithélium cilié reposant sur une membrane basale et en une lamina propria, aussi appelée chorion.

Figure 6 : Épithélium respiratoire de la muqueuse nasale du chat (Illum, 2000)

- (I) : épithélioocyte microvillositaire ; (II) : cellule caliciforme ; (III) : épithélioocyte basal ; (IV) : épithélioocyte cilié



L'épithélium cilié est pseudo-stratifié, et séparé du tissu conjonctif par une membrane basale. Il est composé, depuis la surface jusqu'à sa partie profonde, par des épithélioocytes ciliés, des épithélioocytes microvillositaires, permettant d'augmenter la surface d'échange, des cellules caliciformes,

responsables de la production de mucus, et des épithéliocytes basaux, indifférenciés et permettant le renouvellement des différentes cellules de l'épithélium.

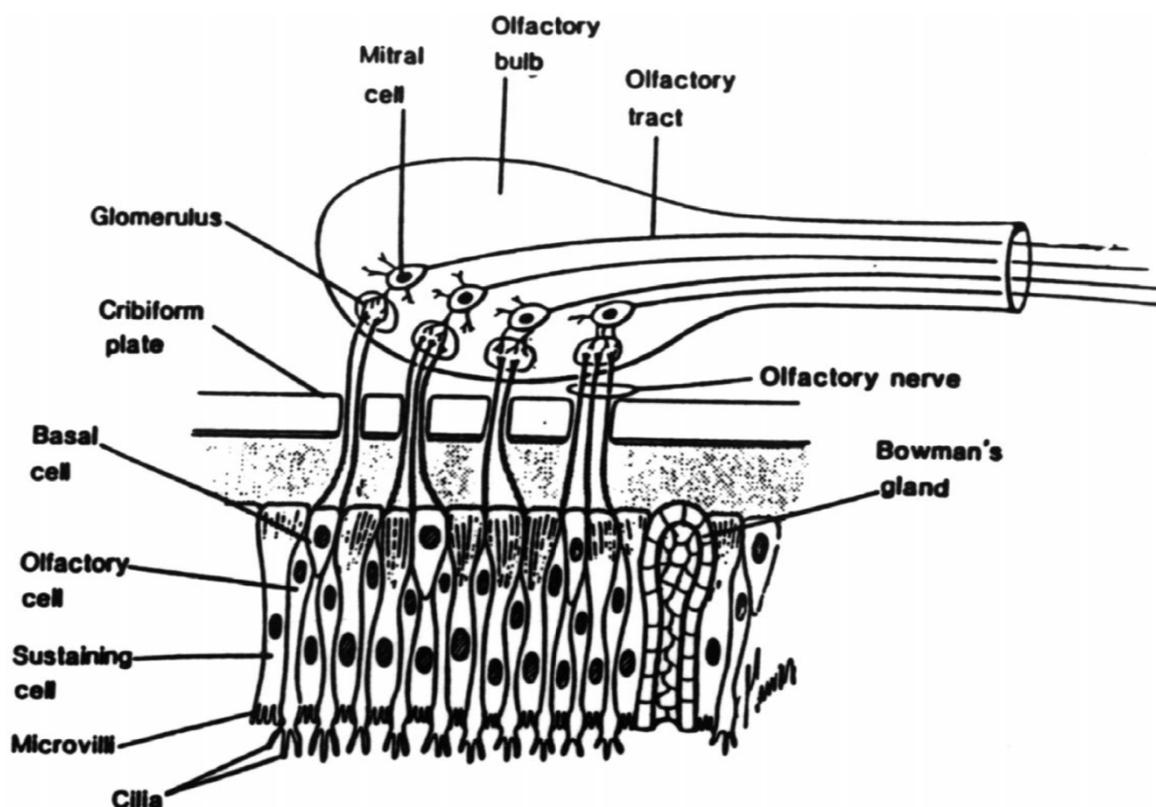
Le mucus, composé d'eau, de mucine, de sel, de lipides et de protéines (albumines, immunoglobulines, et lactoférines), permet de piéger les éléments étrangers, comme les germes ou les poussières. Il est ensuite éliminé par voie antérograde grâce aux cellules ciliées, jusqu'au nasopharynx.

La lamina propria est constituée d'un réseau vasculaire développé. Les veines le composant se dirigent vers les cornets nasaux afin de former un plexus caveux, permettant alors de réchauffer et d'humidifier l'air entrant par les cavités nasales. Ce plexus caveux comporte aussi d'autres cellules : des glandes tubulo-acineuses sécrétant du mucus, des cellules interstitielles (macrophages, mastocytes et fibroblastes) et des cellules de l'inflammation, dont des lymphocytes.

b. La muqueuse de la région olfactive

Contrairement à la muqueuse de la région respiratoire, la muqueuse de la région olfactive est d'aspect brunâtre et occupe tout le labyrinthe ethmoïdal. Elle est composée d'un épithélium pseudo-stratifié, prismatique et dépourvu de cils, plus épais que celui de la muqueuse respiratoire. On peut retrouver, de la superficie à la partie la plus profonde : des épithéliocytes olfactifs, seuls neurones en contact direct avec le milieu extérieur, s'intercalant entre les épithéliocytes de soutien, de forme prismatique, et, en dessous, des épithéliocytes basaux, reposant sur la lame basale.

Figure 7 : Épithélium olfactif de la muqueuse nasale du chat (Illum, 2000)



Plus en profondeur, se situe la lamina propria, possédant les mêmes caractéristiques, qu'il s'agisse de la muqueuse de la région respiratoire ou de celle de la région olfactive. Elle est lâche, est riche en capillaires formant des plexus, en vaisseaux lymphatiques, mais aussi en glandes olfactives séreuses, aussi appelées glandes de Bowman, en axones amyélinisés des épithéliocytes

olfactifs, en fibres nerveuses du système nerveux autonome et enfin de la branche maxillaire du nerf trijumeau.

La vascularisation nasale, par les différents rôles qu'elle a, par exemple dans le réchauffement et l'humidification de l'air, est primordiale.

Les artères sont situées dans la partie profonde du septum nasal et proviennent de trois artères qui s'anastomosent : l'artère sphéno-palatine et l'artère faciale, dérivant toutes deux de l'artère carotide externe, et l'artère ophtalmique, dérivant de la carotide interne, et irriguant principalement la muqueuse olfactive et les fosses nasales.

Les veines drainent les nombreux plexus de la lamina propria. La veine principale est la sphéno-palatine, et certaines veines de la région ethmoïdale sont drainées à travers la lame criblée par les sinus de la dure-mère.

La circulation lymphatique a également une part non négligeable dans la circulation des cavités nasales. En effet le tiers rostral est drainé par les nœuds lymphatiques mandibulaires alors que le tiers caudal est drainé par les nœuds lymphatiques rétropharyngiens médiaux. Une partie passe de plus à travers la lame criblée de l'ethmoïde, avant d'atteindre la cavité crânienne.

c. Anatomie nerveuse

Les cavités nasales sont innervées par différents nerfs.

Les nerfs olfactifs sont situés au niveau de l'ethmoïde. Ils ont uniquement un rôle sensoriel. Les axones des épithéliocytes olfactifs, se regroupent au niveau de la lamina propria, puis en filets, avant qu'ils ne traversent la lame criblée de l'ethmoïde pour rejoindre le bulbe olfactif.

Le nerf trijumeau a un rôle dans la sensibilité générale. Il est stimulé par différents facteurs, irritants, mécaniques, ou thermiques, et participe ainsi à la défense des voies respiratoires, par des sensations de douleurs ou par l'initiation de réactions inflammatoires locales.

Le labyrinthe de l'ethmoïde est innervé par les nerfs ethmoïdaux, provenant du nerf naso-ciliaire, qui provient lui-même du nerf ophtalmique.

Le reste de la muqueuse est innervé par les ramifications du nerf maxillaire.

Les branches du nerf sphéno-palatin innervent quant à eux une grande partie de la muqueuse de la région respiratoire. Enfin, les nerfs alvéolaires supérieurs innervent le plancher et le septum, et les rameaux du nerf infra-orbitaire innervent les régions voisines du vestibule.

Enfin, les systèmes sympathiques et parasympathiques regroupent de nombreux nerfs. La stimulation des nerfs parasympathiques entraîne une augmentation de la sécrétion glandulaire et une vasodilatation. Au contraire, la stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques entraîne une vasoconstriction.

Nous avons donc vu que l'anatomie des cavités nasales permet une grande surface d'échange, une vascularisation importante et est très innervé (y compris avec des nerfs en contact direct avec le milieu extérieur). Ces caractéristiques sont en faveur d'une bonne voie d'administration. Nous allons donc nous concentrer maintenant sur les différentes modalités de transport.

B. Transport des molécules des cavités nasales au système nerveux central

a. Barrières physiologiques à l'absorption nasale

Par son anatomie, la muqueuse nasale produit un mucus de façon plus ou moins importante. Une molécule administrée dans les cavités nasales doit donc diffuser en partie à travers ce mucus. Cette capacité dépend de plusieurs paramètres : la lipophilie de la molécule, sa charge (elle diffusera mieux si elle n'est pas chargée), son poids (si elle est trop lourde, elle diffusera moins bien).

De plus, grâce aux épithéliocytes ciliés, à l'aide des battements ciliaires, il existe un phénomène de défense physiologique : la clairance muco-ciliaire dans les cavités nasales. Cette clairance permet l'évacuation du mucus dans le nasopharynx, qui part ensuite dans le système digestif afin d'y être digéré. Il s'agit de la barrière la plus importante. La vitesse de cette clairance muco-ciliaire est d'environ 5 à 6 mm/min (Balakrishna Bhise *et al.*, 2008) et des études montrent que chez l'homme, une molécule administrée par voie intra-nasale est éliminée par cette voie en environ 15 à 30 minutes (Giry, 2020).

Mis à part cette clairance muco-ciliaire, les protéines enzymatiques (peptidases, protéases ou encore mono-oxygénases dépendantes du cytochrome P450) présentes dans le mucus ont également un rôle dans le métabolisme des molécules, créant un effet de « pseudo premier passage » (Arora *et al.*, 2002; Giry, 2020).

L'absorption d'une molécule peut aussi être diminuée lorsque l'animal présente du jetage nasal, lors de différentes affections.

La forme galénique d'un produit et son mode d'administration ont également une influence dans l'efficacité de l'absorption d'une molécule.

Ainsi, il a été montré dans différentes études que pour un même volume, une molécule administrée dans les deux narines plutôt qu'une seule a une meilleure biodisponibilité (Arora *et al.*, 2002; Giry, 2020; Hirlekar et Momin, 2018). En outre, plus le volume administré est important, plus il a de risques d'être éliminé.

La forme en gouttes est a priori la galénique la mieux tolérée mais elle est la plus sujette au drainage antérieur ou postérieur. La forme en spray est la forme préférentielle, car elle permet de mettre la molécule en suspension de microgouttelettes. Il est possible d'administrer des molécules par voie intra-nasale sous forme de gel, ce qui permet d'augmenter le temps de contact avec les muqueuses nasales. Pour les formulations en spray, la taille des gouttelettes s'avère également importante puisqu'une taille d'environ 5 à 10 μm se dépose dans les cavités nasales, alors qu'une taille, inférieure à 0,5 μm , peut aller jusqu'aux poumons (Giry, 2020).

De plus, Musulin *et al.*, en 2011, ont étudié les effets sur la pharmacocinétique de la forme galénique d'une administration de diazépam par voie intra-nasale. Ils ont injecté 0,5 mg/kg de diazépam à des chiens, sous forme de pulvérisation en fines gouttelettes, ou sous forme de gouttes instillées directement dans les narines. Ils ont ainsi montré que la biodisponibilité du diazépam était de 42 % lorsqu'il était administré sous forme de gouttes, et de 41% lorsqu'il s'agissait d'une pulvérisation de fines gouttelettes. Il est intéressant de noter que ces biodisponibilités sont plus élevées que celles d'études précédentes concernant l'administration de diazépam par voie intrarectale. Les auteurs concluent aussi sur l'intérêt de cette voie d'administration, notamment dans la gestion des crises convulsives par exemple (Musulin *et al.*, 2011).

b. Absorption des molécules par la muqueuse nasale et transport vers le SNC

Une molécule, lorsqu'elle est injectée dans les cavités nasales, traverse d'abord le mucus, puis franchit la muqueuse respiratoire ou olfactive. Cette absorption transépithéliale est possible grâce à deux grands mécanismes : le mécanisme paracellulaire et le mécanisme transcellulaire.

- *Mécanisme paracellulaire*

Le mécanisme paracellulaire, aussi appelé transport extracellulaire, est possible pour les molécules hydrophiles de bas poids moléculaire, inférieur à 1000 Daltons. Cette perméabilité est possible de façon transitoire lorsque les zones de jonctions serrées reliant les différentes cellules sont détruites afin d'être renouvelées. Les espaces se situent alors, pour la muqueuse respiratoire, entre les épithéliocytes ciliés et les cellules calciformes, et pour la muqueuse olfactive, entre les épithéliocytes olfactifs et ceux de soutien. Il s'agit d'un mécanisme passif et lent (Giry, 2020; Lochhead et Thorne, 2012).

- *Mécanisme transcellulaire*

Le mécanisme transcellulaire est plus rapide que le paracellulaire, et concerne plus souvent les molécules lipophiles, et de poids moléculaire plus élevé (supérieur à 1000 Daltons). Elles peuvent traverser les cellules de différentes façons : par simple diffusion passive, grâce à un gradient de concentration décroissant, par transport actif grâce à des transporteurs plus ou moins spécifiques présents au niveau de la membrane plasmique, ou encore par internalisation, par endocytose ou pinocytose. Il semblerait que la pinocytose soit le principal mode d'internalisation des molécules (Giry, 2020).

Lorsque le passage a lieu au niveau d'épithéliocytes olfactifs, ou au niveau des terminaisons nerveuses des branches ophtalmique et maxillaire du nerf trijumeau, la molécule peut alors être transporté par les neurones. Si au contraire, le passage a lieu au niveau d'autres cellules, la molécule ira jusqu'à la lamina propria (Giry, 2020).

Comme nous l'avons évoqué, le transport axonal est possible suite à une internalisation de la molécule injectée, et ce à la fois au niveau de la muqueuse olfactive, et au niveau de la muqueuse respiratoire. Les molécules injectées, une fois internalisées dans les cellules, vont par plusieurs mécanismes, accéder au sein de l'axone du nerf vers les bulbes olfactifs s'il s'agit des nerfs olfactifs, ou vers les noyaux du nerf trijumeau, dans le tronc cérébral (Giry, 2020).

Une fois la partie terminale des nerfs atteinte, les molécules sont exocytées pour être libérées dans la jonction post-synaptique où elles vont pouvoir agir. Ce transport est lent, et peut prendre quelques heures à quelques jours avant qu'une molécule n'atteigne cette synapse (Giry, 2020).

Si la molécule n'est pas transportée dans les neurones, une fois la lamina propria atteinte, elle peut être transportée par différentes voies : sanguine, lymphatique ou périneurale.

- *La voie sanguine*

La muqueuse nasale est riche en vaisseaux sanguins : branches des artères maxillaire, ophtalmique et faciale, les capillaires sont très nombreux au niveau de la muqueuse respiratoire, qu'ils s'agissent de capillaires fenestrés ou continus. La voie systémique est plutôt empruntée par les molécules de bas poids moléculaire et lipophiles, qui traversent l'épithélium par voie transcellulaire (Bourguanis et al 2018). Une fois dans la circulation sanguine, elles passent d'abord par le foie et les reins, avec un début d'élimination, ce qui diminue alors leur biodisponibilité pour le SNC. D'autres facteurs peuvent aussi intervenir dans ce sens (Giry, 2020).

Afin de pénétrer dans le SNC, les molécules doivent franchir deux autres barrières : la barrière hémato-méningée (BHM) et la barrière sang-liquide cérébrospinal (= BCB : Blood Cerebrospinal fluid Barrier) (Giry, 2020).

La barrière hémato-méningée est une membrane séparant le SNC de la circulation sanguine. Elle permet de maintenir l'homéostasie cérébrale et à protéger le cerveau contre différents pathogènes, des toxines etc. Il s'agit d'un filtre très sélectif, ne laissant passer que les nutriments nécessaires au cerveau, et les déchets à éliminer. La plupart des traitements médicamenteux sont stoppés par la BHM, mis à part des molécules de très faible taille (inférieure à 600 Daltons) (Giry, 2020; Hirlekar et Momin, 2018).

La barrière sang-liquide cérébrospinal permet quant à elle d'empêcher le passage des molécules de la circulation sanguine vers le liquide cérébrospinal. Elle est constituée par les cellules épithéliales des plexus choroïdiens, sécrétant le LCS, qui ne laissent quasiment aucun espace, limitant le passage uniquement aux molécules de faible poids moléculaire (Hirlekar et Momin, 2018).

- *La voie lymphatique*

Les molécules peuvent aussi être absorbées par la circulation lymphatique et être drainées au niveau des nœuds lymphatiques cervicaux profonds.

- *La voie périneurale*

Un transport périneural est également possible. Les axones des nerfs olfactifs sont couverts par une gaine de cellules gliales, elles-mêmes recouvertes de fibroblastes neuronaux. Ces fibres nerveuses sont renouvelées très fréquemment et permettent donc un espace périneural ouvert en continu. De plus, la couche de fibroblastes est en contact avec les méninges, et par conséquent cet espace périneural est en contact direct avec l'espace sous-arachnoïdien. Ainsi, on peut considérer que le liquide cérébro-spinal (LCS) est en continuité avec le liquide extracellulaire de la lamina propria des muqueuses nasales. Les molécules peuvent donc circuler de façon passive grâce à des gradients de concentrations décroissantes, vers le LCS (Crowe *et al.*, 2018; Giry, 2020).

Ce mécanisme n'a pas été étudié pour le nerf trijumeau, mais il est probable que ces mêmes mécanismes existent. En effet, Thorne et al, en 2004, ont montré dans une étude chez des rats, qu'après l'administration d'IGF1 (Insulin Like Growth Factor 1) radioactive par voie intranasale, des taux de radioactivité élevés étaient observés 30 minutes après au niveau du nerf trijumeau : le long des différentes branches, du ganglion trijumeau, du pont et du bulbe olfactif (Thorne *et al.*, 2004).

Différentes études montrent qu'il semble que le transport périneural soit plus rapide que le transport axonal (Crowe *et al.*, 2018; Giry, 2020; Hirlekar et Momin, 2018).

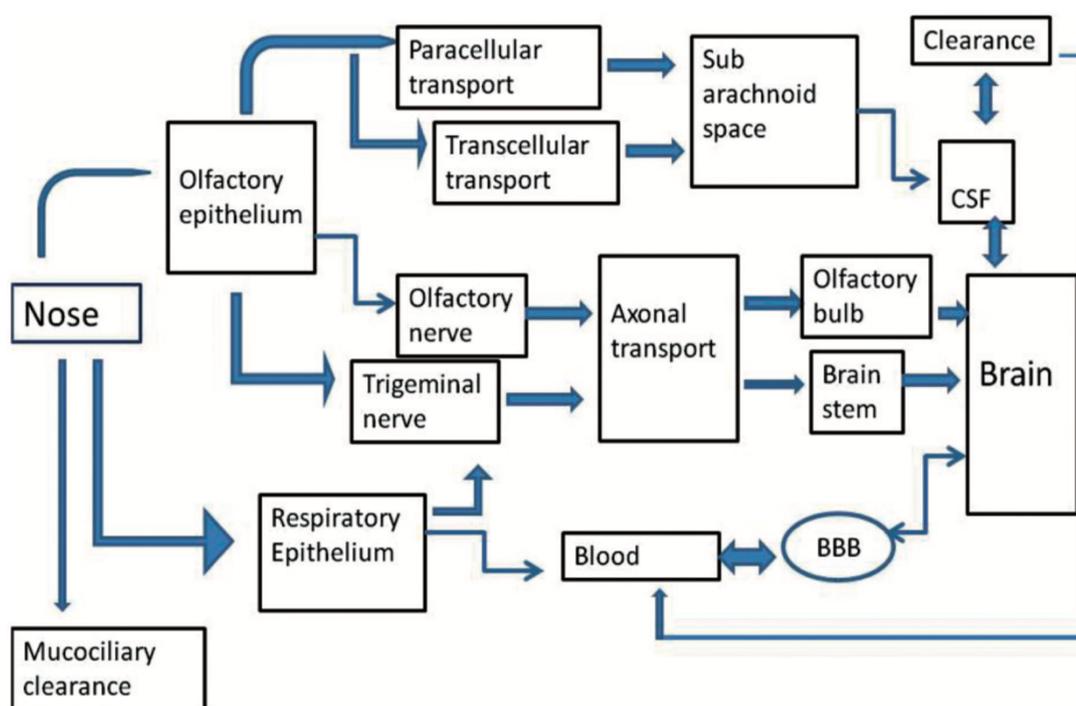
c. Distribution au reste du SNC

Une fois le bulbe olfactif ou le tronc cérébral atteint, les molécules administrées sont distribuées au reste du SNC selon deux modes de transport : intracellulaire ou extracellulaire. Le transport intracellulaire est lent et concerne les molécules ayant été transportées par la voie axonale. Une fois dans la jonction post-synaptique, elles sont prises en charge par les nerfs de second ordre (Hirlekar et Momin, 2018).

Le transport extracellulaire concerne les molécules ayant été transportées par voie périneurale, et arrivant au niveau des espaces sous-arachnoïdiens du tronc cérébral et des régions olfactives. Ce transport implique le LCS et les espaces périvasculaires cérébraux, et s'appuie, d'après Giry, sur le système « glymphatique », équivalent du système lymphatique au niveau cérébral (Giry,

2020). Grâce à différents mécanismes complexes, et encore non totalement élucidés, les molécules sont diffusées rapidement au sein du SNC. Différentes études ont ainsi étudié la vitesse de propagation des molécules par ce type d'administration intranasale, dont l'étude de Thorne *et al* en 2004, qui montre qu'en 30 minutes, chez des rats, la molécule a atteint la partie rostrale du cerveau, la partie caudale ainsi que la moelle épinière. On peut noter que les concentrations observées étaient plus importantes par voie intra-nasale que par voie intraveineuse (Thorne *et al.*, 2004).

Figure 8 : Résumé des différents transports possibles par voie intra-nasale (Selvaraj *et al.*, 2018)



D'après Giry et Crowe, les molécules administrées par voie intra-nasale et transportées jusqu'au SNC sembleraient plutôt être absorbées au niveau de la muqueuse olfactive, et ce principalement grâce au transport paracellulaire puis par voie péri-neurale, plus rapides (Crowe *et al.*, 2018; Giry, 2020).

Dans leur étude de 2005, Davis *et al* ont montré, chez des patients humains, qu'une seule injection de butorphanol par voie intra-nasale, sous forme de spray, permettait une biodisponibilité élevée, d'environ 80%, et rapide, puisque la concentration sérique maximale est obtenue 20 minutes après l'administration (Davis *et al.*, 2005).

Une autre étude de Ferreira *et al*, cette fois à propos des chevaux, montre que le butorphanol, administré par voie intra-nasale à la dose de 0,05 mg/kg, avait une demie-vie plus longue qu'administré par voie intraveineuse, et que la biodisponibilité du butorphanol par voie intra-nasale était de $54,45 \pm 20,09 \%$ (Ferreira *et al.*, 2020).

Ainsi, de par ses particularités, la voie intra-nasale présente des inconvénients mais également des avantages.

d. Inconvénients

Il ne s'agit pas forcément d'une voie évidente d'administration et un risque de perte de produit n'est pas négligeable. Il faut également considérer la présence de la clairance muco-ciliaire qui engendre

une perte mécanique de la molécule administrée, d'autant plus en cas d'affections nasales entraînant un jetage nasal. Une molécule de haut poids moléculaire ne franchira pas aisément la muqueuse nasale, de même que des dégradations enzymatiques locales peuvent engendrer un effet de premier pseudo-passage. De plus, le transport par voie axonale est lent et une molécule peut mettre plusieurs heures voire plusieurs jours avant d'atteindre le SNC par ces voies (Giry, 2020).

e. Avantages

Grâce à leurs modalités de transport, multiples, les molécules administrées par voie intra-nasale présentent une meilleure biodisponibilité, puisque l'effet de premier passage hépatique est minimisé, et que la barrière hémato-méningée est évitée. Les doses nécessaires pour obtenir un effet voulu peuvent donc être plus faibles que les doses habituelles utilisées par les voies plus « conventionnelles ». Le transport périneural permet un accès rapide des molécules au SNC. Cet accès rapide peut être également utile dans un contexte d'urgence par exemple (crises convulsives...). De plus, cette voie d'administration, non invasive, permet de s'affranchir des effets secondaires systémiques (Bailey *et al.*, 2017; Giry, 2020).

C. Différents protocoles utilisés par voie intra-nasale chez différentes espèces

a. Félines

- *Utilisation de l'association kétamine – midazolam chez les chats*

En 2015, Marjani *et al* ont comparé l'administration intra-nasale et intramusculaire de l'association de kétamine (14 mg/kg) et de midazolam (0,5 mg/kg). Dans cette étude, l'administration intra-nasale était réalisée en déposant la moitié de chaque dose dans chaque narine, de façon égale, et au goutte-à-goutte. Afin d'évaluer les effets de ces protocoles anesthésiques, les fréquences cardiaque et respiratoire, la saturation périphérique en oxygène (SpO₂) et la température rectale étaient mesurées pendant toute la manipulation. Les temps à partir desquels des effets étaient observés, la durée de sédation, et les différentes phases de réveil, étaient également mesurés. Les résultats montrent que les deux protocoles, en intramusculaire ou en intra-nasal, ne présentent pas de différences significatives, sauf pour le temps de mise en décubitus sternal lors du réveil, qui était plus rapide chez les animaux ayant reçu le protocole en intra-nasal. De plus, il est important de noter que les effets secondaires étaient moins importants par voie intra-nasale : la fréquence respiratoire était parfaitement maintenue dans le groupe ayant reçu l'injection par voie intra-nasale. Les auteurs soulignent ainsi les avantages de ce protocole, car une sédation efficace est observée, grâce à une administration atraumatique (Marjani *et al.*, 2015).

En 2020, Giry s'est intéressé, dans sa thèse vétérinaire, à la prémédication par voie intra-nasale des chats grâce à de la médétomidine. Le but de l'étude était de tester la faisabilité de cette méthode d'administration, ainsi que les effets sédatifs obtenus. Les effets cardiovasculaires et respiratoires, et les éventuels effets secondaires indésirables ont aussi été évalués. La dose choisie ici était de 40 µg/kg et la médétomidine était injectée sous forme de gouttes dans une seule narine, avec un chat maintenu dans une serviette avec la tête surélevée avec un angle approximatif de 30°. Les chats étaient ensuite castrés chirurgicalement pendant la suite de l'anesthésie. La sédation était évaluée notamment grâce à différents scores de sédation, et les paramètres cardiovasculaires et respiratoires étaient évalués régulièrement. Les temps de latence et différentes durées étaient également mesurés. Les résultats montrent que lors d'administration par voie intra-musculaire, la plupart des chats montrent des réactions de douleur, contrairement à la voie intra-nasale qui semble

plutôt bien acceptée par les chats. Les effets secondaires observés ne sont pas significativement plus élevés dans un groupe que dans l'autre. Une sédation est observée quel que soit le protocole, avec des scores de sédation qui semblent dans l'ensemble légèrement plus élevés dans le groupe ayant reçu la médétomidine par voie intramusculaire. Le temps de mise en place des effets est légèrement plus long en cas d'administration intra-nasale : il est de 15 minutes environ par voie intra-nasale et 10 minutes environ par voie intramusculaire. Une diminution de la fréquence cardiaque est observée, plus importante lors d'injection intramusculaire. Giry rapporte également un changement de couleur des muqueuses, dans les deux protocoles, passant de rose vif à rose pâle. À certains moments de la manipulation, la pression artérielle est mesurée et est moins élevée lors d'injection intramusculaire. Une baisse de la fréquence respiratoire est observée mais sans différence significative entre les deux groupes. Ainsi, la voie intra-nasale semble une voie d'administration assez sûre et qualifiée de « plus cat-friendly ». De plus, le protocole utilisant 40 µg /kg de médétomidine par voie intra-nasale semble suffisant pour obtenir une sédation des chats. Bien que le pic de sédation observé et que les effets observés soient plus longs à mettre en place, l'intensité de la sédation apparaissait similaire (Giry, 2020).

b. Canins

- *Utilisation de dexmédétomidine par voie intra-nasale chez des chiens*

En 2019, Santangelo *et al* s'intéresse aux effets sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de la dexmédétomidine administrée par voie intra-nasale chez des chiens de race Beagle, mais aussi à ses effets sur les électrocardiogrammes (ECG). La dose administrée dans ces protocoles est de 0,02 mg/kg par voie intra-nasale ou par voie intramusculaire. Des valeurs physiologiques, les scores de sédation et les temps de sédation, ainsi que le réveil ont été évalués. Le temps nécessaire à la mise en décubitus sternal, était plus long lors d'administration par voie intra-nasale que par voie intramusculaire, mais le temps nécessaire entre le décubitus sternal et la position debout, lors du réveil, était plus court lors de l'administration intra-nasale. Les concentrations plasmatiques en dexmédétomidine étaient aussi moins élevées en cas d'administration par voie intra-nasale, mais la diminution de fréquence cardiaque était moins importante qu'en cas d'administration intramusculaire. Contrairement à la voie intramusculaire, les chiens sédatisés par voie intra-nasale ne semblaient pas montrer de variation échocardiographique. Les auteurs concluent donc sur les avantages de cette voie intra-nasale, permettant des effets sédatifs similaires à la voie intramusculaire, et ce en s'affranchissant les effets secondaires sur la fonction cardio-vasculaire (Santangelo *et al.*, 2019).

En 2017, Micieli *et al* se sont aussi intéressés à la sédation et aux effets cardiovasculaires produits par l'administration de dexmédétomidine chez des chiens. La dose choisie ici était de 0,02 mg/kg, par voie intra-nasale ou par voie intramusculaire. La dexmédétomidine était injectée par voie intra-nasale grâce à un pulvérisateur permettant la production de très fines gouttelettes. Le volume total était de 2,5 mL et était réparti équitablement dans les deux narines. Pendant l'administration, la tête du chien était inclinée à 30° vers le haut et maintenue dans cette position le temps de l'administration. La sédation était évaluée grâce à un score de sédation, et à différentes mesures physiologiques, dont la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, et la pression artérielle, mesurées de façon régulière. Les résultats ne montrent pas de différence significative concernant le temps que met la molécule à agir entre la voie intramusculaire et la voie intra-nasale, cependant le score de sédation était significativement plus élevé lors d'administration par voie intra-nasale (10 [0-11]) par rapport à l'administration par voie intramusculaire (6 [0-8]) avec $p < 0,001$. Au moment de la sédation maximale observée, la fréquence cardiaque baissait de 56 % lorsque la dexmédétomidine était injectée par voie intramusculaire, alors que la baisse n'était que de 18 % pour la voie intra-nasale. Aucune différence significative n'était observée pour la saturation

en oxygène ou la fréquence respiratoire. De plus, il est intéressant de signaler qu'aucun effet indésirable n'a été observé. Ainsi la voie intra-nasale pour l'administration de cette dose de dexmédétomidine pourrait être une bonne alternative à la voie intramusculaire, entraînant une sédation plus profonde et moins d'effets cardiovasculaires (Micieli *et al.*, 2017).

- *Utilisation de médétomidine chez des chiens*

En 2019, Jafarbeglou et Marjani étudient les effets de la forme galénique de la médétomidine lors d'utilisation par voie intra-nasale pour séder des chiens. Ils s'intéressent donc à une forme en spray, par la pulvérisation de micro-gouttelettes, et à une forme en gouttes, et comparent ces formes galéniques à une administration par voie intramusculaire. Par voie intra-nasale, le produit était injecté dans une seule narine, car ceci était considéré comme moins stressant par les auteurs, et en gardant ensuite la tête orientée vers le haut à 30-45° pendant 10 secondes. Les auteurs évaluent donc la facilité d'administration du produit et la résistance des chiens face à l'administration, mais aussi le score de sédation, les fréquences cardiaques et respiratoires, les temps nécessaires à l'obtention d'un effet sédatif, et les durées de sédation. Les résultats ne montrent pas de différences significatives concernant la facilité d'administration. Dans les deux cas, une sédation est observée, avec un temps plus court dans le cas de la pulvérisation nasale ($7,2 \pm 2,5$ minutes) qu'avec les gouttes ($20,7 \pm 5,4$ minutes). Le score de sédation était plus faible lorsque le produit était sous forme de gouttes après 15 et 45 minutes. Les scores de sédation obtenus pour la pulvérisation en micro-gouttelettes étaient similaires à ceux obtenus après une injection intramusculaire. Les fréquences cardiaque et respiratoire ont diminué tout au long de la manipulation, quel que soit le protocole. Les auteurs concluent sur un intérêt plus important de la forme en spray, puisque les effets sont visibles plus rapidement que lorsqu'il s'agit d'une administration sous forme de gouttes (Jafarbeglou et Marjani, 2019).

- *Utilisation de l'association dexmédétomidine- kétamine – morphine chez des jeunes chiens*

En 2016, Canpolat *et al* étudie les effets sédatifs d'un protocole par voie intra-nasale composé de dexmédétomidine à 0,1 mg/kg, de kétamine à 20 mg/kg et de morphine à 0,4 mg/kg chez des jeunes chiens. Les molécules sont injectées au moyen d'un cathéter lubrifié et placé dans la narine du chien. La sédation a été considérée comme modérée entre 2 et 10 minutes après l'administration des molécules, puis comme faible entre 10 et 30 minutes et enfin d'insuffisante entre 30 et 45 minutes. De plus, après 45 minutes, tous les chiens étaient réveillés. Dans cette étude, la fréquence cardiaque et la température rectale n'étaient pas modifiées, mais la fréquence respiratoire diminuait de façon significative. De plus, des effets sur la saturation en oxygène et la capnographie ont été rapportés. Les auteurs conseillent donc ce protocole pour des sédations d'environ 10 minutes chez les jeunes chiens (Canpolat *et al.*, 2016a).

- *Utilisation de kétamine chez des chiens*

Vlerick *et al*, en 2020, ont étudié la biodisponibilité, la tolérance et la pharmacocinétique de la kétamine, administrée par voie intra-nasale à des chiens, après une injection intramusculaire de dexmédétomidine. Ainsi, les chiens ont reçu dans cette étude 2 mg/kg de kétamine par voie intra-nasale ou intramusculaire. Le volume total était de 0,5 mL, et réparti de façon équitable entre les deux narines, à l'aide d'un outil de pulvérisation nasale, permettant de créer de très fines gouttelettes. Les chiens étaient en décubitus sternal, avec la tête et le cou légèrement dorsofléchis, et maintenus dans cette position pendant environ une minute après l'injection par voie intra-nasale. Plusieurs prélèvements sanguins étaient ensuite réalisés à intervalles réguliers. Les résultats montrent une concentration maximale sanguine de la kétamine au bout de 15 minutes environ, et

une biodisponibilité élevée, ici de $147,65 \pm 49,97\%$. Le temps de demi-vie était similaire entre la voie intra-nasale et la voie intramusculaire. Cependant la fréquence cardiaque, mais aussi le score de sédation, étaient plus élevés à 5 et 10 minutes après l'injection par voie intramusculaire, mais deviennent semblables après. Les auteurs encouragent donc l'utilisation de la kétamine par voie intra-nasale, dans le cadre d'anesthésie, mais aussi comme traitement de l'anxiété (Vlerick *et al.*, 2020).

- *Utilisation de diazépam chez des chiens*

Platt *et al.*, en 2000, se sont intéressés aux concentrations sériques de benzodiazépines après l'administration par voie intra-nasale ou intraveineuse à six chiens de race Greyhound. Ainsi, ils ont injecté 0,5 mg/kg de diazépam à chaque individu, et ont étudié la concentration sérique de benzodiazépine régulièrement, jusqu'à 480 minutes après administration. Le pic de concentration sérique moyen était plus élevé lors des injections par voie intraveineuse que par voie intra-nasale (1316 vs 448 µg/L), et était aussi plus rapide à être atteint : moins de 3 minutes pour l'intraveineuse et 4,5 minutes pour l'intra-nasale. La biodisponibilité des benzodiazépines a été calculée et est de $80 \pm 9\%$ par voie intra-nasale (Platt *et al.*, 2000).

L'utilisation de diazépam chez les chiens par voie intra-nasale est aussi décrite par Charalambous *et al.*, en 2017, dans la gestion des status epilepticus, comme voie alternative à la voie intra-rectale. Cette voie est déjà utilisée en médecine humaine pour les mêmes indications. Les résultats montrent que l'administration par voie intra-nasale de midazolam permettait d'arrêter la crise dans 70 % des cas, alors que lors d'administration par voie intra-rectale de diazépam, ce succès ne s'élevait qu'à 20 %. De plus, tous les chiens ont ensuite présenté une sédation et une ataxie à la suite de cette administration (Charalambous *et al.*, 2017).

c. Lapins

- *Utilisation de l'association médétomidine – kétamine ou de métédomidine – S (+) - kétamine chez des lapins*

Weiland *et al.*, en 2017, ont étudié l'efficacité et les effets secondaires de l'anesthésie par voie intra-nasale de lapins grâce à deux protocoles différents. Le premier consistait en une injection de médétomidine à 0,2 mg/kg et de kétamine à 10 mg/kg, et le deuxième à une injection de médétomidine à 0,2 mg/kg et de S (+) - kétamine à 5 mg/kg. Les résultats montrent que ces protocoles sont efficaces, peu de temps après l'administration, afin d'induire l'animal, ou au moins de permettre une intubation endo-trachéale, mais dans certains cas, une administration supplémentaire des mêmes doses de ces molécules était nécessaire. De plus, les protocoles ne montrent pas de différences significatives pour l'induction, les données per-anesthésiques (temps de sédation, fréquence cardiaque, pression artérielle, capnographie), les valeurs de gaz du sang ou les données concernant le réveil (Weiland *et al.*, 2017).

- *Utilisation de l'association dexmédétomidine – midazolam – butorphanol chez des lapins*

Santangelo *et al.*, en 2016, décrivent l'utilisation d'une combinaison de dexmédétomidine (0,1 mg/kg), de midazolam (2 mg/kg) et de butorphanol (0,4 mg/kg) pour l'anesthésie de lapin, en étudiant les variations de concentrations sanguines de chaque molécule et en évaluant leurs effets sur la sédation et l'analgésie. Pour cela, un score de sédation était utilisé, basé sur différents paramètres, parmi lesquels la position et la perte de différents réflexes, et différents paramètres physiologiques étaient évalués : la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la température

rectale, la capnographie, et la saturation en oxygène. Les résultats montrent que chaque molécule a atteint sa concentration maximale en moins de 5 minutes, parallèlement à une sédation profonde et une analgésie. Les effets ont perduré pendant 45 minutes, au terme desquels la sédation était moyenne. De plus, tous les lapins de l'étude se sont réveillés spontanément une heure et trente minutes après l'administration. Ce protocole a néanmoins provoqué une forte baisse de la pression artérielle, et une dépression respiratoire, nécessitant la mise en place d'une supplémentation en oxygène (Santangelo *et al.*, 2016a). De plus, les lapins de cette étude ont présenté une perte de réflexe et une sédation profonde accompagnée d'une forte analgésie simultanément à partir d'environ 1,4 minutes après l'administration. La pression artérielle a diminué progressivement jusque 50 % et la fréquence respiratoire a quant à elle diminué de 70 %, accompagnée d'une hypoxémie et d'une hypercapnie. Les auteurs concluent sur l'intérêt de ce protocole anesthésique, permettant une sédation profonde et une bonne analgésie des lapins, et pouvant être réversée si besoin. Cependant, un apport d'oxygène supplémentaire et un juste monitoring de l'anesthésie restent nécessaires, particulièrement chez les lapins, dont les fonctions cardiovasculaire et respiratoire peuvent être sensibles (Santangelo *et al.*, 2016b).

- *Utilisation de l'association dexmédétomidine – kétamine – morphine chez des lapins*

En 2016, Canpolat *et al* étudie les effets sédatifs d'un protocole par voie intra-nasale composé de dexmédétomidine à 0,1 mg/kg, de kétamine à 20 mg/kg et de morphine à 0,4 mg/kg chez des lapins. La sédation a été considérée comme profonde entre 2 et 20 minutes après l'administration des molécules, puis comme modérée entre 20 et 30 minutes et enfin comme insuffisante entre 30 et 45 minutes. De plus, après 60 minutes, tous les lapins étaient réveillés. Dans cette étude, la fréquence cardiaque et la température rectale n'étaient pas modifiées, mais la fréquence respiratoire diminuait. De plus, des effets sur la saturation en oxygène et la capnographie ont été rapportés. Les auteurs conseillent donc ce protocole pour des sédations d'environ 20 minutes (Canpolat *et al.*, 2016b).

d. Oiseaux

- *Utilisation d' α 2-agoniste (xylazine ou détomidine) chez des canaris*

Vessal et Zare, en 2006, ont étudié les effets sédatifs de la xylazine et de la détomidine par voie intra-nasale chez des canaris. Après une administration de 12 μ L de xylazine à 20 mg/mL ou de détomidine à 10 mg/mL, une sédation profonde était observée avec un décubitus latéral mais des réactions de la part de l'animal étaient provoquées lorsqu'il était placé en décubitus dorsal. Des plus fortes doses d'anesthésiques (0,5 mg de xylazine ou 0,25 mg de détomidine supplémentaire par voie intra-nasale) prolongeaient la sédation mais ne permettaient pas de décubitus dorsal. En outre, la durée de sédation observée était plus longue avec les α 2-agonistes qu'avec les benzodiazépines (Vesal et Zare, 2006).

- *Utilisation de benzodiazépines (midazolam ou diazépam) chez des canaris*

Vessal et Zare, en 2006, ont étudié les effets sédatifs du midazolam et du diazépam par voie intra-nasale chez des canaris. Après une administration de 25 μ L de diazépam ou de midazolam à 5 mg/mL, une sédation était observée après une à deux minutes sans aucune réaction de la part de l'animal lorsqu'il était placé en décubitus dorsal. La durée de sédation en décubitus dorsal était significativement plus longue avec le diazépam qu'avec le midazolam. De plus, la durée de sédation observée était moins longue avec les benzodiazépines qu'avec les α 2-agonistes (Vesal et Zare, 2006).

- *Utilisation de diazépam, de midazolam ou de xylazine chez des jeunes autruches (Struthio camelus) et d'autres oiseaux*

En 2016, Araghi *et al* ont comparé les effets de différents protocoles anesthésiques chez de jeunes autruches (*Struthio camelus*) à base de midazolam, diazépam ou xylazine et administré par voie intra-nasale. Les doses ont été choisies de façon à observer une sédation suffisante pour obtenir une sédation debout (laissant la possibilité d'une contention physique), ou un décubitus sternal. La durée de sédation, le temps que prend l'anesthésique à agir, et la durée de l'effet maximal étaient aussi étudiés. Le midazolam semble agir plus rapidement que le diazépam ou la xylazine, mais aussi plus longtemps. Une sédation modérée, sans mise en décubitus de l'animal, est obtenue grâce à 0,8 mg/kg de diazépam, ou 0,4 mg/kg de midazolam, ou encore 2 mg/kg de xylazine. Une sédation plus profonde, avec cette fois un décubitus de l'animal, peut être obtenu grâce à 0,8 mg/kg de midazolam, ou 4 mg/kg de xylazine avec l'observation d'un décubitus sternal observé à partir de 21,7 minutes pour le midazolam ou à partir de 13,5 minutes pour la xylazine (Araghi *et al.*, 2016).

De même, dans l'étude Bigham et Zamani Moghaddam, en 2009, l'utilisation de diazépam, de xylazine, ou encore de midazolam chez des diamants mandarins (*Taeneopygia guttata*) est évaluée. Dans cette étude, les molécules sont utilisées seules : la xylazine à 27 mg/kg, le diazépam à 13,0 mg/kg, et le midazolam à 13,0 mg/kg, et ce par voie intra-nasale, en déposant des gouttes au niveau des narines de l'oiseau à l'aide d'une micro-pipette. Une sédation a été observée quel que soit le protocole, avec des effets significativement plus rapides observés dans le cas du midazolam. La xylazine produisait une sédation plus longue que les deux autres molécules, et le diazépam, une sédation plus longue que le midazolam. Qui plus est, dans les trois protocoles, aucune complication n'a été observée au réveil, et les réveils sont qualifiés de « doux » (Bigham et Zamani Moghaddam, 2013).

- *Utilisation de midazolam seul ou en combinaison avec de la dexmédétomidine – Pigeons*

L'étude de Hornak *et al*, en 2015, s'intéresse aux effets du midazolam seul ou en combinaison avec de la dexmédétomidine pour l'anesthésie de pigeons. Pour cela, du midazolam à la dose de 5 mg/kg est injecté en intra-nasal, avec chez la moitié des individus de la dexmédétomidine à la dose de 80 µg/kg. Le midazolam utilisé seul n'a pas d'effet sur les fréquences cardiaque et respiratoire, et produit une baisse de température cloacale, tout en restant dans les valeurs physiologiques de l'animal. Au contraire, la combinaison midazolam/dexmédétomidine produit une baisse significative des fréquences cardiaque et respiratoire et de la température rectale, persistant jusqu'à la fin de la procédure. Les effets obtenus étaient ceux d'une sédation des animaux, mais trop légère pour qu'une contention en décubitus dorsal soit possible. Seul un degré de sédation suffisamment profond a été observé chez des animaux sédatisés avec la combinaison midazolam/dexmédétomidine, et ce, 20 minutes après l'administration et pendant 10 minutes (Hornak *et al.*, 2015).

- *Utilisation de midazolam seul ou en association avec du butorphanol – callopsitte élégante (Nymphicus hollandicus)*

Doss *et al*, en 2018, ont étudié l'utilisation du midazolam en association ou non avec du butorphanol par voie intra-nasale chez les callopsittes élégantes (*Nymphicus hollandicus*). Ils ont pour cela utilisé un protocole avec 3 mg/kg de midazolam, associé ou non à 3 mg/kg de butorphanol. Des effets de sédations ont été observés dans les deux cas, en moins d'une minute et trente secondes en général. L'association midazolam-butorphanol permettait que l'animal lutte moins contre la contention qu'avec le midazolam seul ou le témoin négatif, ainsi qu'une sédation plus profonde. Même si la

fréquence cardiaque et les températures cloacale n'étaient pas modifiées, la fréquence respiratoire était significativement plus basse avec midazolam ou midazolam-butorphanol (Doss *et al.*, 2018).

- *Utilisation de différents protocoles chez des craves à bec rouge (Pyrrhocorax pyrrhocorax)*

Taati et Raisi, en 2017, décrivent l'utilisation de différents protocoles anesthésiques par voie intra-nasale chez des craves à bec rouge (*Pyrrhocorax pyrrhocorax*) :

- Diazépam (8 mg/kg)
- Midazolam (8 mg/kg)
- Xylazine (8 mg/kg)
- Xylazine (8 mg/kg) – kétamine (30 mg/kg)
- Midazolam (8 mg/kg) – kétamine (30 mg/kg)
- Diazépam (8 mg/kg) – kétamine (30 mg/kg)

Les auteurs ont étudié les effets de ces protocoles sur les électrocardiogrammes (ECG), et sur la fréquence cardiaque. Tous les animaux ont présenté des ECG normaux, et les fréquences cardiaques ne montraient pas d'anomalie, si ce n'est pour les protocoles contenant de la xylazine pour lesquels la fréquence cardiaque était plus faible (Taati et Raisi, 2017).

- *Utilisation de midazolam, de xylazine, et de détomidine, seule ou en association avec de la kétamine, chez des perruches à collier (Psittacula krameri)*

En 2006, Vesal et Eskandari étudient différents protocoles anesthésiques par voie intra-nasale afin d'évaluer leurs effets sédatifs sur des perruches à collier (*Psittacula krameri*). Des effets sédatifs ont été observés dans les protocoles utilisant 7,3 mg/kg environ de midazolam au bout de 2,7 minutes, ou 12 mg/kg environ de détomidine après 3,5 minutes. Les associations avec de la kétamine permettent aussi d'obtenir une sédation : midazolam à la dose de 3,5 mg/kg environ, xylazine à la dose de 10 mg/kg environ et kétamine à une dose comprise entre 40 et 50 mg/kg. Les molécules étaient administrées grâce à des micropipettes, directement dans les narines des oiseaux. La durée de sédation, évaluée par la position en décubitus dorsal de l'animal, était significativement plus longue avec le midazolam qu'avec la détomidine. De la même façon, la durée de sédation était plus longue avec l'association midazolam – kétamine qu'avec l'association xylazine – kétamine. De plus, les antagonistes se montraient également efficaces par voie intra-nasale (Vesal et Eskandari, 2006).

e. Reptiles

- *Utilisation de midazolam et de dexmédétomidine chez deux espèces de tortues : Chelonoidis carbonaria et Geochelone platynota*

En 2014, Emery *et al* décrivent chez deux espèces de tortues (*Chelonoidis carbonaria* et *Geochelone platynota*) l'utilisation du midazolam à la dose de 0,5 mg/kg ou 1,5 mg/kg et de la dexmédétomidine à la dose de 0,05 mg/kg ou 0,15 mg/kg, et ce par voie intra-nasale. Les scores de sédation (subjectifs) étaient évalués et les résultats montrent que la faible dose de dexmédétomidine (0,05 mg/kg) conduit à une sédation plus forte que les autres protocoles 5 minutes après l'administration. Cependant, les résultats ne semblent pas mettre en évidence, aux doses choisies, d'efficacité de ces molécules pour la sédation de ces deux espèces de tortues (Emery *et al.*, 2014).

f. Faune sauvage

- *Utilisation de xylazine par voie intranasale chez des élans (Cervus elaphus manitobensis)*

Cattet *et al.*, en 2004, décrivent l'utilisation de xylazine par voie intra-nasale chez des élans (*Cervus elaphus manitobensis*) après un fléchage, afin d'évaluer leur effet sur la réduction du stress. Les élans ayant reçu de la xylazine montrent une induction plus rapide pour la sédation, en moins d'une minute, avec une meilleure myorelaxation. De plus, les concentrations en cortisol, en créatinine kinase, en γ -glutamyltransférase étaient plus basses lorsque les élans avaient reçu de la xylazine (Cattet *et al.*, 2004).

g. Médecine humaine

- *Utilisation du midazolam chez des enfants*

Deshmuck *et al.*, dans leur étude en 2016, concernant des patients pédiatriques humains, ont étudié l'administration de midazolam par voie orale et par voie intra-nasale. Après une administration de 0,2 mg/kg de midazolam par voie intra-nasale, différents paramètres ont été étudiés, parmi lesquels un score de sédation. Les résultats montrent une sédation chez 77 % des enfants ayant reçu le midazolam par voie intra-nasale (Deshmukh *et al.*, 2016).

Ghai *et al.*, en 2016, ont étudié l'administration de diazépam par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg, et l'administration de dexmédétomidine par voie intra-nasale, à la dose de 2,5 μ g/kg. Les résultats montrent que 67 % des enfants ayant reçu la dexmédétomidine par voie intra-nasale ont montré un score de sédation supérieur à 4. Le stress engendré par la prise de sang était également moins important avec ce protocole, qu'avec l'administration de diazépam par voie orale. Ainsi, à la dose utilisée, les auteurs concluent à la supériorité de la dexmédétomidine par voie intra-nasale, par rapport au diazépam par voie orale, afin d'obtenir une sédation et une diminution du stress, utilisée ici dans le cadre de la réalisation de scanner (Ghai *et al.*, 2017).

Bailey *et al.*, en 2017, rapportent une utilisation de différentes molécules par voie intra-nasale : midazolam, lorazepam, flumazénil, dexmédétomidine, kétamine, fentanyl, hydromorphone, butorphanol, naloxone, insuline et halopéridol. La voie intra-nasale comme voie d'administration de ces molécules semble sûre, efficace, et offre une bonne alternative aux voies intraveineuse ou intramusculaire (Bailey *et al.*, 2017).

3. L'entraînement médical, ou medical training

A. Définition

Le medical training, ou entraînement médical en français, se définit comme une forme d'apprentissage basée sur la connaissance des comportements de l'animal qui s'applique à différentes demandes diverses, et plus particulièrement dans le cas du medical training, des soins médicaux. Il existe en effet différentes formes de training, mais nous nous limiterons ici au medical training (Rigaux, 2021).

Peu d'études aujourd'hui permettent d'établir un état précis sur l'utilisation du training, que ce soit en France, en Europe, ou dans le monde. Il est la plupart du temps peu enseigné, et sa mise en pratique est empirique, souvent basée sur l'expérience des soigneurs les plus expérimentés, qui transmettent leurs méthodes (Rigaux, 2021).

L'apprentissage est défini comme « un changement dans le comportement ou la pensée d'un organisme, résultant d'une expérience ». Les expériences se réfèrent aux événements qui ont lieu dans l'environnement d'un animal (Dorey, 2020).

Le training, ou entraînement, est « le fait d'apprendre une compétence ou un comportement à un animal ou à une personne » (Dorey, 2020). Souvent, d'après Brando, un bien-être médiocre est associé à un manque de contrôle des interactions entre un animal et son environnement (Brando, 2012). Le fait de réaliser ces entraînements renforce les pouvoirs conférés à un animal, et la répétition de ce comportement est sous le contrôle de l'animal. Ainsi, lui seul décide d'effectuer ou non le comportement appris (Deane, 2017).

L'apprentissage est défini, dans le dictionnaire Larousse, comme « l'ensemble des processus de mémorisation mis en œuvre par l'animal ou l'homme pour élaborer ou modifier les schèmes comportementaux spécifiques sous l'influence de son environnement et de son expérience », et Rigaux, dans Zoo animal training, définit plus largement l'apprentissage comme « un changement de comportement de l'animal résultant de la pratique ou l'expérience. Quand la pratique ou l'expérience sont imposées par l'Homme, l'apprentissage est appelé training » (Rigaux, 2021). Certains comportements sont considérés comme innés, ils ne nécessitent donc pas d'apprentissage mais se déroulent toujours de la même façon.

Il existe différents modes d'apprentissages, que nous détaillerons ensuite, qu'on peut classer en quatre catégories :

- Habituation et désensibilisation
- Conditionnement classique ou pavlovien
- Conditionnement opérant
- Apprentissages complexes

Historiquement, les manipulations vétérinaires en parc zoologique sont réalisées soit en contention physique, soit sous anesthésie, après avoir fléché l'animal généralement. Bien que ces approches soient rapides, de façon à limiter l'impact sur le bien-être de l'animal, cet impact n'est tout de même pas négligeable. Flécher un animal a souvent de nombreuses conséquences, et un animal ayant été fléché peut, pendant longtemps, présenter une angoisse et un stress importants. De plus, le lien entre le vétérinaire et l'animal est souvent de mauvaise qualité, l'animal associant le fléchage, et donc la douleur, au vétérinaire, et le lien soigneur-animal, indispensable, peut également être compromis. Selon West, l'aspect le plus important dans la gestion du stress est de limiter le temps

de capture, de contention et d'anesthésie (Shury, 2014). Le training permet de réduire ces différents temps, mais aussi de réduire les besoins en anesthésiques, et les risques qui y sont associés.

Entraîner un animal permet de réaliser ces manipulations, en s'affranchissant des conséquences néfastes. Ceci permet ainsi d'améliorer le bien-être des animaux. (Rigaux, 2021)

Les espèces les plus concernées en France par le medical training sont, selon un sondage, les éléphants et les mammifères marins, suivis par les oiseaux et les rhinocéros. D'autres espèces sont également concernées, principalement des primates et des carnivores (Jendry *et al.*, 2021). Le vétérinaire est souvent à l'origine de la mise en place du training, et les opérateurs sont les vétérinaires, les chefs animaliers et les soigneurs. Les motivations principales sont le bien-être des animaux et le gain de temps, qu'il s'agisse d'une journée de travail normale, ou d'une intervention, comme les entrées et sorties, les passages de portes, ou les soins quotidiens (Rigaux, 2021).

L'EAZA, European Association of Zoos and Aquaria, en a fait un de ses objectifs et a publié différents objectifs des entraînements. Ainsi, il est question de stimulation mentale et physique, par un enrichissement cognitif, de soins médicaux, mais aussi de gestion de comportements et de leurs troubles. D'autres objectifs sont cités, comme la recherche scientifique, le divertissement ou l'éducation. L'EAZA considère aussi que le training doit faire partie intégrante des journées de travail.

Les applications du medical training sont nombreuses, et résumées par Rigaux :

- Observer un animal de près sur l'ensemble du corps
- Le positionner
- Le désensibiliser aux injections
- Limiter les contentions physiques et/ou chimiques (tranquillisation, sédation, anesthésie)
- Examiner les yeux
- Ouvrir la gueule
- Réaliser des prises de sang
- Tailler des onglons
- Pratiquer des examens complémentaires (radiographies, échographies, ...)
- Etc.

Ceci permet par ce biais d'éviter certains risques associés à ces manipulations sans medical training.

Ces medical trainings sont applicables chez de nombreuses espèces, autant des espèces comme des mammifères marins, des éléphants ou des primates, que des espèces moins évidentes à première vue comme des poissons ou des reptiles (Rigaux, 2021). Sara Mattison dresse un état des lieux de différents trainings utilisés chez oiseaux et des petits mammifères, et les exercices effectués peuvent aller de la simple pesée, à l'anesthésie volontaire d'un ara (Mattison, 2012).

La première étape pour un entraînement est de créer une action qui renforce le comportement souhaité. Ceci nécessite d'avoir une idée claire du comportement souhaité. La plupart du temps, il ne s'agit pas d'un comportement que l'animal va présenter spontanément. Il est alors possible de passer par des étapes intermédiaires afin d'obtenir ce comportement. Pour cela, on peut par exemple utiliser une « target », ou cible en français, que nous développerons dans prochainement.

B. Habituation et désensibilisation

L'habituation, aussi appelée accoutumance, est définie comme « la disparition progressive et relativement persistante d'une réponse à un stimulus, du fait d'une stimulation répétée qui n'est suivie d'aucune sorte de renforcement » (Thorpe, 1969). On parle de désensibilisation comme

« l'acte de réduire les réactions de peur d'un animal au préalable sensibilisé » (Rigaux, 2021). La différence entre ces deux termes concerne la dimension « normale » (pour l'habituation), ou « apprise » (pour la désensibilisation) d'un comportement.

En training, cette technique permet de réduire le stress de l'animal lors de certaines manipulations.

Pour cela, on expose un animal au stimulus auquel on souhaite le désensibiliser, en augmentant petit à petit son intensité. Si ce processus n'est pas assez progressif, le phénomène inverse risque de se produire, on parle alors de sensibilisation (McFarland *et al.*, 2020; Rigaux, 2021).

C. Conditionnement classique ou pavlovien

Le conditionnement classique ou pavlovien se base sur le fait qu'un « changement de comportement peut survenir à la suite de l'association entre deux stimuli » (Rigaux, 2021), en lien avec une réponse « réflexe » physiologique de l'organisme. Il s'agit donc, comme expliqué par Rigaux, de l'association :

- d'un stimulus provoquant naturellement cette réaction physiologique involontaire (un stimulus inconditionnel)
- d'une réaction involontaire de l'organisme (une réponse inconditionnelle)
- d'un stimulus sans lien naturel avec la réaction (stimulus neutre)

C'est la présentation simultanée et répétée des deux stimuli cités précédemment qui permet de créer un lien entre eux, et que le stimulus neutre deviendra alors conditionnel.

Afin d'illustrer cette théorie, on peut se baser sur l'exemple classique du chien de Pavlov. Dans cette expérience, Pavlov réussit à associer le son d'une cloche à la salivation du chien. Pour cela, il considère la nourriture comme stimulus inconditionnel, la cloche comme stimulus neutre, et la salivation comme réponse inconditionnelle. La salivation est d'abord associée comme réponse à l'odeur de la nourriture. Il ajoute ensuite le son de la cloche, qui normalement ne déclenche pas de salivation chez le chien, au moment de la présentation de nourriture. Au bout d'un certain nombre de répétitions, le stimulus conditionnel initial, la présentation de nourriture, est supprimé au profit de l'unique stimulus inconditionnel, devenant alors conditionnel.

D. Conditionnement opérant

Le conditionnement opérant est le conditionnement majoritairement utilisé en training.

Le conditionnement opérant part du principe qu'un « nouveau comportement peut se former à la suite de son association à un stimulus renforçant » (Rigaux, 2021). L'apparition de ce comportement est donc contrôlée par ses conséquences, qui le renforcent.

Le conditionnement opérant peut également être appelé conditionnement instrumental, skinnérien ou de type II.

L'animal va donc apprendre à associer sa réponse comportementale, à une récompense ou à une punition (Deane, 2017).

Le conditionnement peut fonctionner selon différents modes : les punitions ou les renforcements.

Les renforcements peuvent être positifs ou négatifs. Les renforcements sont définis comme « un évènement, un effet, une conséquence qui suit un comportement et qui augmente la probabilité qu'il se produise et sa fréquence d'exécution car cet effet est bénéfique ou agréable pour l'animal qui a effectué la réponse » (Rigaux, 2021).

Un renforcement positif va ajouter un stimulus et un renforcement négatif va supprimer un stimulus.

Par exemple, dans le cas du renforcement positif, « la probabilité d'apparition d'un comportement augmente à la suite de l'ajout d'une réponse agréable » (Rigaux, 2021). Il peut s'agir d'un évènement stimulant, d'une récompense. Ce renforcement est généralement immédiat, surtout en début d'apprentissage, mais peut être différé si le comportement est bien intégré par l'animal. Par exemple, il peut s'agir d'un morceau de viande donné au félin qui touchera la target, aussi appelée cible en français.

Dans le renforcement négatif, « la probabilité d'apparition d'un comportement a tendance à augmenter à la suite du retrait d'un stimulus aversif ». On supprime donc un élément désagréable une fois le comportement voulu obtenu, contrairement au renforcement positif. Par exemple, lorsqu'un cavalier souhaite passer à l'allure supérieure, il presse les talons contre les flancs du cheval, et les relâche, une fois que l'animal a accéléré.

Il existe également des punitions, qui peuvent être positives ou négatives.

La punition positive « consiste en l'ajout d'un stimulus aversif, désagréable, qui intervient immédiatement après un comportement dans le but de faire diminuer la probabilité d'apparition du comportement ». Par exemple, il peut s'agir d'un « non » si celui-ci est considéré comme désagréable par l'animal. L'usage de la punition positive doit être limitée lors de training, et être mise en œuvre par exemple lors de la mise en danger du soigneur.

La punition négative consiste, elle, « en la suppression d'un stimulus agréable intervenant immédiatement après un comportement dans le but de faire diminuer la probabilité d'apparition du comportement » (Rigaux, 2021). Par exemple, si un animal ne produit pas le comportement souhaité en training, le soigneur ne donne aucune récompense alimentaire, ni orale.

Les punitions doivent être utilisées avec parcimonie, pour ne pas entraîner d'agressivité de la part de l'animal vis-à-vis du soigneur. Elles doivent suivre quasiment instantanément le comportement non désiré, afin d'être les plus efficaces possible.

De plus, l'emploi de la punition doit être couplé à de nombreux renforcements positifs lorsque l'animal réalise les comportements demandés.

Le renforcement positif est plus efficace pour obtenir un comportement souhaité, mais également plus respectueux du bien-être animal.

On peut résumer les différents renforcements et punitions dans le tableau suivant (tableau 4) :

Tableau 4 : Synthèse des renforcements (R) et punitions (P) positifs (+) ou négatifs (-)

	Ajouter ou donner quelque chose	Supprimer ou retirer quelque chose
Le comportement apparaît plus souvent	R+	R-
Le comportement apparaît moins souvent	P+	P-

Aujourd'hui, il est considéré que la combinaison fonctionnant le mieux lors d'un training est l'association du renforcement positif et de la punition négative.

Les renforçateurs, qui permettent de renforcer les comportements, comme on l'a vu précédemment, peuvent être primaires ou secondaires. Les renforçateurs primaires répondent à un besoin primaire, et il s'agit donc le plus souvent de nourriture. Les renforçateurs secondaires sont des renforçateurs qui ont acquis une valeur pour l'animal suite à un apprentissage. Il peut s'agir d'un jouet, de la voix, de caresse, ou du clicker par exemple. L'avantage des renforçateurs secondaires est que l'animal s'en lasse souvent moins vite, puisqu'ils ne sont pas associés à la sensation de satiété.

Il existe différents programmes de renforcements. L'usage du renforçateur (primaire ou secondaire) peut être continu ou intermittent, variable ou irrégulier dans le temps et dans le rythme (Pryor, 2002; Rigaux, 2021).

Les différents programmes peuvent être résumés dans la figure et le tableau suivants, d'après Rigaux. (figure 9, tableau 5, (Rigaux, 2021))

Figure 9 : Renforcement continu et renforcement intermittent : résumé des différents programmes (Rigaux, 2021)

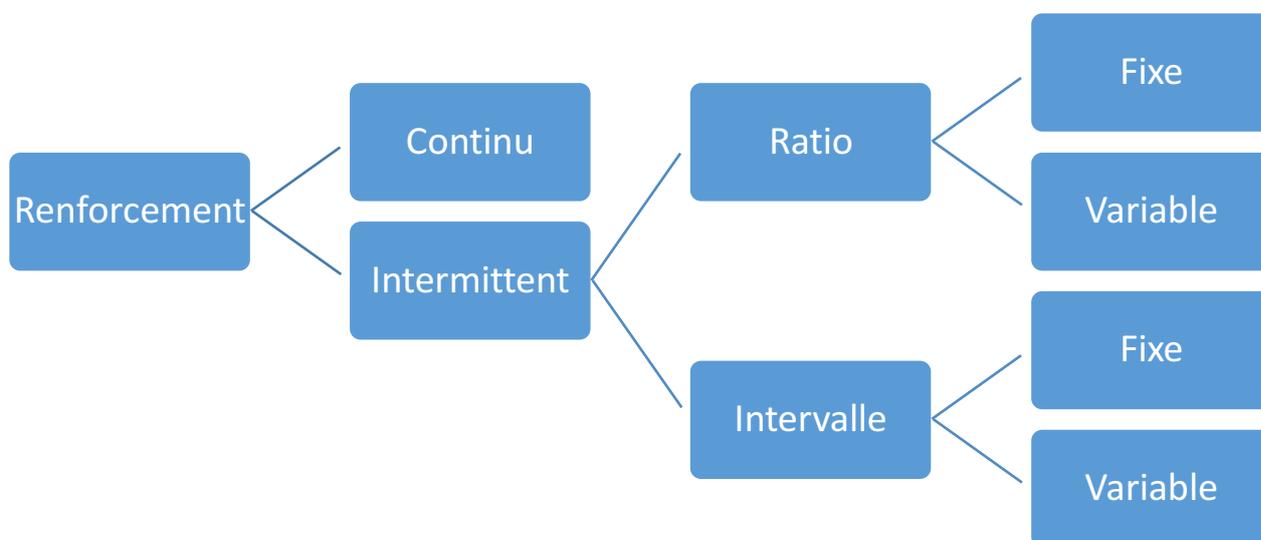


Tableau 5 : Renforcements continu et intermittent : résumé des différents programmes (Rigaux, 2021)

Programme	Définition	Exemple
Ratio fixe	Le comportement est renforcé à une fréquence fixe.	La ration d'un lion est systématiquement donnée lorsqu'il rentre dans son box
Ratio variable	Le comportement est renforcé à des fréquences variables mais dont la moyenne est la même	Un ours reçoit un morceau de fruit après avoir touché la cible 3 fois, puis 5 fois, puis 2 fois...
Intervalle fixe	Le comportement est renforcé à un intervalle de temps fixe.	Lors d'un bain de pied, un éléphant reçoit un morceau de fruit toutes les 30 secondes.
Intervalle variable	Le comportement est renforcé à intervalles de temps variables	Quand on demande à un ara de rester sur le perchoir pour effectuer une pesée, on le

	mais dont la moyenne reste globalement la même	récompense après 5 secondes, puis 10 secondes, puis 7 secondes...
--	--	---

Le conditionnement opérant repose sur sept grands principes, d'après Rigaux (Rigaux, 2021):

- La loi de l'effet : « un comportement est déterminé par ses conséquences ». La probabilité d'apparition d'un comportement est augmentée lorsque le comportement apporte une satisfaction à l'animal, et inversement. La satisfaction constitue donc un renforcement, et l'insatisfaction une punition.
- La loi de la contiguïté temporelle : le renforcement ou la punition doit survenir dans un laps de temps très proche du comportement recherché, sinon l'animal risque d'associer de renforcement à un autre comportement (qui a suivi le comportement recherché) et qui n'est pas voulu. Ceci permet aussi d'éviter les confusions entre différents ordres.
- La loi de la répétition : « un comportement conditionné est d'autant plus inscrit qu'il a été de nombreuses fois renforcé ». De plus, les progrès ne suivent pas une progression constante et régulière, il est possible d'observer des oscillations et des paliers. Il est donc important de réaliser un training régulier et fréquent.
- La loi du fractionnement : « L'apprentissage fractionné est plus efficace que l'apprentissage concentré », il est donc conseillé de réaliser des séances « courtes, espacées et régulières ».
- La loi de l'extinction : ce phénomène est nommé bursting, ou extinction burst en anglais, soit l'explosion de l'extinction. En effet, lorsqu'on arrête de renforcer un comportement de façon soudaine, sa fréquence d'apparition va paradoxalement augmenter, avant de diminuer jusqu'à sa disparition.
- La loi de la généralisation : « l'animal est capable de généraliser, c'est-à-dire de rapprocher dans leur perception certains stimuli (ordre, demande) à la condition qu'ils soient assez proches ». Par exemple, un animal habitué à un training avec un soigneur en particulier, sera capable de réaliser les mêmes ordres avec un autre soigneur, même si celui-ci a une voix différente.
- La loi de la discrimination : à l'inverse de la loi de la généralisation, un animal pourra être capable de distinguer des stimuli très proches les uns des autres.

E. Différentes techniques de training

Il existe différentes grandes techniques de training (Rigaux, 2021).

Le targeting, ou target training, peut être traduit en français par l'entraînement avec cible. L'animal est conditionné pour toucher la cible, ou target, mais aussi à fixer certaines parties de son corps sur une ou plusieurs cibles. Il s'agit fréquemment d'un membre ou de la tête, mais il peut s'agir de toute partie du corps, par exemple le dos, ou le ventre, afin de réaliser des échographies.

La target permet de déplacer et de positionner un animal, qui peut ensuite recevoir différents examens, comme évoqué ci-dessus avec l'échographie, par exemple (Deane, 2017).

Le shaping, ou façonnage (Pryor, 2009, 2002) est un entraînement où les comportements sont enseignés par étapes progressives. Ceci est un moyen souvent utilisé afin d'apprendre les comportements plus complexes. Le comportement est alors séquencé en une succession de mouvements ou de positions, que l'animal apprend à réaliser les uns à la suite des autres. L'acquisition complète d'une étape est une condition nécessaire pour passer à l'apprentissage de l'étape suivante (Rigaux, 2021).

Le capturing ou le scanning est une technique qui, contrairement au shaping, renforce un comportement final et complet. Dans ce type d'entraînement, l'entraîneur attend que l'animal réalise le comportement, sans aucune incitation ou ordre. Une fois le comportement souhaité apparu, il est renforcé immédiatement afin de le marquer. Cette méthode ne fonctionne qu'avec des comportements assez simples que l'animal réalisera de lui-même, mais est utile pour des comportements parfois difficiles à demander, comme uriner sur demande par exemple (Rigaux, 2021).

Enfin le modeling est une dernière grande technique de training, plus fréquemment utilisée avec des animaux domestiques, de petite taille, ou non dangereux. En effet, cette technique consiste à « positionner manuellement l'animal dans l'attitude souhaitée » et d'y associer un ordre et un renforçateur (Rigaux, 2021).

Ces techniques sont également décrites par Laule *et al.*, qui soulignent aussi l'importance du training pour les animaux de laboratoires, en particulier les primates, permettant ainsi de réduire leur stress, et d'améliorer leur bien-être (Laule *et al.*, 2003).

F. Environnement et sécurité

L'environnement et la sécurité sont des éléments essentiels à prendre en compte.

Pour commencer un apprentissage avec un animal, il est préférable de choisir un lieu calme, sans visiteur, afin de travailler dans un environnement serein.

Pour des raisons de sécurité, il n'est pas toujours possible de travailler en continu avec une espèce. Par exemple, lors de la période reproduction, ou lors des périodes de puberté, le taux de testostérone peut être très élevé et les réactions de certains individus peuvent devenir dangereuses pour l'entraîneur (D'Occhio *et al.*, 1982; Preston *et al.*, 2012; Rigaux, 2021).

Afin d'avoir une sécurité optimisée, il est possible, lors des trainings, d'opter pour les méthodes dites avec contact protégé, souvent appelées dans la littérature « protected contact » ou « hands-off ». L'entraîneur est séparé de l'animal par une barrière physique, comme la barrière de l'enclos par exemple. Cette barrière est plus ou moins importante selon l'animal, et la politique du parc. Ce type de contact lors de l'entraînement, bien qu'il permette une sécurité élevée pour l'entraîneur, nécessite un conditionnement très fin et poussé, la plupart du temps uniquement en renforcement positif, car l'animal reste alors complètement libre de ses mouvements.

À l'opposé du contact protégé, le contact direct, aussi appelé contact libre, free contact ou hands-on, permet une grande proximité avec l'animal. Il est bien moins sécurisé, même si complètement acceptable pour certaines espèces comme des oiseaux, des petits mammifères, etc. Il permet cependant un accès à toutes les zones du corps de l'animal.

Enfin, le contact semi-protégé, ou restricted contact, est un type d'entraînement dans lequel le soigneur est dans le même espace que l'animal mais protégé par un dispositif plus ou moins léger.

La sécurité de l'animal est garantie si l'entraînement est adapté à l'espèce, à l'individu, et à sa condition physiopathologique. L'environnement doit être contrôlé et adapté (absence de matériaux défectueux ou de sol glissant). L'entraîneur doit être attentif à la concentration et à la motivation de l'animal pendant toute la durée du training. Ce dernier doit être libre de pouvoir arrêter quand il le souhaite l'exercice.

La sécurité de l'entraîneur, quant à elle, est garantie lorsque :

- Les espaces sont adaptés,
- Le personnel est formé,
- D'autres personnes sont présentes, ou a minima des moyens de communication sont disponibles
- Un contact protégé si nécessaire est possible
- Des moyens de protection et de contrôle sont mis en place afin de lutter contre la transmission de zoonoses, dans un sens ou dans l'autre.

Avant de réaliser un entraînement, il est important de se demander s'il s'agit du bon moment. Il faut toujours que l'animal soit motivé pour l'entraînement. Pour cela, certains moments de la journée sont plus propices que d'autres. La motivation peut varier selon différents facteurs, parmi lesquels l'état hormonal, le moment de la journée, la température, l'appétit, le bruit, etc.

De plus, il est important, si on utilise des renforçateurs primaires, de choisir des récompenses alimentaires appétentes pour l'animal entraîné. Il faut aussi tenir compte de la quantité de nourriture donnée afin d'adapter la ration (Rigaux, 2021).

Enfin il faut aussi considérer l'exercice que l'on souhaite voir réaliser par rapport à l'animal que l'on a en face de soi. Toutes les espèces n'ont pas les mêmes capacités, et au sein d'une espèce, chaque individu est différent, avec ses propres capacités, compétences et défauts, qu'il faut savoir mettre à profit (Prescott et Buchanan-Smith, 2003).

G. Avantages et bénéfices du training

Les avantages du training sont importants, même si l'on peut penser dans un premier temps qu'il s'agit d'une perte de temps et que celui-ci présente un coût important, tant pour la formation des entraîneurs, que pour les équipements.

La perte de temps est relative car, même si le training demande beaucoup de temps et d'investissements, il permet ensuite de gagner du temps, surtout lors de moments représentant un potentiel stress, par exemple lors de mise en caisse. C'est ce qui est montré dans l'étude de McKinley *et al* concernant les ouistitis (*Callithrix jubatus*), où le temps gagné lors des mises en caisse est important et où les prélèvements d'urine sont possibles sans anesthésie et chez tous les individus (McKinley *et al.*, 2003).

Des études ont en effet montré que le training permettait une diminution du taux de cortisol sanguin, ainsi que du rythme cardiaque chez des primates et des souris (Desportes *et al.*, 2007; Koban *et al.*, 2005). Il a aussi été démontré que les trainings rendaient les manipulations moins stressantes (Dembiec *et al.*, 2004). Par exemple, dans l'étude de Owen et Amory, en 2011, il est démontré que le conditionnement par renforcement positif est bénéfique et permet de réduire significativement le stress lors de manipulations de type capture et contention chez des tamarins labiés (*Saguinus labiatus*) (Owen et Amory, 2011). Ce stress peut être réduit non seulement chez des mammifères, comme dans l'exemple précédent, mais aussi chez des oiseaux, comme par exemple des aras. Grâce au medical training, différents gestes, comme d'accepter des liquides d'une seringue, de se percher là où l'entraîneur le demande, ou encore d'accepter une pression sur la zone pectorale (pour simuler une injection intramusculaire), sont appris par les aras, et diminuent ainsi le stress procuré par des manipulations (Daugette *et al.*, 2012).

Outre les effets bénéfiques du training sur le stress lors des manipulations, il s'agit également d'un bon moyen pour renforcer et améliorer la relation humain/animal, notamment entre le soigneur et l'animal entraîné (Hosey, 2008; Prescott et Buchanan-Smith, 2003).

Il peut aussi être perçu comme un enrichissement et comme un moyen de lutte contre les stéréotypies (Coleman et Maier, 2010). En faisant appel à de nouveaux comportements lors du training, l'animal élargit son répertoire comportemental, ce qui peut aussi lui permettre de modifier son budget-temps et d'explorer son environnement différemment.

De plus, le medical training peut être utilisé afin d'obtenir certains prélèvements biologiques, comme des prélèvements sanguins, ou encore de la salive. Behringer et al dans leur étude de 2014, ont montré que les trainings en renforcement positif ont permis d'habituer des grands primates non humains, des bonobos et des orang-outangs, à donner de la salive, afin de mesurer les taux de cortisol salivaire et d'évaluer leur stress (Behringer *et al.*, 2014).

H. Utilisation du medical training chez les grands félins : revue bibliographique

En 2007, Border *et al* rapporte l'utilisation du renforcement positif dans le but de réaliser des échographies de gestation chez des panthères des neiges (*Uncia uncia*) (Broder *et al.*, 2008).

Les équipes du Potter Park Zoo ont ici utilisé les principes d'habituation, de désensibilisation, et de renforcement positif afin d'entraîner une femelle panthère des neiges à accepter les échographies de gestation.

En effet, les comportements indiquant une gestation sont peu nombreux et les pseudogestations fréquentes chez les grands félins. Les échographies abdominales représentent un examen de choix dans le diagnostic de gestation.

Dans ce cas, le conditionnement opérant était utilisé, avec comme renforcement positif, de la nourriture, et l'usage du clicker. Les séances de training avaient lieu généralement trois à quatre fois par semaine. Les récompenses variaient selon les goûts de l'animal, alternant entre de la viande de cheval, ou de poulet, en considérant les récompenses dans le calcul de la ration journalière du félin.

Pour les séances de medical training, la panthère venait dans une cage avec un dispositif de contention. Cette cage était également accessible hors des séances afin de désensibiliser l'animal. Après environ quatre semaines, la panthère savait entrer dans la cage sur commande. L'étape suivante réalisée était de la faire entrer dans la cage et de fermer la trappe, ce qui a été possible après environ deux semaines supplémentaires de training. Un mois de plus fut nécessaire pour que l'animal accepte d'être serré dans la cage par le dispositif puis un autre pour ne plus présenter aucune réaction à cette action ou au bruit. Parallèlement à cela, des entraînements à la désensibilisation du contact furent mis en place.

Cette désensibilisation a déjà été mise en place hors du dispositif de contention, en touchant l'animal avec un objet sur différentes parties du corps, tout en utilisant du renforcement positif. L'animal a ensuite été habitué à la tondeuse, à la sonde échographique et au gel échographique.

La sécurité des manipulateurs était gérée par différents moyens. D'abord la cage de contention était conçue de manière à ce que l'animal, une fois contenu à l'intérieur, ne puisse pas de retourner. Ensuite, le manipulateur réalisant l'échographie était toujours autorisé par la personne récompensant la panthère à manipuler, selon l'état de concentration de l'individu. De plus, une alerte « Hands » (mains, en français) était énoncée lorsque l'animal perdait sa concentration, de manière à ce que le manipulateur réalisant l'échographie cesse tout geste et se mette en sécurité, afin d'assurer une sécurité constante.

Ce medical training a permis, au bout de 63 jours de training, de réaliser une première échographie rapide de la panthère des neiges. Cette échographie de gestation a quand même

permis de diagnostiquer la gestation, de mettre en évidence des mouvements cardiaques, et de réaliser des mesures du fœtus. Ce training a également permis, lors de la mise-bas, de diagnostiquer une dystocie, avec un fœtus restant dans l'utérus, et ainsi d'intervenir chirurgicalement pour réaliser une césarienne.

Broder *et al* insiste sur la nécessité d'un lien fort entre cet individu et ses soigneurs avant la mise en place du training. Ceci a permis une progression rapide pour atteindre l'objectif souhaité. Ils soulignent également la nécessité de trouver une récompense motivante pour l'animal, ici de la nourriture, et uniquement certains types de viande. Ils concluent enfin sur l'importance du medical training, permettant dans ce cas à la fois le diagnostic de gestation mais aussi le suivi de la mise-bas (Broder *et al.*, 2008).

Callealta *et al*, en 2020, ont publié un article sur l'utilisation du conditionnement par renforcement positif pour réaliser des prélèvements fréquents de sang et des écouvillons vaginaux chez des lionnes d'Afrique (*Panthera leo*) (Callealta *et al.*, 2020).

Ils décrivent dans leur article toutes les étapes du medical training mis en place, ayant permis d'atteindre les deux objectifs principaux de l'étude : réaliser des prélèvements sanguins au niveau de la veine coccygienne latérale et des écouvillons vaginaux, sans restriction physique ou chimique, sur six lionnes.

La cage de training a été conçue de manière à ce que l'entraînement puisse se faire en toute sécurité, pour l'animal comme pour le manipulateur. Elle a au début été rendue accessible même la nuit, afin que les animaux puissent s'y habituer. Ils étaient également récompensés par de la nourriture lorsqu'ils y entraient, avant chaque début de séance de training.

La méthode utilisée ici est une combinaison de conditionnement classique et opérant. Les lions ont appris dans un premier temps à répondre au clicker. Les récompenses (nourriture) sont données à des intervalles irréguliers, afin de garder une attention constante et élevée de la part du lion.

Dans un second temps, les individus entraînés ont appris à répondre au targetting, en renforcement positif. A chaque fois que le lion touche la target il est récompensé, et s'il tente de mordre ou de griffer la target plutôt que de la toucher avec le nez, un temps mort de 30 secondes à 5 minutes est déclenché, pendant lequel l'individu est ignoré et la target retirée. De plus, si la lionne n'est pas intéressée 5 minutes après le début de la séance (ou du temps mort), la fin de la séance est décidée, et l'individu est libéré, sans récompense. Au fur et à mesure des séances, les lionnes ont ensuite été entraînées à rester de plus en plus longtemps au niveau de la target et à se coucher devant, pendant 5 à 20 minutes, le temps nécessaire pour que le manipulateur puisse réaliser les prélèvements. Pendant ce temps, l'individu est récompensé en continu au clicker et avec de la nourriture. Ces entraînements « de base » ont été réalisés pendant environ dix semaines, avant de pouvoir commencer les séances plus techniques.

Figure 10 : Dispositif d'entraînement : la lionne est couchée sur la plateforme avec la target pendant que les manipulateurs manipulent la queue par la fenêtre (à gauche) ; l'entraîneur tient la target et le clicker, et un assistant donne les récompenses alimentaires (à droite)
(Callealta *et al.*, 2020)



L'étape suivante mise en place est celle de la désensibilisation. Toujours sur le même principe du conditionnement par renforcement positif, l'animal est récompensé à chaque fois qu'il se laisse toucher par un crochet, fait pour attraper la queue de l'animal en toute sécurité. L'animal est ensuite habitué à avoir la queue touchée, manipulée, palpée. De la même façon, chaque individu est habitué progressivement à être touché au niveau du périnée, de la vulve, et de l'entrée du vagin.

Après six semaines de désensibilisation, la collecte des premiers échantillons a été possible. Les manipulateurs ont pu introduire un écouvillon en coton à deux centimètres de profondeur dans le vagin. Ils ont également pu prélever environ 5 mL de sang à la veine coccygienne latérale ou dorsale, à l'aide d'une aiguille papillon de 21G reliée à une seringue de 10 mL. De la nourriture est donnée en récompense au moment du passage de la peau et après le prélèvement sanguin.

Les différentes lionnes ont ainsi été habituées à être prélevées trois fois par semaines, avec un total de 6 récompenses par séance.

Figure 11 : Prélèvement sanguin (à gauche) et écouvillonnage vaginal (à droite) à travers la fenêtre du dispositif (Callealta *et al.*, 2020)



Sjahfirdi *et al* se sont intéressés aux effets du conditionnement par renforcement positif chez des tigres de Sumatra (Sjahfirdi *et al.*, 2021). Ils ont étudié les effets sur des échantillons sanguins, et la corrélation entre les stress physiologiques et les stéréotypies observées chez ces animaux, grâce au ratio neutrophiles/lymphocytes. Ils ont montré que le conditionnement par renforcement positif permettait une diminution de la fréquence de comportements stéréotypiques. Ils ont également mis en évidence que le conditionnement par renforcement positif rend les prélèvements sanguins plus faciles. Les prélèvements sanguins étaient réalisés dans une cage de contention au

niveau de la veine coccygienne sans anesthésie et la manipulation durait en moyenne moins de 3 minutes. Lors du prélèvement, l'animal était récompensé grâce à de la nourriture (morceaux de poulet).

Le ratio neutrophiles/lymphocytes (N/L) permet d'évaluer le stress chez les animaux. Ceci a été utilisé notamment chez des vaches, des macaques rhésus, des chauves-souris et des langurs de Java. Naidenko et Alshinetskiy ont montré que la valeur normale de ce ratio chez les grands félins était comprise entre 0 et 5,3. Au-delà de 5,3, le ratio est considéré comme un signe de stress (Naidenko et Alshinetskiy, 2020). Outre les signes physiologiques de stress, des indices de stress peuvent apparaître dans les analyses sanguines d'un individu. Il est possible d'observer une hypersensibilité des plaquettes, une lymphocytose et une neutrophilie. Il est aussi possible d'observer à la biochimie une hyperglycémie ou une hypokaliémie, due à un relargage d'adrénaline, ainsi qu'une altération du pH urinaire (Rodan, 2010). L'augmentation du rapport N/L s'explique par la neutrophilie due au stress (ou à un traitement aux glucocorticoïdes), et par la lymphopénie due à l'augmentation des glucocorticoïdes (Davis *et al.*, 2008; Schaefer *et al.*, 1997). Cependant, dans cette étude, la corrélation entre le ratio N/L et le conditionnement par renforcement positif ne sont pas significatifs (Sjahfirdi *et al.*, 2021).

Lin et Wang, en 2018, décrivent dans leur article comment les techniques de medical training, associées à de l'acupuncture, ont pu aider au traitement d'un tigre du Bengale (*Panthera tigris tigris*) présentant une paralysie des membres pelviens.

Dans ce cas, le medical training a permis aux vétérinaires de réaliser des séances d'acupuncture sans anesthésier l'animal, et de lui procurer des soins attentifs. Les séances de medical training ont permis d'apprendre à l'animal à venir se placer de lui-même dans une cage de contention en se déplaçant sur ses deux membres thoraciques, en suivant une target comme guide. Puis le tigre a été entraîné à accepter le contact, d'abord simplement par un brossage de son poil par les soigneurs. L'animal a ensuite été habitué, une fois complètement désensibilisé par le toucher du poil, aux aiguilles capuchonnées d'abord. Grâce à ce medical training, un traitement long, avec des séances régulières, sur plus de six mois, a donc pu être réalisé, et l'animal a présenté une amélioration de sa paralysie postérieure (Lin et Wang, 2018).

4. Évaluation du stress

A. Définition

Le concept de stress est défini en 1936 par deux physiologistes, Walter B. Cannon et Hans Selye (Keeling et Jensen, 2017). Cette définition est actualisée par l'américain Gary Moberg en 2000. Il définit alors le stress comme « la réponse biologique suscitée lorsqu'un individu perçoit une menace à son homéostasie ». La menace est appelée facteur de stress (stressor en anglais) (Moberg, 2000; Möstl et Palme, 2002). Quand la réponse de stress menace réellement le bien-être de l'animal, alors ce dernier expérimente le « distress », ou mauvais stress, sinon il s'agit « d'eustress », ou bon stress. Le défi est de déterminer quand ce stress devient du distress (Moberg, 2000).

On distingue de plus le stress aigu et le stress chronique. Le stress aigu est induit par des facteurs de stress à court-terme et le stress chronique est induit par des facteurs de stress à long terme. Les deux stress, aigu et chronique, peuvent induire un distress (Chmelíková *et al.*, 2020).

B. Physiopathologie

Lors d'un événement stressant, le corps va réagir par différents mécanismes, à plus ou moins long terme.

Les réponses biologiques au stress peuvent être distinguées en différentes catégories, que nous étudierons en détail dans les prochaines parties (Moberg, 2000) :

- Réponse du système nerveux autonome
- Réponse neuroendocrine
- Réponse immune
- Réponse comportementale

La réponse du système nerveux autonome, souvent qualifiée comme « fight or flight response » affecte différents systèmes sur du court terme, et n'a pas d'impact sur le bien-être de l'animal à long terme.

La réponse neuro-endocrine, par l'axe hypothalamo-hypophysaire, a quant à elle, des effets à long terme sur l'organisme. Toutes les fonctions biologiques sont affectées (système immunitaire, reproduction, métabolisme, comportement...), ce qui permet, comme on le verra par la suite, de monitorer ce stress. Il s'agit, entre autres, des corticoïdes.

Enfin, le système immunitaire est également affecté lors d'un stress, même si les mécanismes sont moins connus. De plus, les réponses interindividuelles sont différentes.

Lorsque le stress est assez court, on n'observe souvent que peu de conséquences à long terme, contrairement aux épisodes de stress plus longs, qui impactent donc plus négativement le bien-être animal (Keeling et Jensen, 2017; Moberg, 2000; Romero et Butler, 2007).

La réponse comportementale, qui consiste à fuir la menace, est la plus utilisée, mais n'est pas possible dans tous les cas.

Le comportement peut donc être modifié de différentes manières. L'animal peut choisir de fuir, ou d'attaquer, comme nous l'avons vu précédemment, avec la réponse comportementale et la réponse du système nerveux autonome. Il existe également un autre comportement possible en réaction à un facteur stressant, qui est d'inhiber son action. Ce comportement a lieu quand les deux

autres réponses sont impossibles, c'est-à-dire que l'individu ne peut ni fuir ni attaquer. L'animal va alors s'immobiliser et être incapable d'agir. Le système inhibiteur de l'action est alors activé, et stimule les réponses neuroendocrines. Il s'agit d'un comportement très souvent observé chez les chats en consultation par exemple (Kunz, 2014).

Les effets physiologiques sont nombreux et consistent à :

- Réorienter l'énergie vers les muscles en activité (mobilisation des réserves, inhibition du stockage d'énergie, néoglucogenèse)
- Améliorer l'apport de substrat énergétique aux muscles par une amélioration du débit cardiaque
- Stimuler le système immunitaire
- Inhiber la physiologie et les comportements de reproduction
- Diminuer l'appétit
- Améliorer la perfusion cérébrale, et la consommation en glucose dans le cerveau, pour permettre une meilleure cognition (Sapolsky *et al.*, 2000).

De nombreuses hormones ont donc été identifiées comme jouant un rôle dans la réponse au stress chez les vertébrés (Romero et Butler, 2007). On observe tout d'abord, dans les premières secondes après la survenue de l'évènement stressant, une augmentation des catécholamines par l'activation du système nerveux orthosympathique. De façon presque simultanée, on observe un relargage de CRH (*corticotropin releasing hormon* ou corticolibérine) par l'hypothalamus dans la circulation, et environ 10 secondes plus tard, une augmentation de la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse. On peut également observer une baisse du relargage par l'hypothalamus de GnRH, et conjointement, une baisse de la sécrétion hypophysaire d'hormones gonadotropes, mais aussi une baisse de sécrétion hypophysaire de PRL et de GH, et de la sécrétion pancréatique de glucagon. En cas d'hémorragie, on observe en plus une augmentation massive de l'AVP (arginine vasopressine) par l'hypophyse et de rénine par les reins.

Ensuite, quelques minutes après l'évènement stressant, la sécrétion de glucocorticoïdes est stimulée et la sécrétion des hormones stéroïdiennes gonadiques diminue.

Les effets de ces changements peuvent néanmoins être plus longs, en fonction des mécanismes mis en jeu : de quelques secondes pour les effets des catécholamines, à quelques heures pour les glucocorticoïdes (Sapolsky *et al.*, 2000).

Ainsi, deux catégories d'hormones sont au centre de la réponse endocrine :

- Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline)
- Les glucocorticoïdes

a. Les catécholamines

Les catécholamines sont une classe d'hormones composées de cycle de 6 carbones, relié à une chaîne carbonée dont la composition détermine le type de catécholamines, et qui permet d'induire des réponses biologiques spécifiques. Les deux plus importantes sont l'adrénaline et la noradrénaline (Romero et Butler, 2007). Elles sont synthétisées à partir des acides aminés tyrosine et phénylalanine puis de la dopamine, dans l'encéphale, dans les cellules chromaffines de la médulla et dans les terminaisons nerveuses sympathiques de la plupart des organes. Lorsque le système nerveux autonome est stimulé, l'acétylcholine, sécrétée au niveau des terminaisons nerveuses, cela permet le relargage des catécholamines, au niveau de ces terminaisons nerveuses, et dans une moindre mesure au niveau de la médulla (Drazner, 1987).

Les catécholamines agissent en se fixant à un récepteur membranaire, les récepteurs adrénergiques, couplés à une protéine G. Une fois fixée, le récepteur induit un signal, entraînant une réponse cellulaire (Romero et Butler, 2007).

Les catécholamines ont une demi-vie courte, et sont donc dégradées rapidement.

Elles produisent différentes réponses, adaptées dans le cas d'un stress (Drazner, 1987) :

- Effets cardiovasculaires : augmentation de la force de contraction, effets chronotropes et inotropes positifs, et augmentation du volume d'éjection systolique, vasoconstriction des vaisseaux périphériques.
- Inhibitions des efforts contractiles des muscles lisses, relaxation des muscles lisses des systèmes digestif et urinaire
- Mydriase
- Bronchodilatation
- Transpiration au niveau des coussinets et de la zone nasale
- Augmentation du métabolisme basal
- Augmentation de la néoglucogenèse, de la glycogénolyse et de la lipolyse des tissus adipeux
- Inhibition du relargage d'insuline
- ...

b. Les glucocorticoïdes

- *Synthèse et régulation des glucocorticoïdes*

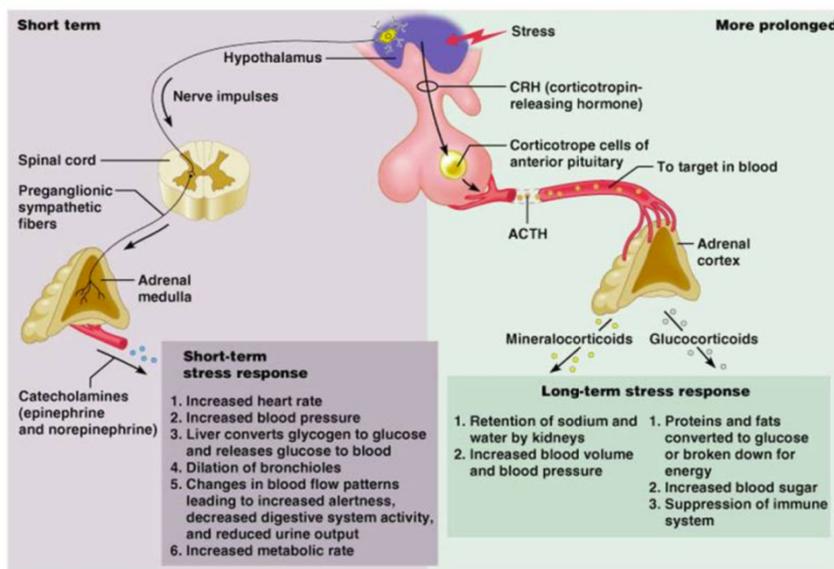
Les glucocorticoïdes, comme par exemple le cortisol, la cortisone et la corticostérone, sont synthétisés dans les zones fasciculée et réticulée du cortex surrénalien à partir du cholestérol (Drazner, 1987). Ils appartiennent à la famille des corticostéroïdes, qui comprend également les minéralocorticoïdes.

Le glucocorticoïde primaire ou unique peut varier selon l'espèce étudiée. Il est donc important de réaliser de la bibliographie en amont lorsqu'on souhaite utiliser ces méthodes dans une étude. Si le cortisol et la corticostérone sont produits, le cortisol prédomine et a une plus grande activité biologique que la corticostérone. Par exemple, chez les amphibiens, les oiseaux ou les reptiles, le glucocorticoïde prédominant est la corticostérone. Au contraire, chez la plupart des mammifères, il s'agit du cortisol. Il existe cependant des exceptions, comme chez les lapins, les rats, ou encore les souris, qui produisent principalement ou uniquement de la corticostérone, tandis que d'autres, proches génétiquement, produisent principalement ou uniquement du cortisol. Si la bibliographie ne permet pas d'établir quel est le glucocorticoïde prédominant, il ne faut pas hésiter à doser un large spectre de GC. Il est également important de préciser que la détermination du glucocorticoïde prédominant est importante quel que soit le type de prélèvement utilisé (Sheriff *et al.*, 2011).

Le cortisol est synthétisé à partir du cholestérol, par différentes étapes biochimiques, et régulées par des enzymes. Cette synthèse est notamment modulée par l'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*, ou hormone corticotrope), elle-même régulée par la CRH, au sein de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS).

Lors d'un événement stressant, l'hypothalamus est stimulé et sécrète de la CRH. Celle-ci est déversée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire et stimule l'adénohypophyse. Cette dernière sécrète l'ACTH, qui, libérée dans la circulation sanguine, stimule la synthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes dans le cortex surrénalien (Figure 12) (Charmandari *et al.*, 2005; Drazner, 1987; Romero et Butler, 2007).

Figure 12 : Effets physiologiques du stress à court et long terme sur l'hypothalamus (Lee et al., 2015)



Les glucocorticoïdes exercent un feed-back négatif sur l'excrétion d'ACTH et de CRH : lorsque la concentration de glucocorticoïdes est suffisamment importante, ils inhibent la sécrétion de CRH par l'hypothalamus et d'ACTH par l'adénohypophyse. De même, l'ACTH présente un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus, en inhibant la sécrétion de CRH (Charmandari *et al.*, 2005; Drazner, 1987).

L'ACTH présente un rythme circadien, bien connu chez l'homme et démontré chez le chien (Rijnberk *et al.*, 1968; Romero et Butler, 2007). Il existe donc une sécrétion de cortisol variable au cours de la journée, et ce même sans évènement stressant. On peut ici noter que les félins semblent peu affectés par ce cycle.

L'ACTH a un temps de demi-vie court d'environ 5 à 10 minutes.

- *Cinétique et élimination des glucocorticoïdes*

La concentration de glucocorticoïdes atteint généralement un pic 15 à 30 minutes après l'évènement stressant, et revient à son niveau basal au bout de 30 à 60 minutes (Sheriff *et al.*, 2011).

Les glucocorticoïdes quant à eux ont une demi-vie sanguine d'environ 60 à 90 minutes, mais les effets biologiques persistent plus longtemps que leurs demi-vies car ils agissent à l'échelle intracellulaire par la formation d'ARNm.

Ils sont excrétés majoritairement dans les urines, mais également dans les fèces.

Les glucocorticoïdes ont différents modes d'action, qui affectent les métabolismes glucidiques, protéiques et calciques. Ils jouent également un rôle anti-inflammatoire, et affectent la pression sanguine et l'hématopoïèse.

Les glucocorticoïdes sont ensuite sécrétés dans la circulation sanguine, ils peuvent alors être sous forme libre, ou liés à des protéines, appelés CBG (corticosteroid binding protein). Les glucocorticoïdes franchissent ensuite les membranes cellulaires et se lient à des récepteurs cytoplasmiques. Les récepteurs activés entrent ensuite dans le noyau et activent la transcription. Les glucocorticoïdes permettent donc la production de nouvelles protéines, ou au contraire l'inhibition de la synthèse d'autres protéines (Romero et Butler, 2007).

Du fait de leur mécanisme d'action, les glucocorticoïdes ont un mode d'action plus lent à mettre en place que les catécholamines. Ils peuvent mettre en moyenne 3 à 5 minutes à être produits, mais cette durée peut varier selon les espèces, et les effets au niveau de l'organisme peuvent n'apparaître qu'au bout de 20 à 30 minutes après leur sécrétion.

Si le facteur de stress n'est plus présent, le rétrocontrôle négatif met généralement au moins 30 à 60 minutes avant que l'on puisse observer une baisse de la concentration sanguine de glucocorticoïdes, et les effets peuvent être beaucoup plus longs, car la synthèse des nouvelles protéines peut déjà être en cours.

Concernant leur élimination, les corticoïdes circulant dans le sang sont métabolisés principalement par le foie et sont éliminés dans les urines et la bile. Ils sont également métabolisés au niveau des reins, des surrénales, du placenta, des fibroblastes et des muscles (von der Ohe et Servheen, 2002).

De façon plus précise, l'étude de Lindner a montré que les deux tiers du cortisol étaient retrouvés dans la bile et que les principaux métabolites étaient des glucuronides de tétrahydrocortisol, de la tétrahydrocortisone et des cortolones. Ces métabolites passent ensuite dans la circulation entéro-hépatique, avant d'être excrétés dans les fèces. L'autre majorité des métabolites est excrétée dans les urines (Lindner, 1972; Möstl et Palme, 2002). Cependant le temps d'excrétion des métabolites dans les fèces est très variable, tout comme les proportions entre excrétion dans les urines ou dans les fèces. Les mécanismes de production des métabolites ne sont pas totalement connus, et les métabolites diffèrent énormément d'une espèce à l'autre (Möstl et Palme, 2002).

Les minéralocorticoïdes sont majoritairement représentés par l'aldostérone. Ils contribuent notamment à la régulation des électrolytes, à maintenir une natrémie dans les normes, et favorisent l'excrétion du potassium dans les urines (Drazner, 1987).

- *Effet des glucocorticoïdes*

Les glucocorticoïdes sont aussi connus pour modifier le comportement, mais la façon dont celui-ci est modifié dépend du facteur de stress. Les mécanismes sont peu connus pour le moment. Cependant, les glucocorticoïdes peuvent modifier le comportement à long terme en modifiant la mémorisation et en agissant au niveau du cerveau (Romero et Butler, 2007).

Le principal effet des glucocorticoïdes est d'augmenter le taux de glucose dans les tissus impliqués dans la réponse au stress, via le phénomène de néoglucogenèse. De plus, les glucocorticoïdes permettent de réduire l'utilisation de glucose dans les tissus cibles, afin d'en fournir plus aux tissus impliqués dans la réponse au stress, en stimulant l'entrée des transporteurs de glucose dans les cellules dans les tissus. La néoglucogenèse permet aussi un dépôt de glycogène dans le foie. Les glucocorticoïdes permettent également la lipolyse des triglycérides, ce qui provoque une augmentation du cholestérol et d'acides gras libres. Ils permettent aussi l'augmentation du catabolisme protéique, dont les acides aminés participent alors à la néoglucogenèse hépatique. On observe donc une redistribution de l'énergie vers les organes utiles dans cette réponse au facteur de stress (Drazner, 1987; Romero et Butler, 2007).

Ils jouent aussi un rôle concernant la pression sanguine en permettant le maintien de la pression artérielle, en sensibilisant les artérioles à l'action de la noradrénaline (Drazner, 1987).

Ils influencent les lignées sanguines en provoquant une lymphopénie, une éosinopénie, une neutrophilie, et une leucocytose, c'est-à-dire une formule de stress. On peut également observer

une augmentation du nombre de plaquettes dans le sang, ainsi qu'une augmentation du nombre d'érythrocytes, par stimulation de l'érythropoïétine (Drazner, 1987).

Les glucocorticoïdes ont également un effet sur la croissance en inhibant la sécrétion de l'hormone de croissance GH (*growth hormone*) dans l'hypophyse, mais aussi en diminuant la sensibilité des cellules cibles de la GH et en inhibant une protéine de synthèse. Cet effet est peu visible s'il ne s'agit que d'un stress aigu, mais dans le cas d'un stress chronique, les effets peuvent être plus conséquents (Romero et Butler, 2007; Sapolsky *et al.*, 2000).

Ils peuvent également inhiber la reproduction en inhibant la sécrétion de GnRH, qui diminue la sécrétion de FSH et de LH, mais aussi en diminuant la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH et la sensibilité des gonades à la LH. De plus, les glucocorticoïdes réorientent également le comportement en inhibant les comportements reproducteurs. Tout comme les effets sur la croissance, les effets sur la reproduction sont surtout visibles lors d'un stress chronique, à long terme (Romero et Butler, 2007; Wingfield et Romero, 2011).

Enfin les glucocorticoïdes influencent le système immunitaire. Entre autres, ils inhibent la synthèse, la sécrétion et l'efficacité des cytokines inflammatoires, ils réduisent l'activation et la prolifération des lymphocytes T et B et des macrophages... Ils inhibent également les prostaglandines, et ont ainsi une action anti-inflammatoire. Tous ces effets causent une action anti-inflammatoire et une immunosuppression, surtout à long terme, lors d'un stress chronique (Romero et Butler, 2007; Spencer *et al.*, 2011).

Les glucocorticoïdes inhibent, à long terme, le métabolisme du calcium, en augmentant la calciurèse, en inhibant l'absorption jéjunale du calcium en supprimant l'action de la vitamine D3 (Drazner, 1987).

Le rôle des glucocorticoïdes dans la physiopathologie du stress est donc important, tant dans le cas d'un stress aigu que d'un stress chronique. Ils sont donc étudiés depuis de nombreuses années pour évaluer le stress chez les humains, et chez les animaux (Romano *et al.*, 2010).

Lorsqu'on étudie des effets sur un animal, il est important d'employer une méthode qui perturbe le moins possible ces mêmes effets, afin de limiter les biais au maximum. Ceci est généralement obtenu en utilisant des méthodes, si elles sont invasives, qui réduisent au maximum le temps de contact et le caractère envahissant. Quand cela est possible, il est préférable de privilégier des méthodes non-invasives (Cook *et al.*, 2000).

De plus, si on tient compte du rythme circadien de sécrétion des glucocorticoïdes, il est nécessaire de réaliser de nombreuses mesures (Möstl et Palme, 2002).

C. Méthodes d'évaluation

a. Méthodes invasives : prélèvements sanguins

Les méthodes invasives peuvent être favorisées dans certains cas. Lorsqu'aucune méthode non invasive n'est disponible, il est parfois plus intéressant d'obtenir tout de même des données, même si elles ne sont pas parfaites, que de ne pas en avoir. De plus, il faut être prudent lors de la comparaison de résultats obtenus avec une méthode invasive et une méthode non invasive.

Il peut aussi être conseillé de familiariser les animaux avec les méthodes invasives avant l'étude, mais il faut avoir conscience que ceci peut altérer les résultats pendant l'étude.

Certains animaux peuvent également ne pas être suffisamment manipulables pour effectuer des mesures invasives.

L'étude de Cook *et al* insiste aussi sur la nécessité d'inclure dans l'étude des animaux témoins, et, si les manipulations sur les témoins ont des effets mesurables, de ne pas négliger de prendre en compte ces effets dans l'étude.

De plus, ces études comprenant déjà beaucoup de biais possibles par la technique même, il est d'autant plus important de minimiser tous les autres biais qui peuvent entrer en jeu, comme des problèmes techniques (par exemple un déplacement d'électrodes) (Cook *et al.*, 2000).

Minimiser le stress lors des prélèvements sanguins est possible, même si cela est compliqué.

De plus, les mesures obtenues lors d'une sédation peuvent varier et être influencées par différents facteurs. Le degré de sédation, parfois difficile à maintenir, ainsi qu'une variation individuelle, est susceptible de modifier les valeurs obtenues. De plus, certains anesthésiques, comme la xylazine, influencent directement l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Cook *et al.*, 2000).

Le sang (plasma ou sérum) est considéré comme le prélèvement de choix pour obtenir un taux de glucocorticoïdes, car il permet de donner la concentration à un instant t. Cette concentration est néanmoins la résultante de trois composantes : le cycle endogène (rythme circadien, et saisonnier), l'expérience récente de l'animal (par exemple, facteurs de stress réels ou perçus à ce moment, comme un prédateur), et l'expérience à long terme (facteurs de stress chroniques, détaillés précédemment) (Sheriff *et al.*, 2011).

Les glucocorticoïdes peuvent être dosés aussi bien dans le plasma que dans le sérum, mais il est recommandé de conserver le sang au congélateur jusqu'à ce qu'il soit centrifugé, si possible le plus vite possible, dans les 24 heures. Une fois centrifugé, les taux de glucocorticoïdes sont stables dans les échantillons, s'ils sont conservés à une température inférieure ou égale à -20°C (Sheriff *et al.*, 2011).

Collecter du sang sur un animal, qui plus est sauvage, est un acte particulièrement invasif. Cela suppose d'abord de bien connaître l'espèce, son milieu de vie, son comportement, mais également l'individu, les facteurs de stress auxquels il est soumis, ses antécédents... Il est également important de connaître les spécificités de l'espèce concernant l'axe HHS et la physiologie du stress, afin de pouvoir interpréter les résultats. Il faut également veiller à prélever l'animal de façon à minimiser son stress, parfois en l'anesthésiant, et enfin, traiter l'échantillon avec une méthode rigoureuse, quantitative, et en ayant conscience des limites de celle-ci, afin de permettre une meilleure interprétation des résultats (Sheriff *et al.*, 2011). Parnell *et al* ont montré que le fléchage et l'anesthésie augmentent le taux de glucocorticoïdes fécaux chez les tigres de Sumatra (Parnell *et al.*, 2014).

La collecte de sang pour la mesure des glucocorticoïdes présente néanmoins des avantages. D'abord, elle permet d'évaluer directement la production de GC par le cortex surrénalien, et non pas des produits issus de la dégradation de ces derniers ou des sous-produits. Les méthodes de dosage sont donc plus précises. De plus, réaliser un prélèvement sanguin pour le dosage des GC est aussi l'occasion de doser d'autres paramètres, permettant un état des lieux plus complet du stress de l'animal. Sheriff *et al* donnent ainsi l'exemple du dosage des ressources énergétiques (glucose et acides gras), de l'hématocrite, des indices de la fonction immunitaire (profil leucocytaire), ou encore d'autres paramètres, comme les taux d'urée ou de créatinine, ou encore les hormones de la reproduction (Sheriff *et al.*, 2011).

L'inconvénient de la mesure des GC dans le sang est que la collecte en elle-même peut induire une augmentation significative des GC. Ainsi, le stress de la capture et de la manipulation empêche souvent les scientifiques d'obtenir un profil de référence, et le témoin est donc difficilement disponible. De nombreuses études ont montré que les taux de GC plasmatiques augmentaient significativement 2 à 5 minutes après la capture, et il est souvent difficile d'obtenir des échantillons aussi rapidement (Sheriff *et al.*, 2011). Nogueira *et al.* ont également montré qu'une anesthésie induisait un stress important chez les félins, en monitorant le taux de cortisol plasmatique (Nogueira et Silva, 1997).

Afin de s'affranchir du stress induit par la capture, trois solutions existent.

- Quantifier ce stress et d'évaluer l'impact de la capture et des manipulations sur le stress.
- Considérer directement le stress induit par la capture comme un biais, et de le traiter comme une constante en normalisant les protocoles et les heures de collecte, afin de s'en affranchir.
- Utiliser un protocole de stimulation hormonale pour stimuler un stress induit par une capture ou des manipulations, et de monitorer ensuite différents paramètres (Sheriff *et al.*, 2011).

b. Méthodes non invasives

Lorsqu'elles sont possibles, il est préférable d'employer les méthodes non invasives. Ceci permet d'éviter les contacts avec les animaux lorsqu'on étudie des phénomènes qui nécessitent le moins d'interaction possible avec eux. Elles permettent aussi d'éviter des réactions extrêmes qu'une manipulation pourraient engendrer, notamment chez des animaux de grand gabarit, ou dangereux, et donc d'éviter de potentiels accidents. Les effets à long terme, aussi bien qu'à court terme, de nombreux facteurs de stress, peuvent être étudiés par ces méthodes non invasives (Cook *et al.*, 2000).

L'avantage d'évaluer le taux de glucocorticoïdes par une méthode non invasive est donc notamment de ne pas influencer le stress de l'animal par le prélèvement. En effet, même si la cortisolémie est reconnue depuis longtemps comme indice de stress acceptable, il est difficile de prendre en compte l'excrétion basale de cortisol qui suit un rythme circadien, mais également l'influence du prélèvement même (Young *et al.*, 2004).

Les hormones et leurs métabolites peuvent être mesurés dans des fluides corporels variés, comme de l'urine ou des fèces. On peut ainsi mesurer des taux d'hormones basaux, comme des réponses à la manipulation, à des stimulations à l'ACTH, à l'anesthésie, ou à d'autres facteurs de stress (Möstl et Palme, 2002; Romano *et al.*, 2010). (Möstl et Palme, 2002)

Les concentrations de glucocorticoïdes varient entre les différentes espèces. Par exemple, les jaguarundis semblent avoir un taux de cortisol basal naturellement plus élevé que les ocelots ou les margays. Cependant, une corrélation peut être observée entre l'augmentation des comportements d'excitation et l'augmentation du taux de cortisol (Romano *et al.*, 2010).

- ***Dosage dans les fèces***

Les techniques utilisées pour détecter le cortisol dans les fèces sont les méthodes immuno-enzymatiques, aussi appelées EIA (enzyme immunoassay), les dosages radio-immunologiques, aussi appelés RIA (radioimmunoassay), et la chromatographie liquide de haute performance (HPLC). Pour les méthodes EIA, on s'intéresse au cortisol, alors que dans le cas des méthodes RIA, il s'agit de la corticostérone. La méthode RIA s'intéresse aux isotopes radioactifs, générant un signal radioactif permettant de détecter les glucocorticoïdes. La méthode EIA, quant à elle, s'intéresse à un signal colorimétrique pour les quantifier (Sheriff *et al.*, 2011). Les résultats de l'étude de Young *et al.*, montrent que la technique EIA peut être plus adaptée sur le terrain pour le dosage des

glucocorticoïdes, est plus accessible que la technique RIA, et se révèle suffisamment fiable pour évaluer la fonction cortico-surrénalienne chez les carnivores (Young *et al.*, 2004).

D'après l'étude de Young *et al.*, qui compare les différentes méthodes de dosage de glucocorticoïdes dans les fèces, les différentes méthodes, EIA et RIA, semblent mesurer des concentrations de métabolites différents qui varient selon les différents sous-ordres de carnivores. Au contraire, les différents profils étudiés pour la méthode HPLC entre différentes espèces de félins semblent similaires (Young *et al.*, 2004). Même si les métabolites ne sont pas connus, ils semblent pourtant pertinents à étudier puisqu'ils présentent une augmentation significative lors des tests de stimulation à l'ACTH.

Malgré cela, d'autres auteurs, comme Sheriff en 2011, explique que ces méthodes, bien que prometteuses, sont difficilement accessibles, tant par leur coût que par leur disponibilité. Elles ont été développées pour les humains ou pour les animaux de laboratoires, mais n'ont pas encore validées pour la faune sauvage (Sheriff *et al.*, 2011).

Cependant, même si l'augmentation du cortisol sanguin après une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après un facteur de stress est relativement rapide (environ 30 minutes), le cortisol fécal met plus de temps à augmenter. En effet, le délai pour que les métabolites soient détectables dans les fèces est équivalent au temps requis pour que les aliments passent du duodénum au rectum. Les différentes études semblent montrer que le délai entre la stimulation à l'ACTH et la concentration maximale en glucocorticoïdes est d'environ 1 à 2 jours, et plus précisément, concernant le chat domestique, entre 24 et 28h selon Graham et Brown, et entre 24 et 49h selon Schatz et Palme (Young *et al.*, 2004). L'étude de Terio *et al.* montre que chez le guépard, l'augmentation du taux de cortisol fécal est observée 24 à 72 heures après un facteur de stress exogène (Terio *et al.*, 1999). Graham et Brown évoquent quant à eux un délai de 24 à 72 heures (Laura H. Graham et Brown, 1996). La publication de Sheriff *et al.* évoque un délai de 6 à 24h pour l'observation de l'augmentation des GC fécaux, variant selon l'espèce (Sheriff *et al.*, 2011).

De nombreuses études montrent que différents facteurs de stress augmentent le taux de glucocorticoïdes dans les fèces. Cependant la capacité à détecter les métabolites de glucocorticoïdes lors d'épisodes de stress aigus varie selon le type de stimuli, mais également entre deux épisodes d'un même stimuli, et selon les espèces. Il ne s'agit donc pas d'une méthode parfaite dans l'évaluation du stress chez les animaux.

Une étude sur le cortisol fécal des panthères nébuleuses montre que les taux de cortisol varient également selon le sexe, avec des taux plus élevés chez les femelles que chez les mâles (Wielebnowski *et al.*, 2002). Une autre étude sur le cortisol fécal chez des tigres de Sumatra montre aussi que les taux semblent plus élevés chez les femelles (Parnell *et al.*, 2014).

De plus, Moberg a déjà montré dans plusieurs études que la réponse de l'axe HHS présentait une variation interindividuelle, en fonction des expériences précédentes de l'individu, de la génétique, de l'âge et de l'état physiologique (Moberg, 2000).

De la même manière il est possible qu'une augmentation aigue du cortisol ne soit pas perçue dans les fèces, car les différents métabolites évalués pourraient être masqués par des métabolites provenant de la bile et des fèces. De plus, une augmentation très aigue du cortisol peut ne pas être détectée dans les fèces si la fréquence d'échantillonnage n'est pas assez élevée, et on peut alors ne pas observer ce pic (Möstl et Palme, 2002).

L'étude de Wielebnowski *et al.*, sur les panthères nébuleuses, suggère aussi qu'il existe probablement des différences interindividuelles concernant le métabolisme des glucocorticoïdes, et les voies d'excrétion, qui pourraient affecter les taux de cortisol basaux (Wielebnowski *et al.*, 2002).

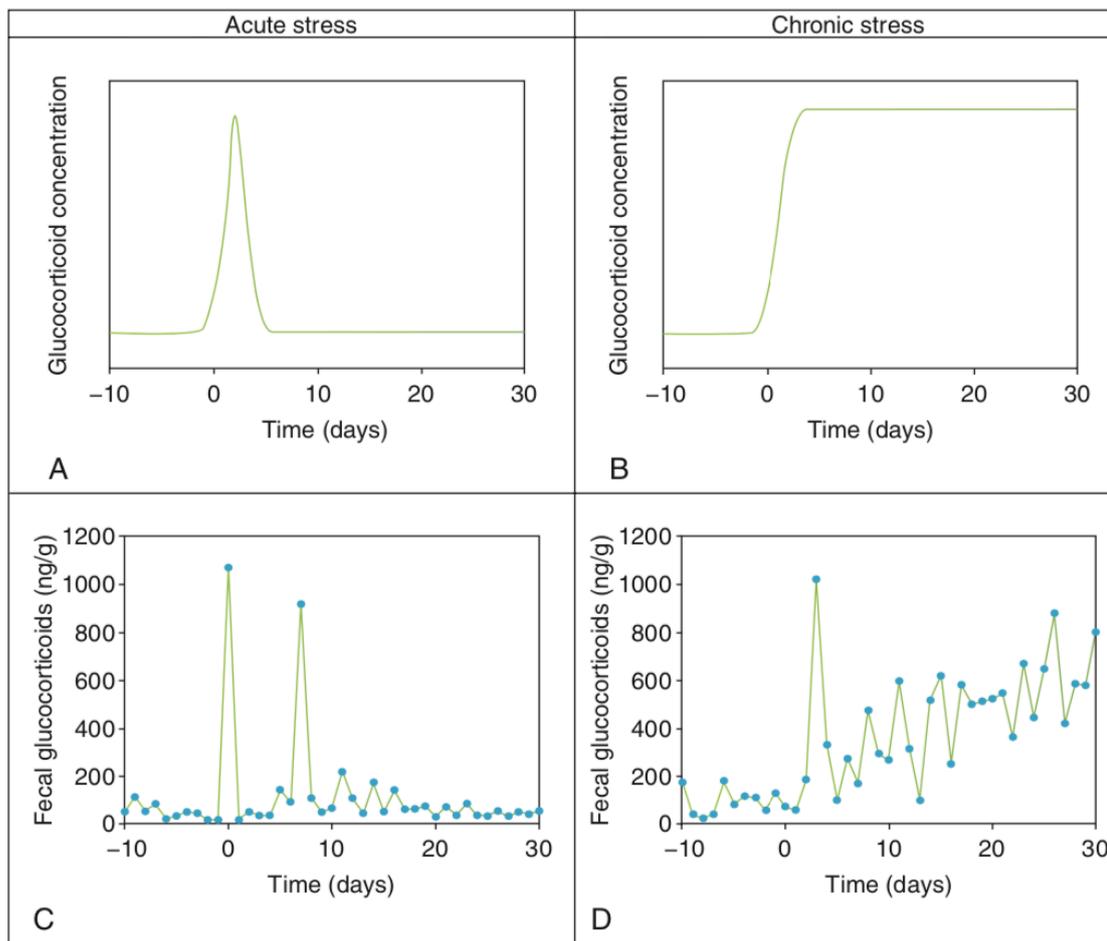
Il est également difficile de définir des références de taux de glucocorticoïdes fécaux. D'une part, nous avons vu que les différences interindividuelles sont importantes, mais d'autre part, les taux ne sont pas toujours comparables d'un parc zoologique à un autre. En effet, l'étude de Parnell *et al* montre que les taux de glucocorticoïdes fécaux ne sont pas les mêmes d'un zoo à un autre, et émet l'hypothèse de différences dues à l'environnement même, mais aussi à la méthodologie de collecte des données (temps de mesure, taille et composition des groupes, etc.) (Parnell *et al.*, 2014).

Enfin d'autres études montrent que les taux de GC fécaux peuvent également être modifiés par les conditions environnementales, par date des échantillons, et par la dégradation microbienne ou bactérienne après défécation. Les fèces ne sont généralement pas collectées directement après excrétion, et le moment exact d'excrétion des fèces est souvent inconnu. Pour éviter toute dégradation, il est nécessaire de congeler les échantillons le plus vite possible (Sheriff *et al.*, 2011). L'étude de Parnell *et al* confirme que les taux de glucocorticoïdes dans les fèces peuvent varier rapidement, notamment à cause de changements climatiques. Les taux de GC varient également au sein d'un même échantillon, et il est donc nécessaire d'homogénéiser l'échantillon avant de mesurer les taux de GC (Parnell *et al.*, 2014).

Un des désavantages des dosages des glucocorticoïdes fécaux, est notamment le fait qu'il n'est pas toujours facile de dater l'émission des fèces obtenus, et donc difficile de prendre en compte le rythme circadien d'excrétion des glucocorticoïdes, qu'il est important de considérer lorsqu'on étudie une réponse à un stress aigu ou que l'on teste l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Kozlowski, dans le *Fowler's Zoo and Wildlife Animal Medicine*, donne un exemple de l'augmentation des glucocorticoïdes fécaux chez des guépards, lors d'un stress aigu ou lors d'un stress chronique. La variation est différente, avec deux pics très élevés et très courts dans le premier cas, et une augmentation progressive dans le deuxième cas (figure 13) (Kozlowski, 2019).

Figure 13 : Réponses théoriques au stress aigu (A) et chronique (B), évaluées par des mesures de glucocorticoïdes (Kozlowski, 2019)



• **Figure 13.1** Theoretical acute (A) and chronic (B) stress responses, as assessed by glucocorticoid measures. Day 0 indicates the day a stressor was experienced. Acute stress is characterized by a short-term increase in glucocorticoids above an individual's baseline followed by a relatively rapid return to baseline levels, whereas a chronic stress response occurs when concentrations remain elevated above baseline for a significant length of time. The bottom panels present fecal glucocorticoid profiles from two cheetahs, illustrating an acute and chronic stress response. One individual (C) experienced two temporary increases in fecal glucocorticoids after arriving at a new institution. The second individual (D) experienced a prolonged increase in fecal glucocorticoids following transfer to a new habitat. Note that glucocorticoid concentrations in fecal material are typically more variable than blood measures, and proper interpretation requires knowledge of individual baseline values.

L'évaluation des glucocorticoïdes fécaux semble donc plus adaptée pour une évaluation d'un stress chronique plutôt que d'un stress aigu, et permet ainsi d'améliorer le bien-être des animaux en parc zoologique par exemple.

En effet, de nombreuses études s'intéressent au suivi des glucocorticoïdes fécaux afin d'évaluer le stress chronique et améliorer le bien-être de leurs animaux. C'est notamment le cas de l'étude de Parnell *et al* qui évaluent le stress chez des tigres de Sumatra dans des zoos australiens. De même, Serres-Coral *et al* étudient, grâce aux taux de corticoïdes fécaux, le stress induit par des changements sociaux dans un groupe de lions d'Afrique (Serres-Corral *et al.*, 2021). Fazio *et al* quant à eux, s'intéressent au stress induit par des transferts d'individus, chez les chats viverrins, grâce au suivi des GC fécaux (Fazio *et al.*, 2020). Jepsen *et al* s'intéressent au stress dans différentes populations de tigres en Afrique du Sud, comme animal de compagnie, dans des zoos, ou encore en semi-liberté. Les taux de GC fécaux lui permettent de comparer le stress de ces

différents groupes et de conclure que ces félins sont capables de s'adapter à ces différents environnements avec peu de stress (Jepsen *et al.*, 2021).

Keay *et al* effectuent une synthèse des différentes espèces de faune sauvage pour lesquelles les taux de GC fécaux ont été utilisés afin d'évaluer un stress chronique. Celles-ci sont diverses, des primates aux rongeurs, en passant par de nombreuses espèces de carnivores, dont des félins (guépards ou panthères nébuleuses par exemple), ou encore des herbivores, comme des cervidés ou des éléphants (Keay *et al.*, 2006).

Ces mesures présentent également l'intérêt de pouvoir être réalisées en milieu non captif, comme le montre la thèse de Cruz et Bernardo, qui s'intéresse à 5 espèces de félins au Belize, notamment des jaguars (Cruz et Bernardo, 2014).

- *Dosage dans les urines*

Le dosage du cortisol libre dans les urines a été étudié par Carlstead *et al*, et valide la méthode RIA pour ce dosage, car il est cohérent avec la courbe obtenue lors du dosage par HPLC. Un test de stimulation à l'ACTH provoque une augmentation du taux de cortisol dans les urines au bout de 2 heures, et ce taux élevé persiste pendant environ 24 heures. Cependant les effets du prélèvement sanguin pour réaliser cette étude sont potentiellement des facteurs stressants pour certains individus, et des variations interindividuelles ne sont encore une fois pas exclus (Carlstead *et al.*, 1992).

Le dosage du cortisol dans les urines est peu réalisé en pratique, même si théoriquement possible. En effet, pour des raisons pratiques, il n'est pas évident de récolter les urines des animaux sauvages, mis à part dans quelques rares cas, comme lors de marquage (Möstl et Palme, 2002; Wielebnowski *et al.*, 2002).

La structure et la proportion de GC peuvent varier selon les différentes espèces de mammifères, mais également selon le sexe (Sheriff *et al.*, 2011).

- *Dosage dans le lait et la salive*

Il est aussi possible de mesurer le cortisol dans d'autres liquides, notamment le lait et la salive. Cependant ces méthodes présentent quelques désavantages : le lait nécessite d'avoir un animal en lactation, et les prélèvements de salive demandent souvent beaucoup de manipulations (Möstl et Palme, 2002).

Les taux de GC salivaires peuvent être utilisés comme une alternative aux taux de GC sanguins. Cette méthode connaît une popularité croissante compte tenu de l'aspect non invasif du prélèvement salivaire. La corrélation entre les taux de GC salivaires et sanguins est importante, même malgré le rythme circadien. Les concentrations de GC dans la salive sont de 10 à 60 % de celles trouvées dans le plasma selon les espèces (Sheriff *et al.*, 2011).

Les prélèvements salivaires sont généralement réalisés en crachant dans un tube, ou en mâchant un matériel absorbant. Ces prélèvements sont surtout utilisés chez les primates, mais aussi chez des rhinocéros indiens, des cochons d'Inde, des daims, ou encore des dauphins. Les glucocorticoïdes sont très stables dans la salive, et peuvent donc être conservés à température ambiante pendant quelques jours. Les taux de GC ne varient pas lorsque les échantillons sont conservés à 5°C pendant 3 mois, ou à -20 °C pendant un an, et peuvent être décongelés et recongelés sans problème. Il s'agit donc d'échantillons privilégiés, mais il est nécessaire d'avoir des animaux habitués et entraînés à ce mode de prélèvement (Gröschl, 2008).

Cependant, l'étude de Chmelikova *et al* explique que les taux de cortisol salivaire chez les chiens ne sont pas exactement reliés aux réponses comportementales, et que ces réponses sont plus complexes qu'une simple augmentation du cortisol salivaire au moment d'un stress aigu. Ces augmentations peuvent de plus être affectés par le rythme circadien, ou encore le sexe de l'animal. Elle suggère donc de prendre en compte d'autres marqueurs de stress physiologiques tels que certains marqueurs du système orthosympathique, ou les IgA (Chmelíková *et al.*, 2020).

- *Dosage dans les phanères*

Il est également possible de doser les glucocorticoïdes dans les poils ou les plumes. Ces prélèvements permettent une vision du taux de GC à long terme, plus que n'importe quel autre prélèvement. Les taux de GC sont ainsi mesurés sur plusieurs semaines à mois, plus qu'en heures ou en jours. Ils sont donc utiles pour évaluer des stress chroniques, mais pas des facteurs de stress transitoires et aigus. Cependant, les études sont encore peu nombreuses concernant les glucocorticoïdes présents dans les plumes ou les poils (Sheriff *et al.*, 2011).

L'étude de Contreras *et al* a montré que chez des chats exposés à un stress chronique, et présentant des problèmes de propreté urinaire, les concentrations de cortisol dans les poils et les griffes étaient significativement associés, même que les concentrations variaient beaucoup entre les individus, mais aussi selon la partie du corps où les poils étaient prélevés. Les chats considérés comme exposés à un stress chronique présentait une concentration significativement plus élevée de cortisol dans les poils et les griffes. Il s'agit donc de dosage pouvant être utilisés afin d'estimer les effets d'un stress chronique chez les chats, mais les résultats doivent être interprétés prudemment (Contreras *et al.*, 2021).

D'autres techniques existent également afin d'évaluer le stress de l'animal, mais nous ne les évoquerons que rapidement ici. Il est en effet possible de mesurer les potentiels évoqués auditifs pour mesurer l'anxiété, mais aussi utiliser des techniques d'imagerie, qui nécessitent cependant beaucoup de manipulations des animaux, et qui sont par ailleurs extrêmement coûteuses (Cook *et al.*, 2000).

Ainsi, il existe de nombreux moyens de mesurer le stress par des paramètres physiologiques, grâce notamment à la mesure du cortisol. Néanmoins, se baser uniquement sur ces dosages afin d'évaluer le stress ne suffit généralement pas, car ils sont soumis à de nombreux facteurs de variabilité, puisqu'ils peuvent être espèce-dépendants, temps-dépendants...

Il est donc nécessaire de recourir à d'autres méthodes d'évaluation en complément de ces méthodes physiologiques, pour affiner l'étude des conséquences du stress sur un animal.

L'approche idéale serait en fait de combiner une évaluation comportementale à une évaluation de paramètres physiologiques (Cook *et al.*, 2000; Wielebnowski, 2003)(Cook *et al.*, 2000; Wielebnowski, 2003).

c. Méthode d'évaluation comportementale

Les mesures de comportement peuvent être utilisées comme index de perturbation de nombreuses manipulations ou facteurs de stress. Ces mesures incluent généralement l'intensité, la durée et la fréquence des réactions de surprise, défensives, ou d'attaque, le temps requis afin d'observer de nouveau le comportement normal de l'animal après un stress, et l'augmentation des fréquences d'agression, les stéréotypies et les comportements apathiques ou insensibles.

Les mesures sont également possibles dans un groupe d'individus. Il est par exemple possible de mesurer les distances entre les différents individus, ou la synchronisation de leur comportement dans le temps.

Des précautions s'imposent néanmoins dans l'interprétation de ces comportements, car ils peuvent être également un succès d'une réponse adaptative à un challenge particulier.

Il est aussi possible, selon les paramètres et les espèces étudiés, d'évaluer cette réponse au stress grâce à des tests d'aversion ou de préférence (Cook *et al.*, 2000).

- *Comportement normal des félins*

Odden et Wegge ont étudié les comportements normaux des panthères (*Panthera pardus*). En croisant leurs résultats avec ceux d'autres études scientifiques, il apparaît que les panthères ont un niveau d'activité circadienne similaire quel que soit le sexe, même si la répartition n'est pas la même (Odden et Wegge, 2005).

Chez les autres félins, le comportement en captivité devrait être proche du comportement naturel, les activités principales étant la délimitation du territoire et la recherche de nourriture. En revanche, ces deux activités peuvent être limitées par leur environnement, où la chasse est impossible, et les enclos fixes. Les comportements observés en captivité peuvent donc être légèrement différents de ceux en milieu naturel. La répartition des activités peut également être modifiée.

Quirke *et al.* expliquent que le comportement observé chez les animaux doit être interprété comme une réaction des animaux à leur environnement (Quirke *et al.*, 2012).

d. Réponses comportementales au stress, et stéréotypies

Les manifestations comportementales de réponse au stress peuvent être variées comme nous l'avons vu précédemment. Il s'agit principalement de réaction d'agressivité ou de défense et de fuite.

- *Les stéréotypies*

Les **stéréotypies** sont définies par Ötberg en 1978, comme des activités répétitives, invariables, sans finalités apparentes (Gilbert, 2022).

Elles peuvent avoir trois origines, décrites par Roos dans sa thèse, et dont les deux dernières entraînent des comportements de stéréotypie par un dysfonctionnement interne (Roos, 2015) :

- « Une modification persistante de l'état interne, induite par l'environnement captif, et/ou des signaux externes à l'animal ». Ceci entraîne une réponse comportementale spécifique « liée à de la frustration »
- « La création par l'environnement d'un état de stress prolongé qui affecte la façon dont certaines régions spécifiques du cerveau vont susciter et séquencer un comportement », qui persistera anormalement
- « Le passé, notamment au moment de l'élevage des jeunes, induisant une modification du développement normal du système nerveux central et entraînant un séquençage anormal du comportement avec des effets à long terme ». Ces comportements peuvent ensuite être « renforcé par des facteurs endogènes », entraînant sa répétition.

Les stéréotypies permettraient aux animaux de faire face à des facteurs de stress qu'ils ne peuvent pas maîtriser. Elles permettent de « faire face » (*coping* en anglais) aux frustrations ou aux

conflits, mais aussi d'activer la sécrétion d'hormones endogènes. Cependant, Dantzer évoque également la possibilité que les stéréotypies soient un reflet des perturbations des structures neuronales (Dantzer, 1991).

- *Chez les chats domestiques*

Chez les chats domestiques, les manifestations comportementales du stress se traduisent souvent par de la malpropreté avec un marquage urinaire inapproprié, qui peuvent engendrer, à force, des pathologies urinaires (cystite idiopathique...), ou par des défécations dans des lieux inhabituels.

Le chat peut également se lécher de façon excessive, comportement que l'on peut classer dans les stéréotypies, car il s'agit d'un comportement lui permettant d'évacuer son stress.

Ce léchage peut même parfois conduire à de l'automutilation. Au contraire, d'autres chats peuvent cesser toute activité de toilettage en réponse à un facteur de stress.

Les chats présentent aussi parfois le « rolling skin syndrome » un état d'hyperexcitabilité et d'hyperesthésie féline.

Les chats peuvent, en réponse au stress, être apathique, présenter de l'anorexie, ou une polyphagie, associés à une perte ou à une prise de poids.

Ces comportements sont souvent associés, lors de stress aigu notamment, à des manifestations liées aux différentes réponses physiologiques étudiées précédemment : mydriase, hyperthermie, ...

L'étude de Contreras *et al.*, de 2021, s'intéresse aux chats domestiques, et à l'évaluation du stress chronique par des mesures de glucocorticoïdes dans les poils et les griffes. Pour cela, ces taux de glucocorticoïdes sont comparés avec des questionnaires remis aux propriétaires, leur demandant notamment d'évaluer le stress de leur animal. Cependant, il s'agit de questions plutôt subjectives, avec peu d'observations éthologiques (Contreras *et al.*, 2021).

Van Haaften *et al.*, en 2017, ont étudié les effets cliniques de la gabapentine sur les scores de stress et d'agressivité remplis par les propriétaires. Ces scores montrent une baisse de l'anxiété chez les chats ayant reçu de la gabapentine. Ici, le score de stress était évalué par le propriétaire et la compliance par les vétérinaires. Ces deux indices étaient significativement plus bas lorsque les chats avaient reçu la molécule. On peut noter que des effets secondaires fréquents étaient rapportés, parmi lesquels une sédation, une hypersalivation, une ataxie et des vomissements (van Haaften *et al.*, 2017).

On peut aussi ici évoquer l'étude de Argüelles *et al.*, qui démontre l'importance d'un transport sans stress afin de réduire les besoins en anesthésiques chez les chats. Il avait déjà été montré chez les humains qu'un milieu calme sans stress permettait de réduire les besoins anesthésiques (Argüelles *et al.*, 2021).

- *Chez les autres félins*

Les changements de comportements lors de stress, mis à part les stéréotypies, sont moins étudiés et dépendent de nombreux facteurs. Deux individus dans des mêmes conditions ne présenteront pas forcément les mêmes comportements. On peut ainsi considérer que les comportements dus au stress peuvent être les comportements non observés habituellement chez un individu, en situation ne présentant pas a priori de facteur de stress. Il est possible de considérer, entre autres, **les réactions d'évitement ou de fuite, de peur, mais aussi les comportements défensifs, voire**

agressifs. (National Research Council (US) Committee on Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals, 2008).

De nombreux auteurs se sont intéressés au stress chez les animaux en zoo, notamment les félins. Cependant, il s'agit généralement de stress chronique. Les paramètres étudiés dans ce cas-là sont souvent des paramètres physiologiques (mesures de corticoïdes fécaux par exemple, souvent privilégiés car il s'agit d'une méthode non invasive), associés à des paramètres comportementaux, la plupart du temps la recherche de stéréotypies.

Dans l'étude Vaz *et al*, le stress des **tigres** et des **léopards** de zoos indiens est étudié, mais il s'agit d'un stress chronique. Dans cette étude, les paramètres étudiés sont, les glucocorticoïdes (GC) fécaux, mais aussi le temps passé à stéréotyper, mais pas d'autres comportements évocateurs de stress (Vaz *et al.*, 2017). De même, dans l'étude de Brousset *et al* de 2003, le stress chronique des ocelots, margays et jaguarundis est évalué par le temps passé au « pacing » et les GC fécaux (Brousset, 2003).

Wielebnowski *et al* en 2002, a comparé les taux de glucocorticoïdes et les comportements de stress chez les panthères nébuleuses. Pour cela, un questionnaire été adressé aux soigneurs comportant différentes questions. Elles portaient sur les stéréotypies (arpentage, toilettage excessif, mais aussi les comportements d'agressivité envers ses congénères ou les humains, ou de peur, et des questions plus subjectives sur la tension ressentie chez un individu (Wielebnowski *et al.*, 2002).

L'étude de Weller *et al* compare les budgets-temps chez des **ocelots** captifs et non captifs. L'éthogramme retenu comprend des comportements locomoteurs (marcher, courir, escalader, sauter), une stéréotypie (arpentage), des comportements de repos (debout, assis, couché réveillé, couché dormant), des comportements d'exploration (recherche, manipulation d'objet, ...), et des comportements de marquage (marquage urinaire, griffage de surface ou d'objet, ou le fait de frotter sa joue contre un objet ou un autre congénère). En revanche, cette étude s'intéresse plus au moment d'apparition des stéréotypies par rapport aux repas, et aux différences existant entre les budgets d'activité des ocelots captifs et non captifs. Les ocelots captifs montrent plus de stéréotypies, particulièrement avant les repas (Weller et Bennett, 2001).

D'autre part, des études n'utilisent pas les glucocorticoïdes pour l'évaluation du stress, et se basent uniquement sur des observations éthologiques. Par exemple, l'étude de Biolatti *et al*, en 2015, s'intéresse au comportement de **tigres** captifs (*Panthera tigris*), à leur bien-être et à l'intérêt d'une piscine dans leur enclos sur leur bien-être. L'analyse de leurs comportements se basent sur la littérature antérieure et sur les observations qu'ils ont pu réaliser. Un éthogramme, comprenant 26 comportements est décidé. Certains comportements sont associés à une augmentation du bien-être (interactions affiliatives, toilettage, interactions avec l'environnement) ou à une diminution de celui-ci (stéréotypies comme l'arpentage, agression, fuite ou évitement). Ici, les vocalisations n'ont pas été retenues car les observateurs n'étaient pas sûrs de pouvoir considérer certains sons comme positifs ou négatifs par rapport au bien-être des tigres, et car les zones d'observation ne leur permettaient pas systématiquement de bien voir les animaux. En effet, certaines vocalisations peuvent être témoins d'un bien-être augmenté ou diminué selon les études de Boissy *et al* en 2007 et de Miller *et al* en 2013 (Biolatti *et al.*, 2016; Boissy *et al.*, 2007; Miller *et al.*, 2013).

Biolatti *et al* justifient les comportements diminuant le bien-être animal par différentes raisons, basées sur une revue bibliographique. Le « pacing », qu'on peut traduire par arpentage, reflète un environnement passé ou actuel inapproprié aux besoins. Il s'agit de l'une des plus fréquentes stéréotypies observées chez le tigre en captivité. Selon eux, à partir du moment où un animal arpente, il faut le considérer comme un signe d'alarme d'une potentielle souffrance, mais qui ne doit pas être utilisée comme unique index du bien-être. Les agressions sont également un signe de diminution du bien-être animal. Il s'agit ici d'agression non reliée à des comportements de chasse.

Les agressions apparaissent lorsqu'un animal semble frustré, menacé ou au moins, irrité, et probablement lorsqu'il est « en colère ». Ces agressions semblent, selon Biolatti, plutôt un indicateur de stress à long terme et peut indiquer un problème dans l'organisation sociale entre les différents animaux d'un enclos, ou entre les animaux et les hommes. Enfin, la fuite et l'évitement reflètent tous deux un état de peur en réponse à une menace agressive, ou à une situation intimidante. Cette réaction est d'autant plus intense que la situation est intense et prolongée. Biolatti *et al* rappellent aussi que l'absence de peur fait partie des 5 piliers du bien-être (Biolatti *et al.*, 2016).

Mohapatra s'intéresse au comportement des tigres en captivité et à l'incidence des stéréotypies. Il considère comme seule stéréotypie l'arpentage, car il s'agissait de la seule exprimée par les tigres de son étude. Il estime que l'animal commence à arpenter lorsqu'il réalise des mouvements répétitifs d'un même type, sans but apparent, et que la marche est considérée comme de l'arpentage à partir du moment où l'animal suit un chemin en 8 après plus de deux fois. Il remarque que les stéréotypies sont souvent associées à des comportements agressifs envers les soigneurs (Mohapatra *et al.*, 2014). De même, l'étude de Sajjad *et al* se limite à l'évaluation de l'arpentage comme stéréotypie et marqueur de stress chronique (Sajjad *et al.*, 2011).

Stanton *et al* ont réalisé une étude visant à établir un éthogramme standardisé pour les félins. Ils ont pour cela passé en revue les articles où des éthogrammes étaient établis, selon différentes espèces de *Felidae*, les plus importantes traitant des chats (*Felix catus*) et de grands félins. Ils en ont tiré un éthogramme standardisé, de manière à aider les futures études nécessitant ce type d'éthogramme.

Les tableaux suivants (Figures 14 et 15) résument les différentes catégories de comportements, les comportements associés, et leurs définitions.

Figure 14 : Éthogramme récapitulatif chez les félins (Stanton *et al.*, 2015)

Table 7

Base behaviors that fall within each behavioral category. Definitions for each category are listed in the online supplementary material.

Active	Affiliative	Aggressive	Agonistic	Calm	Exploratory	Fear	
Carry	Anogenital sniff	Attack	Approach	Ears erect	Chew	Avoid	
Clawing	Follow	Bare teeth	Arch back	Groom	Dig	Crouch	
Crouch	Gurgle ^a	Bite	Avoid ^a	Kneading	Drag	Ears back	
Defecate	Head butt ^a	Charge	Bare teeth ^a	Lying ^a	Ears erect	Excess salivation	
Drag	Huddling ^a	Chase	Bite	Purr	Ears forward	Flee	
Drink	Lick	Crouch	Chase	Scratching	Explore	Flinch ^a	
Ears erect (alert)	Nuzzle	Cuff	Cuff	Sitting	Flehmen	Freeze ^a	
Ears forward (alert)	Play	Ears back ^a	Displace	Stretching	Investigate	Groom	
Eat	Prusten ^a	Ears flat	Ears back	Yawn ^a	Lick	Head shake	
Explore	Puff ^a	Fight	Fight		Manipulate object	Hiding	
Fight	Play roll on back ^a	Ground slap ^a	Flee		Paw	Hiss	
Forage	Sniff nose	Growl	Ground slap ^a		Rear ^a	Retreat	
Groom	Social groom/allogroom	Kill bite ^a	Growl		Sniff (any)	Tail under	
Hunt	Social roll	Piloerection	Hiss		Watch ^a	Trembling	
Investigate (all types)	Social rub/allorub	Pounce	Piloerection ^a				
Locomotion (all types)	Social sniff	Rake ^a	Raise paw ^a				
Play	Stutter ^a	Rear ^a	Retreat				
Rear	Tail up ^a	Snarl	Roll on back				
Roll (solitary)	Touch noses	Spit	Snap bite				
Rub (object)		Strike at	Snarl				
Scratching		Tail slap ^a	Social stare				
Sniff (all types)		Tail swish	Strike at ^a				
Allogroom		Tail twitch	Tail over				
Standing		Threaten	Tail under				
Stretching		Yawn ^a	Yowl				
Urinate							
Vocalize							
Wrestle							
Feeding	Inactive	Locomotion	Maintenance	Marking	Reproductive	Stereotypic	Vocalizations
Bite	Groom	Approach	Defecate	Clawing	Allogroom ^a	Fur-plucking	Caterwaul
Carry	Lying	Chase	Drink	Defecate	Anogenital groom ^a	Head-rolling ^a	Chatter
Chase	Sitting	Climb	Eat	Hind feet scraping	Caterwaul ^a	Pacing	Chirp
Chew	Sleeping	Flee	Groom	Solitary Roll	Cheek rub ^a	Self-biting	Copulatory Cry
Drag	Standing	Flirting run ^a	Clawing	Rub (object)	Clawing ^a	Self-mutilation ^a	Growl
Drink	Stretching	Follow	Urinate	Urine Spray	Copulation		Grunt
Eat		Jumping		Urine walk ^a	Copulatory cry ^a		Gurgle
Forage ^a		Pacing			Flirting run ^a		Hiss
Hunt ^a		Patrol ^a			Flehmen ^a		Mew
Kill Bite		Retreat ^a			Intromission		Prusten/chuff
Lick		Running			Lordosis ^a		Puff
Nursing		Stalk ^a			Mount		Purr
Pounce		Swimming ^a			Nape bite		Roar
Sniff		Trotting			Pelvic thrust		Snarl
Stalk		Walking			Social roll ^a		Spit
Vomiting ^a					Stutter ^a		Stutter
					Treading		Wah-wah
					Urine spray ^a		Yowl
					Yowl ^a		

^a Behaviors that the authors have placed in categories based on the general felid literature.

Figure 15 : Description des comportements de l'éthogramme récapitulatif chez les félins (Stanton *et al.*, 2015)

Table 6

A standardized ethogram for the Felidae including definitions for all base behaviors. Definitions are provided for all words listed in bold font.

Title	Definition
Allogroom	Cat licks the fur of another cat's head or body.
Arch back	Cat curves back upwards and stands rigidly.
Approach	Cat moves toward (modifier) while looking at it.
Attack	Cat launches itself at (modifier) with extended forelegs and attempts to engage in physical combat.
Avoid	Cat moves, or changes direction while moving, in order to keep away from (modifier).
Bare teeth	Cat opens its mouth slightly while pulling lips back to expose teeth.
Bite	Cat snaps teeth at and is successful in biting (modifier).
Body rub ^a	Cat rubs any part or entire length of body against (modifier).
Body shake	Cat rotates its abdomen from side to side.
Carry	Cat picks (modifier) up off the ground and moves it to another location.
Charge	Cat rushes toward (modifier).
Chase	Cat runs rapidly in pursuit of (modifier).
Chew	Cat grinds an object in its mouth using the teeth.
Clawing	Cat drags front claws along an object or surface, likely leaving visual marks behind.
Climb	Cat ascends and/or descends an object or structure.
Copulation	Male mounts female and intromission is achieved.
Crouch	Cat is alert and positions the body close to the ground, whereby all four legs are bent, and the belly is touching (or raised slightly off of) the ground.
Cuff	Cat strikes at (modifier) with forepaw and contact is made. Claws are usually extended.
Defecate	Cat releases feces on the ground while in a squatting position.
Dig	Cat breaks up or moves substrate around with its paws.
Displace	Cat provokes an avoidance behavior from another cat.
Drag	Cat moves (modifier) from one location to another without picking it up off the ground.
Drink	Cat ingests water (or other liquids) by lapping up with the tongue.
Ears back	Ears are held at the rear of head (UKCBWG, 1995).
Ears erect	Cat points its ears upward (UKCBWG, 1995).
Ears flat	Cat flattens its ears to its head, so that they tend to lie flush with the top of the head (UKCBWG, 1995).
Ears forward	Ears are held at the front of head (UKCBWG, 1995).
Eat	Cat ingests food (or other edible substances) by means of chewing with the teeth and swallowing.
Excess salivation	Cat salivates heavily.
Explore	Cat moves around attentively while sniffing the ground and/or objects.
Fight	Cat engages in physical combat with another cat.
Flehmen	Cat makes a grimaced facial expression, where the mouth is open, upper lip is elevated, and tongue may protrude out of the mouth.
Flee	Cat runs away from (modifier).
Flinch	Cat approaches and/or sniffs (modifier), but abruptly stops and retreats or flees from (modifier).
Flirting run	Female cat feigns running away from a breeding partner.
Forage	Cat searches for food or other edible substances.
Follow	One cat travels closely behind (modifier).
Freeze	Cat suddenly becomes immobile with body tensed (UKCBWG, 1995).
Fur-plucking	Cat excessively grooms a specific area of its body. This can include any tail- and paw-sucking actions. May result in the removal and visible loss of fur, as well as skin irritation.
Groom	Cat cleans itself by licking, scratching, biting or chewing the fur on its body. May also include the licking of a front paw and wiping it over one's head.
Groom (anogenital)	Cat grooms its own genitals.
Ground slapping	Cat slaps its front paws or stomps its feet against the ground.
Head butt	Cat briefly pushes its head against (modifier).
Head-rolling	Cat tosses its head in a circular motion.
Head rub ^b	Cat rubs its head against (modifier).
Head shake	Cat rotates head from side to side.
Hiding	Cat occupies a location away from a specific stimulus (or modifier).
Hind feet scraping	Cat scrapes hind feet on the ground in a backwards direction, shuffling one foot after the other.
Huddling	Cat is at rest , lying or sitting with body in contact with (modifier).
Hunt	Cat actively pursues live prey. Includes movements such as crouching , stalking , or any other species-specific behavior.
Investigate	Cat shows attention toward a specific stimulus by sniffing and/or pawing at it.
Intromission	The male's penis enters the female's vagina.
Jumping	Cat leaps from one point to another, either vertically or horizontally.
Kneading	Cat pushes forepaws into the ground or (modifier) in a rhythmic, kneading motion.
Kill bite	Cat delivers a strong bite to (modifier), that which may be equal to a bite used to take down and kill prey.
Lick	Cats tongue protrudes from mouth and strokes (modifier).
Lordosis	Female cat raises hindquarters while lowering forequarters to the ground, presenting genitals to male. Tail is often averted to one side. The position is sometimes accompanied by treading of the hind legs.
Lying	Cat's body is on the ground in a horizontal position, including on its side, back, belly, or curled in a circular formation.
Manipulate object	Cat uses any part of body to touch, hold, move, or pick up, an object.
Mount	A male cat attempts intromission by straddling over the female with front and hind feet. In "small" cats, this may be accompanied by a nape bite and/or treading movements of the hind feet.
Nape bite (small and domestic cats)	The male grips the back of the neck of a female with his mouth while mounting , and may continue holding on during copulation .

Table 6 (Continued)

Title	Definition
Nape bite (big cats; including but not limited to <i>Panthera</i> spp.)	The male performs an inhibited nape bite , where he will place his mouth on or around the back of the female's neck at the moment of, or just after, ejaculation, but is unlikely to actually bite down.
Nursing	A mother cat feeds her offspring, whereby the offspring drink milk from her nipples by placing their mouths around her nipples and suckling.
Nuzzle	Cat moves its entire head and nose side to side against one area of the head or body of another cat (or human).
Other	Any behavior that does not fit into one of the descriptions provided.
Out of sight	Cat is not visible to the observer.
Pacing	Repetitive locomotion in a fixed pattern, such as back and forth along the same route. Can include walking, trotting and running . Movement seems to have no apparent goal or function. Must be performed at least two times in succession before qualifying as stereotypic .
Patrol	Cat is alert and walks around in a calm, deliberate manner, periodically stopping to perform investigative or marking behaviors.
Paw ^a	Cat pats (modifier) with its forepaw(s). Claws are usually retracted.
Pelvic thrust	While in a mounted position, the male makes searching and/or thrusting movements with his pelvic region against the anogenital region of the female.
Piloerection	Cat raises the hairs on the nape of its neck, shoulder, back or tail, so that the fur is standing erect.
Play ^a	Cat interacts with something in a "non-serious" manner (i.e. where there is no intention to harm).
Play roll on back	Cat rolls onto its back, with its belly exposed and all paws in the air, within a playful context. All agonistic behaviors are absent (i.e. hissing, ears back).
Pounce	Cat leaps onto (modifier).
raise paw	Cat lifts its forepaw as if to cuff, paw or strike at (modifier) but does not follow through with the action.
Rake	Cat makes kicking movements with one or both hind legs against (modifier).
Rear	Cat stands up on its hind legs with forelegs toward or against (modifier).
Retreat	Cat backs away from (modifier) while watching it.
Roll ^a	While lying on the ground, cat rotates body from one side to another. During the roll , the back is rubbed against ground, the belly is exposed and all paws are in the air. Cat may continue rolling repeatedly from side to side.
Roll on back	Cat rolls onto its back and becomes stationary, with its belly exposed and all paws in the air. The body is usually tense, and may be accompanied by hissing and ears back .
Running	Forward locomotion in a rapid gait, which is faster than walking or trotting.
Scratching	Cat scratches its body using the claws of its hind feet.
Self-biting	Cat bites or chews on an area of its own body, which may result in damage to the fur or skin.
Self-mutilation	Cat performs any self-injurious behavior (including self-biting and fur-plucking), which may result in a visible loss of hair and skin irritation or abrasion.
Sitting	Cat is in an upright position, with the hind legs flexed and resting on the ground, while front legs are extended and straight.
Sleeping	Cat is lying on the ground with its head down and eyes closed, performing minimal head or leg movement, and is not easily disturbed.
Snap Bite	Cat opens its mouth and snaps it shut, as if biting the air (Cameron-Beaumont, 1997).
Sniff ^a	Cat smells (modifier) by inhaling air through the nose.
Sniff air	Cat inhales air through the nose with its head raised and nose not in close proximity of any particular object or surface.
Sniff anogenital	Cat smells the anogenital region of another cat.
Sniff nose	Two cats smell the nasal regions of each other.
Stalk	Slow, forward locomotion in a crouched position directed toward (modifier), with head kept low and eyes focused on (modifier).
Standing	Cat is in an upright position and immobile, with all four paws on the ground and legs extended, supporting the body.
Stare	Cat gazes fixedly at (modifier) and is not easily distracted. In the case of social stare , gaze may be directed at another cat's eyes.
Stretching	Cat extends its forelegs while curving its back inwards.
Strike At	Cat swipes forepaw at (modifier) but no contact is made.
Swimming	Cat propels itself through water using its legs.
Tail bent-up	Tail is bent in an upward curve (Cameron-Beaumont, 1997).
Tail down	Tail is held down with the end kinked out (Cameron-Beaumont, 1997).
Tail half-up	Tail is held at a 45° angle to the tail up posture, or thereabouts (Cameron-Beaumont, 1997).
Tail over	Tail is bent directly over the body (Cameron-Beaumont, 1997).
Tail parallel	Tail is parallel to the ground, sometimes slightly curved (Cameron-Beaumont, 1997).
Tail quiver	Part of, or the entire tail, is vibrated while raised in the up or half-up position (UKCBWG, 1995; Cameron-Beaumont, 1997).
Tail slap	Cat quickly strikes its tail on the ground (UKCBWG, 1995).
Tail swish	A violent swish of the tail; more rapid than a tail wave but smoother than a tail twitch (Cameron-Beaumont, 1997).
Tail twitch	A rapid flick of the tail in either a side to side or up to down motion (UKCBWG, 1995; Cameron-Beaumont, 1997).
Tail under	Tail is tucked right under the body. This position is normally held whilst the cat is crouching in a defensive manner (Cameron-Beaumont, 1997; Bradshaw and Cameron-Beaumont, 2000).
Tail up	Tail is held in an upright position (Cameron-Beaumont, 1997).
Tail wave	A slow and gentle wave of the tail from side to side (Cameron-Beaumont, 1997).
Threaten	Cat directs aggressive behaviors toward (modifier) without making any physical contact with it.
Touch noses	Two cats sniff at and touch each other with their noses.
Treading	Rhythmic, raising and lowering of paws so that cat is stepping in place.
Trembling	Fine muscle tremor or spasm of the body or legs (Griffith et al., 2000).
Trotting	Forward locomotion at a swift gait performed with alternating steps. Movement is faster than walking but slower than running .

Table 6 (Continued)

Title	Definition
Urinate	Cat releases urine on the ground while in a squatting position.
Urine spray	While standing with tail raised vertically, cat releases a jet of urine backwards against a vertical surface or object. The tail may quiver as urine is discharged.
Urine walk	Cat urinates in standing position, usually combined with walking (Fazio, 2010).
Vocalize	Cat produces sounds or calls, originating from the throat and mouth.
Vomiting	Cat ejects stomach contents out of its mouth.
Walking	Forward locomotion at a slow gait.
Watch	Cat observes a specific stimulus (or modifier).
Wrestle	Cat engages in physical contact with (modifier), whereby the cat struggles with (modifier). Can include pulling (modifier) toward itself with its forelegs and perform raking movements with the hind legs.
Yawn	Cat opens its mouth widely while inhaling, then closes mouth while exhaling deeply.

^a Multiple variations of behavior are possible. The use of modifier(s) to clarify context is especially recommended.

Les vocalisations ont également été étudiées. Elles sont compilées dans la figure suivante (figure 16).

Figure 16 : Description des différentes vocalises chez les félins (Stanton *et al.*, 2015)

Table 8

List of vocalizations based on felid literature. Although many cats share a number of vocalizations, many species-specific vocalizations exist. While this list is not exhaustive, it contains some of the most commonly referenced and recognizable felid vocalizations, and is encouraged for use and future expansion. Definitions are provided for all words listed in bold font.

Vocalization	Definition	Context	Species
Caterwaul	Loud, drawn out whine. May be similar to the yowl .	Reproductive (female advertisement call)	Bobcat, domestic cat, puma snow leopard
Chatter	Cat rhythmically clashes the jaws, creating a low-amplitude, smacking sound.	When desiring prey which is out of reach; displacement .	Domestic cat, Eurasian lynx
Chirp	A short, high-pitched call described as similar to a bird chirping.	Contact call; used to locate conspecifics; when something is desired.	Cheetah, domestic cat
Copulatory cry	Cry emitted by female cat during successful intromission. In "small cats" it is described as a low, barely audible growl (Mellen, 1993).	Reproductive (female)	Recorded in some small cats (Mellen, 1993), although variations are likely to exist in most (if not all) species.
Growl	A low-pitched, throaty, rumbling noise produced while the mouth is closed.	Aggressive; agonistic	Most (if not all) cats
Grunt	Short, throaty, atonal call.	Calling to cubs; searching for group members; part of roaring sequence	Jaguar, leopard, lion
Gurgle	Short, pulsed sound, described as similar to a person gargling their throat.	Affiliative; friendly; females with kittens	Most (if not all) "small cats"
Hiss	A drawn-out, low-intensity hissing sound produced by rapid expulsion of air from the cat's mouth, usually during exhalation.	Agonistic	Most (if not all) cats
Mew	The distinctive "meow" call that is typical of cats. Mews can differ considerably between species, and vary in tone, duration, pitch, and structure.	Many (social; reproduction; contact call)	Most (if not all) cats, however sound varies in intensity and differs between species
Prusten (chuff)	Cat expels jets of air through the nose creating a low-intensity, soft, pulsed sound, described as being similar to the snorting of a horse.	Affiliative; friendly	Clouded leopard, jaguar, snow leopard, tiger
Puff	Cat expels short, explosive jets of air through the nose and lips in rapid, rhythmic sequence of 2–4 sounds. Described as a bout of stifled sneezing.	Affiliative; friendly	Leopard, lion
Purr	Low, continuous rhythmical tone produced during respiration while the cat's mouth is closed. Creates a murmuring sound.	Friendly; contentment	Most (if not all) "small cats"
Roar	High intensity call that differs between species but consists of a "main call" and grunting sounds. In the lion, the call may be described as moaning, full-throated and thundering.	Long distance; contact or spacing call; possibly more	Jaguar, leopard, lion, tiger
Snarl	Cat bared teeth while emitting a sound similar to a growl , however the mouth is open and the sound is usually louder, shorter and higher in pitch than a growl .	Aggressive; agonistic	Most (if not all) cats
Spit	Cat makes a sudden, short, explosive exhalation resulting in a burst of noise and is often accompanied by a violent movement.	Aggressive	Most (if not all) cats
Stutter (stutter-barking)	Soft, throaty repetitive call typically emitted by a male when interested in female in estrus.	Reproductive; affiliative	Cheetah
Wah-wah	Cat makes a "wah-wah" sound, where each "wah" is muffled, short, atonal, and of low amplitude.	Approach of two individuals; displacement ; may be a mild threat	Some "small cats" (e.g. African golden cat, Asian golden cat, bobcat, caracal, Eurasian lynx, jaguarundi, puma)
Yowl	A long, drawn-out vocalization of variable pitch, intensity, duration and tonality.	Reproductive; mild threat	Bobcat, cheetah, domestic cat, Eurasian lynx, Geoffrey's cat jungle cat, lion

Certaines de ces vocalisations sont espèce-dépendantes, d'autres sont communes à une grande partie des *Felidae*.

Il est donc ainsi possible d'établir un éthogramme en fonction des espèces étudiées, et de ce que l'on souhaite observer. En effet, tous les comportements ne sont pas toujours utilisés, et des

grandes catégories peuvent être utilisées pour limiter le nombre de comportements à observer (Stanton *et al.*, 2015).

Gormally et Romero, dans leur publication de 2020, comparent différents paramètres souvent utilisés pour évaluer le stress chez la faune sauvage, captive ou non captive, en fonction de quel stress, aigu ou chronique, et sur quelle échelle de temps, nous souhaitons l'évaluer. Ainsi, de nombreux paramètres physiologiques, tels que les mesures de corticoïdes dans les fèces ou les poils par exemple, ne peuvent être utilisés pour la mesure de stress aigus. Parmi les mesures comportementales, Gormally et Romero ont retenu, pour les mammifères, les mesures de distances auxquelles un animal fuit, les néophobies (c'est-à-dire l'apparition de nouveaux comportements de peurs), les stéréotypies, et la vigilance. Pour l'évaluation du stress aigu, ils privilégient les mesures de la vigilance, et dans une moindre mesure, les stéréotypies. Ces dernières sont la plupart du temps représentatives de stress chronique, mais certains auteurs, comme Pomerantz, Paukner et Terkel, suggèrent que les stéréotypies pourraient aider les animaux à « faire face » à des stress aigus (Gormally et Romero, 2020; Pomerantz *et al.*, 2012).

Ce dernier exemple illustre bien l'utilité d'associer des paramètres physiologiques à des paramètres comportementaux, et variés, afin d'évaluer le stress de la meilleure manière possible et dans sa globalité, de la façon la plus exhaustive possible.

Deuxième partie : Étude expérimentale

1. Introduction

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, l'anesthésie est fréquemment utilisée chez les grands félins en parc zoologique, lors de manipulations variées. Malheureusement, les anesthésies comportent toujours des risques, autant pour la sécurité du personnel que pour la santé de l'animal anesthésié.

Le medical training apparaît comme une alternative intéressante afin de réaliser certaines manipulations, comme des mises en caisse, ou des bilans sanguins.

Cependant, les manipulations peuvent être stressantes, surtout chez des individus encore peu habitués au medical training.

La tranquillisation apparaît aussi comme une bonne alternative pour réaliser certaines manipulations, comme des transferts d'animaux, ou des mises en contact par exemple. Elle n'est néanmoins que peu décrite dans la littérature en médecine zoologique des grands félins.

Nous l'avons également vu précédemment, il existe différents types de stress, l'eustress ou le distress, aigus ou chroniques, qui ont parfois de lourdes conséquences au niveau de l'organisme. Le stress peut s'exprimer de différentes façons, au niveau physiologique, notamment par une élévation de la cortisolémie, des cortisol fécaux ou salivaires. Il peut aussi se traduire par des changements de comportements, avec des comportements de fuite, de peur, ou encore d'agressivité.

De par leurs conséquences sur l'organisme, et sur le bien-être de l'animal, il est préférable de limiter au maximum les événements stressants chez les animaux.

La tranquillisation peut alors entrer en jeu afin de limiter le stress lors de procédures potentiellement stressantes pour l'animal.

La voie intra-nasale est une voie encore peu utilisée en médecine vétérinaire, et encore moins en médecine zoologique. Cependant, elle possède de nombreux avantages, et les différentes études montrent qu'elle semblerait aussi efficace que la voie intramusculaire, tout en provoquant moins d'effets secondaires, et en étant moins contraignante pour l'animal, lorsque les animaux sont coopératifs (Giry, 2020).

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'utilisation possible de la voie intra-nasale chez trois espèces de grands félins : le lion (*Panthera leo*), le léopard (*Panthera pardus*), et le tigre (*Panthera tigris*), pour la tranquillisation lors de manipulations pouvant se révéler initialement stressantes.

A. Objectifs principaux

Les objectifs principaux de notre étude sont d'une part d'évaluer l'utilisation de la voie intra-nasale chez les grands félins en parc zoologique, et la tranquillisation obtenue par l'administration intranasale de différentes molécules. D'autre part, d'évaluer le stress engendré par différentes manipulations, avec ou sans tranquillisation associée.

Hypothèses :

- L'administration par voie intra-nasale est bien tolérée et applicable chez les lions, les tigres et les léopards de parc zoologique.
- L'administration par voie intra-nasale de différentes molécules permet d'obtenir la tranquillisation des lions, tigres et léopards.
- L'administration par voie intra-nasale de différentes molécules permet une réduction du stress généré par différentes manipulations chez les lions, les tigres et les léopards.

B. Objectifs secondaires

Cette étude permet également d'évaluer l'existence d'effets secondaires indésirables lors de l'utilisation de ces différents protocoles.

Hypothèse : Il n'y a pas d'effets secondaires indésirables lors de l'utilisation de ces différents protocoles.

2. Matériels et méthodes

Cette étude clinique expérimentale prospective a eu lieu à La Tanière – Zoo refuge, à Nogent-Le-Phaye, dans l'Eure-et-Loir, entre octobre 2021 et août 2022.

A. Population étudiée

Nous avons choisi d'inclure dans cette étude l'ensemble des grands félins présents à La Tanière – Zoo refuge. Une présentation des différents individus étudiés, avec leurs commémoratifs, sera présentée ci-dessous.

Les félins initialement retenus étaient :

- Lions (*Panthera leo*) :
 - o Léo
 - o Zampa
 - o Nale
 - o Zuina
- Tigres du Bengal (croisé) (*Panthera tigris bengalensis*) :
 - o Isabella
 - o Khéops
 - o Luna
 - o Pam
 - o Firmin
- Léopards (*Panthera pardus*)
 - o Berzingue
 - o Black
 - o Fidgi
 - o Khiara
 - o Orion

Les animaux finalement inclus dans l'étude sont ceux avec lesquels des manipulations ont été réalisables (manipulations nécessaires, réalisables, avec lesquels un medical training avait été *minima* réalisé en amont). Il s'agit donc des tigres Khéops et Luna, et des léopards Orion, Khiara, Fidgi, et Berzingue.

La Tanière – Zoo refuge est, comme son nom l'indique, à la fois un refuge et un parc zoologique. Il s'agit d'une structure ayant la vocation d'accueillir des animaux provenant de différents horizons, comme des cirques, des laboratoires, ou issus de saisie auprès de particuliers. Les animaux présents ont donc souvent un historique médical assez important, et parfois en partie inconnu.

B. Commémoratifs des animaux ayant participé à l'étude

a. Berzingue – Léopard

Berzingue est un léopard (*Panthera pardus*) mâle entier d'au moins une dizaine d'années. Arrivé le 20/01/2022, il présente depuis son arrivée une excroissance avec présence d'emphysème au niveau de la queue, et une plantigradie non expliquée. Des radiographies ont permis la mise en évidence d'anciennes fractures au niveau des dernières vertèbres caudales. Il présentait un surpoids à l'admission, aujourd'hui pratiquement régulé. Il pèse environ 70 kg.

b. Khéops – Tigre

Khéops est un tigre du Bengal (*Panthera tigris bengalensis*), mâle entier, d'au moins 10 ans. Arrivé le 20/01/2022, il présente depuis son arrivée une fracture complexe radio-ulnaire du coude droit, avec cal osseux, d'origine inconnue probablement traumatique, ancienne et cicatrisée. Il présente une boiterie de soutien quasi-permanente, avec douleur associée lors de l'appui. Khéops vit avec Luna, la plupart du temps, et est très dominé par rapport à elle. Il reçoit actuellement 10 mg/kg de gabapentine une fois par jour, en traitement permanent. Il pèse environ 198 kg.

c. Luna – Tigre

Luna est un tigre du Bengal (*Panthera tigris bengalensis*), femelle entière, d'au moins 8 ans. Arrivée le 20/01/2022, elle ne présente pour l'instant aucun problème de santé. Elle pèse environ 166 kg.

d. Khiara, Fidji et Orion – Léopards

Khiara, Fidji et Orion sont respectivement deux femelles entières et un mâle castré, léopards, arrivés début octobre 2021. Ils ne présentent actuellement pas de problème de santé. Khiara vit avec Orion, et Fidji avec Black.

Ces individus ont présenté une isosporose non clinique, traitée la première semaine d'octobre 2021 par des antibiotiques, triméthoprime-sulfamides, à la dose de 15 mg/kg une fois par jour pendant cinq jours.

C. Lieu

Les manipulations ont été réalisées au sein de la fauverie. Celle-ci est composée de deux bâtiments.

Khiara, Fidji et Orion vivent dans la fauverie 1. La fauverie 1 est également occupée par Black, Pam, Firmin, Isabella, Léo, Zampa, Nale et Zuina, qui ne sont pas présents pendant les manipulations, mis à part Black. Ils sont principalement en intérieur avec un accès à l'extérieur en journée, dans des enclos extérieurs ou transitoires (aussi appelés volières extérieures) (Figures 17 à 20). Les manipulations sont réalisées en intérieur, directement à la grille de la loge intérieure, ou dans une cage de training (Figure 23 et 24).

Figure 17 : Intérieur de la fauverie 1



Figure 18 : Extérieur de la fauverie 1, entre deux enclos de transition, dits volières extérieures

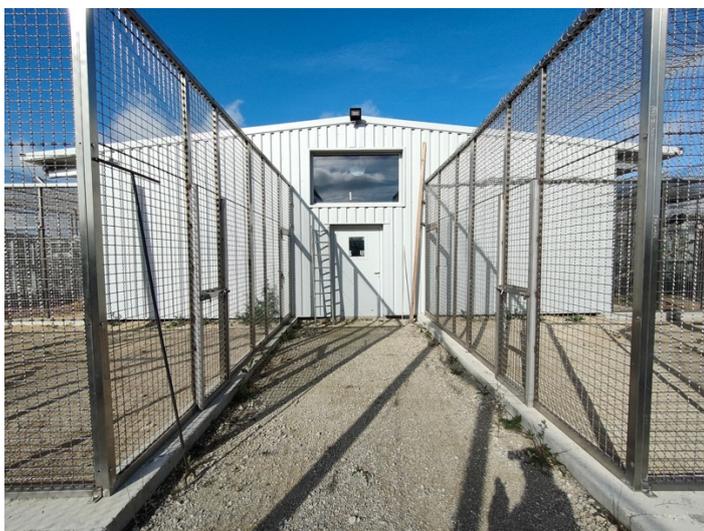


Figure 19 : Fauverie 1, vue d'une volière extérieure (à gauche) et du passage (au centre) menant à l'enclos extérieur (à droite)

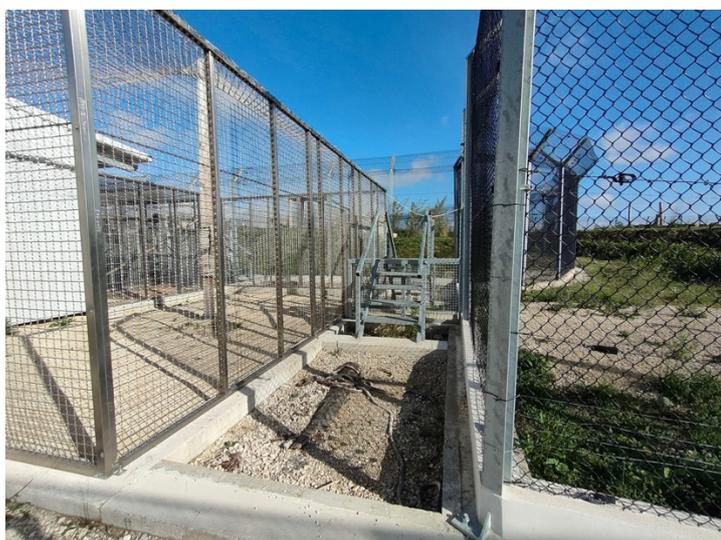


Figure 20 : Vue d'un enclos extérieur (enclos d'Isabella, fauverie 1)



Figure 21 : Fauverie 2, vue d'une des loges intérieures de Khéops (à droite) et Luna (à gauche), avec la trappe vers la volière extérieure ouverte



Figure 22 : Vue de la volière extérieure / enclos de transition de Khéops et Luna (fauverie 2)



Figure 23 : Cage de training fixée à la trappe d'une cage (fauverie 1)



Figure 24 : Cage de training lors d'un entraînement médical, ici Orion dont la queue est manipulée par une soignesse en vue d'une prise de sang (fauverie 1)



La fauverie 2 est occupée par Berzingue dans une ou deux loges intérieures, et par Luna et Khéops qui vivent ensemble dans deux ou trois loges intérieures. Chacun a accès à l'extérieur, dans le même type d'enclos extérieur transitoire que dans la fauverie 1 (Figure 21 et 22). Les manipulations ont été réalisées ici directement à la grille des loges intérieures.

D. Protocole

Il a d'abord été envisagé de tester différentes molécules à différentes doses, suite à l'étude des différents protocoles sédatifs et anesthésiques utilisés en médecine zoologique des grands félins, et des différents protocoles utilisés chez des chats, des chiens, ou des nouveaux animaux de compagnie (lapins, oiseaux, reptiles...) pour la sédation ou l'anesthésie de ces derniers.

Il a ainsi été initialement prévu de tester les effets du butorphanol, du midazolam, et de la médétomidine.

En raison du faible nombre de manipulations possibles finalement, le choix a été fait de privilégier la médétomidine et le butorphanol. Le midazolam, dont des cas de réactions paradoxales ont pu être rapportées chez certains chats, n'a finalement pas été retenu. L'autre raison est que celui-ci est associé à une molécule de réversion, le flumazénil, beaucoup plus difficile d'accès que la naltrexone dans le cas du butorphanol, et que l'atipamézole dans le cas de la médétomidine, en cas de nécessité ou d'urgence.

Lors de chaque manipulation, l'animal a reçu une molécule à une certaine dose, choisie au hasard parmi les choix suivants :

- Médétomidine à 5 µg/kg (dose faible)
- Médétomidine à 10 µg/kg (dose forte)
- Butorphanol à 0,1 mg/kg
- Témoin négatif avec de l'eau

L'animal a reçu, 5 minutes avant la manipulation, une des trois molécules, en double aveugle. La dose a été choisie, et préparée, par une première personne. Une deuxième a réalisé l'administration, et une troisième a été chargée du suivi de l'animal. La dose choisie a été calculée grâce au poids mesuré de l'animal lorsque ce poids était suffisamment récent, ou au poids estimé. Le butorphanol (TORPHASOL), et la médétomidine (DOMITOR) ont permis l'obtention de volume inférieur à 3 mL.

Une seringue de 5 mL a été utilisée. Le volume de produit a été complété juste avant l'injection par du NaCl 0,9%, jusqu'à la dose de 3 mL, quel que soit l'animal.

L'injection a été réalisée dans une seule narine, à la grille ou dans la caisse de training directement, en maintenant l'animal la tête contre la grille grâce à un morceau de viande.

Cinq minutes après l'injection, la manipulation a été réalisée.

Les manipulations peuvent être de plusieurs types. Il peut s'agir de mise en caisse, d'examen complémentaire (radiographies, échographies...), injections, sortie, transport, anesthésie, ou d'autres manipulations engendrant un stress important.

Un document pour approuver cette étude devant un comité éthique a été réalisé, mais, face aux délais nécessaires, il n'a pu être soumis ni au Zoo refuge – La tanière ni à l'ENVA, et les manipulations n'ont été réalisées que lorsqu'elles s'inscrivaient dans le cadre de manipulations qui auraient été, dans tous les cas, réalisées.

L'animal a été évalué 10 minutes avant l'injection, au moment de l'injection, puis 5, 10, 15, 30, 45 minutes, et 1h, 1h30, 2h, 6-8h, 12h puis 24 et 48h après, afin d'évaluer l'apparition de tout effet indésirable.

Différentes données sont recueillies pendant la manipulation. Le protocole tel qu'utilisé est à retrouver en annexe 2.

E. Paramètres étudiés

En amont de la manipulation, les informations suivantes sont notées :

- Nom de l'individu
- Espèce
- Poids estimé, ou poids réel
- Date
- Nom de la personne réalisant le suivi
- Anamnèse et commémoratifs
- Première intervention ou numéro de l'intervention, et le nombre d'interventions au total si ce nombre est connu
- Date de la dernière intervention, si elle existe
- Présence de manipulations, et apparition de problèmes médicaux, entre ces deux interventions

Le dispositif peut aussi être de différents types : seringue, dispositif Pneumodog, canule, cathéter... Ce choix n'était pas soumis au hasard, et les dispositifs finalement testés ont été la seringue principalement, et le dispositif Pneumodog (figure 25).

Figure 25 : Dispositifs d'injection : Dispositif Pneumodog (en bas, relié à une tubulure puis finalement directement associée à la seringue lors de la manipulation) et seringues



a. Caractère et personnalité de l'animal

Le caractère et la personnalité de l'animal sont évalués de façon préliminaire par les différents soigneurs, et le jour de la manipulation par les soigneurs présents.

Ces paramètres sont évalués grâce au score réalisé par Khadpekar *et al.*, en 2018, sur des ours lippus (*Melursus ursinus*) (Khadpekar *et al.*, 2018). Celui-ci est réalisé par les soigneurs et consiste

en trois questions, dont la réponse correspond à un nombre entre 1 et 5, avec 1 correspondant à « pas du tout » et 5 à « extrêmement » :

- La probabilité que l'animal soit agressif envers un autre animal en chargeant, grognant, mordant
- La probabilité qu'il soit agressif envers une personne (autre que son soigneur) en venant à la grille, en chargeant, et en grognant
- Le caractère global : très paisible, paisible, « manipulable », agressif, très agressif.

b. Environnement

L'environnement est aussi évalué, selon différentes questions.

L'ambiance est d'abord évaluée par une note allant de 1 à 4 avec : 1 : très calme, 2 : calme, 3 : bruyant, et 4 : très bruyant.

Le nombre de personnes présentes, la présence ou non du public, et d'autres animaux (en contact direct ou séparé dans d'autres loges. D'autres facteurs de l'environnement, comme la présence de travaux, de musiques, ou les conditions météorologiques, sont renseignés.

c. Stress

Afin d'évaluer le stress, différents outils sont utilisés.

- *Echelle de Volpato et al*

D'abord, le stress est évalué grâce à l'échelle utilisé par Volpato *et al.*, en 2015. Cette échelle est présentée dans le tableau 6, et permet de noter le stress de 0 à 3 (Volpato *et al.*, 2015).

Tableau 6 : Échelle de stress, d'après Volpato *et al* (Volpato *et al.*, 2015)

Note	Degré de stress	Modifications observées
0	Absence de stress	Aucune résistance à la manipulation réalisée
1	Faible	Légère résistance à la manipulation, effectue quelques mouvements ou devient anxieux
2	Modéré	Résistance modérée à la manipulation réalisée, effectue des mouvements constants mais pas vigoureux, devient anxieux, peut vocaliser.
3	Sévère	Résistance sévère à la manipulation réalisée, effectue des mouvements constants et vigoureux, devient anxieux et vocalise. Peut devenir agressif (peut mordre et griffer), peut uriner ou déféquer.

- *Etude comportementale*

Afin d'évaluer le stress, une étude comportementale est aussi menée.

Celle-ci se base sur la réalisation d'un éthogramme en amont, à partir de la publication de Stanton *et al* sur un éthogramme standardisé chez les félins, et des observations réalisées sur les différents félins du Zoo refuge – La Tanière (Stanton *et al.*, 2015).

Pour cela, des caractères de chaque grande catégorie ont été sélectionnés, afin de couvrir l'ensemble du répertoire comportemental des félins du Zoo refuge – La Tanière.

Concernant les comportements de stress, l'hypothèse est qu'ils correspondent au champ des comportements agressifs, agonistes, de peur et stéréotypiques. En effet, nous avons vu précédemment que les réponses au stress peuvent s'exprimer par des comportements de fuite ou d'attaque, qui peuvent correspondre respectivement à la peur pour la fuite, et aux comportements agressifs et agonistes pour l'attaque. Les comportements stéréotypiques correspondent généralement à des réponses à un stress chronique, mais peuvent aussi être observées lors de stress aigu.

Ainsi les comportements retenus sont présentés dans les tableaux 7 et 8, et décrits dans le tableau 9.

Tableau 7 : comportements considérés comme des réactions au stress

Agressif	Agoniste	Peur	Stéréotypique
Claquement de queue	Dos rond	Se fige brutalement	Arpentage (Pacing)
Charge/attaque	Vocalisation longue et prolongée	Salivation excessive	
	Fixe dans les yeux	Tremblements	
	Feulement	Se cache	
	Frappe avec la patte		
	Montre les dents		
	Oreilles en arrière/couchées		
	Queue plaquée sous le corps		
	Reste à l'écart/s'isole		

Tableau 8 : Comportements autres, considérés comme ne correspondant pas à une réaction de stress pour l'animal.

Repos	Maintenance	Exploration/Déplacements	Interactions sociales / Affiliatifs
Assis	Boit	Se déplace (marche ou court) (différent du pacing)	Joue
Couché	Mange	Marquage	Allogrooming
Dort	Urine	Explore	Se reniflent
Toilettage	Défèque	Manipule un objet	Se frotte l'un contre l'autre
		Regarde attentivement	

Les comportements sont définis ainsi, en se basant toujours sur la publication de Stanton *et al* :

Tableau 9 : Description des comportements de l'éthogramme

Comportement	Définition
Assis	Le félin est assis
Couché	Le félin est couché, sans dormir, ni s'intéresser particulièrement à un évènement ou un objet/personne.
Dort	Le félin dort
Toilettage	Le félin se toilette
Boit	Le félin boit
Mange	Le félin mange
Urine	Le félin urine
Défèque	Le félin défèque
Se déplace (marche ou court)	Le félin se déplace en courant ou en marchant, avec ou sans but précis, mais sans présenter de signes de stéréotypies (c'est-à-dire sans réaliser sans cesse le même trajet, souvent avec un trajet en forme de 8.
Marquage	Le félin marque son environnement, par des jets d'urine ou en se frottant la tête contre certains objets de son environnement.
Explore	Le félin explore son environnement, en touchant avec sa patte, ou en sentant les objets.
Manipule un objet	Le félin manipule un objet avec sa patte généralement ou à l'aide de sa bouche.
Regarde attentivement	Le félin regarde avec attention vers un évènement, un objet, ou une personne.
Joue	Le félin joue avec un de ses congénères.
Allogrooming	Le félin réalise une séquence de toilettage avec un de ses congénères.
Se reniflent	Le félin et son congénère se reniflent mutuellement.
Se frotte l'un contre l'autre	Le félin et son congénère se frottent l'un contre l'autre, souvent au niveau de la tête
Claquement de queue	Le félin claque la queue de mécontentement
Charge/attaque	Le félin charge ou attaque un congénère ou une personne.
Feulement	Le félin produit un sifflement prolongé et de faible intensité produit par l'expulsion rapide d'air de la bouche de l'animal, généralement pendant l'expiration ; ou montre les dents tout en émettant un son semblable à un grognement, mais la bouche est ouverte et le son est généralement plus fort, plus court et plus aigu qu'un grognement.
Frappe avec la patte	Le félin frappe un congénère ou une personne en lançant son antérieur en avant.
Oreilles en arrière/couchées	Le félin a les oreilles en arrière voire même couchées contre l'arrière de la tête
Queue plaquée sous le corps	Le félin plaque sa queue sous son corps
Reste à l'écart/S'isole	Le félin reste à l'écart ou s'isole
Se fige brutalement	Le félin se fige brutalement
Salivation excessive	Le félin se met à saliver de façon excessive
Tremblements	Le félin produit des tremblements
Se cache	Le félin se cache du regard des observateurs

Arpentage (pacing)	Le félin se déplace de façon répétitive, sans but précis, suivant un schéma fixe, souvent en formant un 8 de chiffre. Il peut s'agir de différentes allures (pas, trot ou course). Le trajet doit être réalisé au moins deux fois avant d'être qualifié de stéréotypique.
--------------------	---

Les résultats de cette étude préliminaire seront présentés dans un second temps, dans la première partie des résultats. Celle-ci a permis de valider, à partir des observations réalisées sur l'ensemble des individus pendant une centaine d'heures, les éthogrammes construits ci-dessus.

Les comportements sont évalués a posteriori, grâce à des vidéos réalisées tout le long des manipulations.

Les comportements sont analysés par échantillonnage instantané. Cependant, pour deux des manipulations, le manque de personnes présentes n'a permis qu'un échantillonnage *ad libitum* des comportements, c'est-à-dire que l'observateur a relevé tout ce qui lui semblait important, sans contrainte (Altmann, 1974).

Les comportements sont analysés par échantillonnage instantané, à intervalle régulier de 10 secondes. Lorsque plusieurs comportements sont exprimés par l'animal pendant les 10 secondes, le caractère prédominant en durée ou en intensité était retenu.

d. Évaluation de l'injection

L'administration per se a également été évaluée, en considérant la réaction de l'animal déclenchée par l'administration du produit, et par rapport à la facilité d'administration pour le manipulateur.

La facilité d'administration pour le manipulateur correspond à la facilité d'utilisation du dispositif, et à la facilité d'administrer le produit via ce dispositif à un grand félin. Ce paramètre est noté par le manipulateur, sur une échelle allant de 1 à 3 : 1 correspondant à « facile », 2 à « quelques difficultés », 3 à « de grandes difficultés ».

La réaction de l'animal à l'instillation est évaluée par l'observateur, avec une échelle allant de 1 à 4, avec 1 correspondant à « Absence de réaction », 2 à « réaction légère », 3 à « réaction modérée » et 4 à « réaction importante ».

Enfin, la quantité de produit injecté est évaluée, avec une proportion : volume injecté / volume total à administrer.

Pour chaque critère, une place libre est laissée pour des commentaires.

e. Suivi de la fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire (FR) est évaluée tout au long des manipulations, dans la mesure du possible, à T-10 min, T0, T+5 min, T+10 min, T+15 min, T+30 min, T+45 min, T+1 h, T+1h30, T+2 h, T+ 6-8 h, et T + 24 h.

f. Évaluation de la sédation

Les molécules utilisées dans le protocole sont la médétomidine et le butorphanol, donc initialement des molécules utilisées dans des protocoles de sédation ou d'anesthésie. Il nous a donc paru important d'évaluer également leurs pouvoirs de sédation lorsqu'elles étaient administrées à ces doses par voie intra-nasale, bien que l'effet désiré soit une simple tranquillisation.

Deux échelles ont été utilisées pour l'évaluation de cette potentielle sédation : l'échelle de Volpato modifiée (Volpato *et al.*, 2015), et le score de sédation utilisé par Naples en 2010.

- *Échelle de Volpato modifiée*

L'échelle de Volpato modifiée est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10 : Échelle de Volpato modifiée (d'après (Volpato *et al.*, 2015))

Note	Degré de sédation	Modifications observées
0	Absence de sédation	Pas de sédation observée, l'animal montre des mouvements normaux
1	Absence de sédation avec perte d'attention	Pas de sédation observée, mais l'animal est moins réactif à son environnement
2	Faible	L'animal présente une légère ataxie mais reste debout
3	Modéré	L'animal présente une ataxie modérée, un décubitus, et montre de légères réactions (auditives, visuelles, tactiles)
4	Intense	L'animal présente un décubitus latéral, et aucune réponse aux stimuli (auditifs, visuels, tactiles)

- *Score de sédation de Naples*

Le score de sédation de Naples est présenté dans le tableau 11.

Tableau 11 : Score de sédation de Naples (Naples *et al.*, 2010)

Catégorie	Description	Score
Posture	Déplacements continus	0
	Position debout ou assise sans déplacement	1
	Décubitus	2
Neurologique	Non modifié	0
	Incoordination des mouvements, paupières partiellement closes	1
	Ataxie marquée	2
	Tente de se mettre debout sans succès	3
	Inconscient	4
Stimulation à distance	Réactif même sans stimuli	0
	Réactif aux sons de faible intensité ou aux mouvements dans la pièce	1
	Réactif aux sons de forte intensité	2
	Non réactif aux sons de forte intensité	3
Stimulation tactile	Stimulus impossible	0
	Réaction à la stimulation tactile (perche)	1
	Retire le membre à la stimulation douloureuse seulement (pincement interdigité)	2
	Pas de réaction au stimulus douloureux	3

Ces scores sont réalisés à T0, T+5 min, T+10 min, T+15 min, T+30 min, T+45 min, T+1 h, T+1h30, T+2 h, T+ 6-8 h, et T + 24 h.

F. Analyse statistique

Les résultats sont analysés grâce au logiciel Excel 2017, version 15.36, et du logiciel Graphpad Prism version 8.4.3.

3. Résultats

Les résultats sont présentés en deux temps ici.

Dans un premier temps, l'étude préliminaire a pour but de valider l'éthogramme établi précédemment, ainsi que d'analyser les comportements des différents individus dans différents contextes.

Dans un second temps, l'analyse des manipulations cherche à évaluer les effets de la médétomidine et du butorphanol sur deux tigres et trois léopards, notamment en termes de tranquillisation, et de diminution du stress. Au vu du faible effectif et du peu de manipulations finalement réalisées, cette étude se veut plus de type descriptive et observationnelle.

A. Étude préliminaire

a. Analyse des éthogrammes

Avant les manipulations, des observations sur les différents grands félins de La Tanière – Zoo refuge ont été réalisées, et durant une centaine d'heures environ.

Ces observations avaient différents buts. Le premier était de valider l'éthogramme, c'est-à-dire le répertoire comportemental choisi.

Ensuite, ceci permettait de définir les proportions de comportements à différents moments de la journée, dans différents contextes, et selon l'individu. En effet, l'hypothèse est faite qu'un individu stressé initialement produira très probablement des signes de stress lors de la manipulation, mais qu'il devrait en produire moins que sans les molécules injectées. De même, un individu très peu stressé dans ses comportements habituels, ne produira très probablement que peu de réactions au stress.

Les résultats des analyses des éthogrammes montrent que les différents comportements retenus dans l'éthogramme défini sont bien représentés chez l'ensemble des individus étudiés (Figures 26 à 39). Ceci valide donc l'éthogramme initialement choisi pour la suite des manipulations.

Figure 26 : Proportion de comportements exprimés pour Firmin (Tigre)

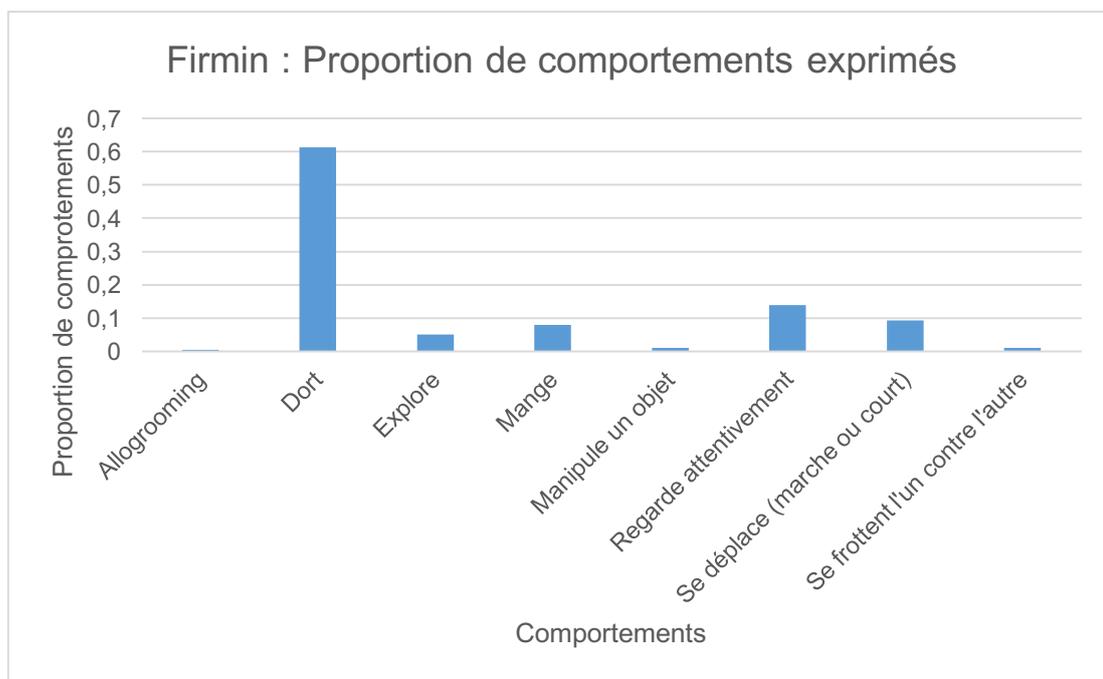


Figure 27 : Proportion de comportements exprimés pour Berzingue (Léopard)

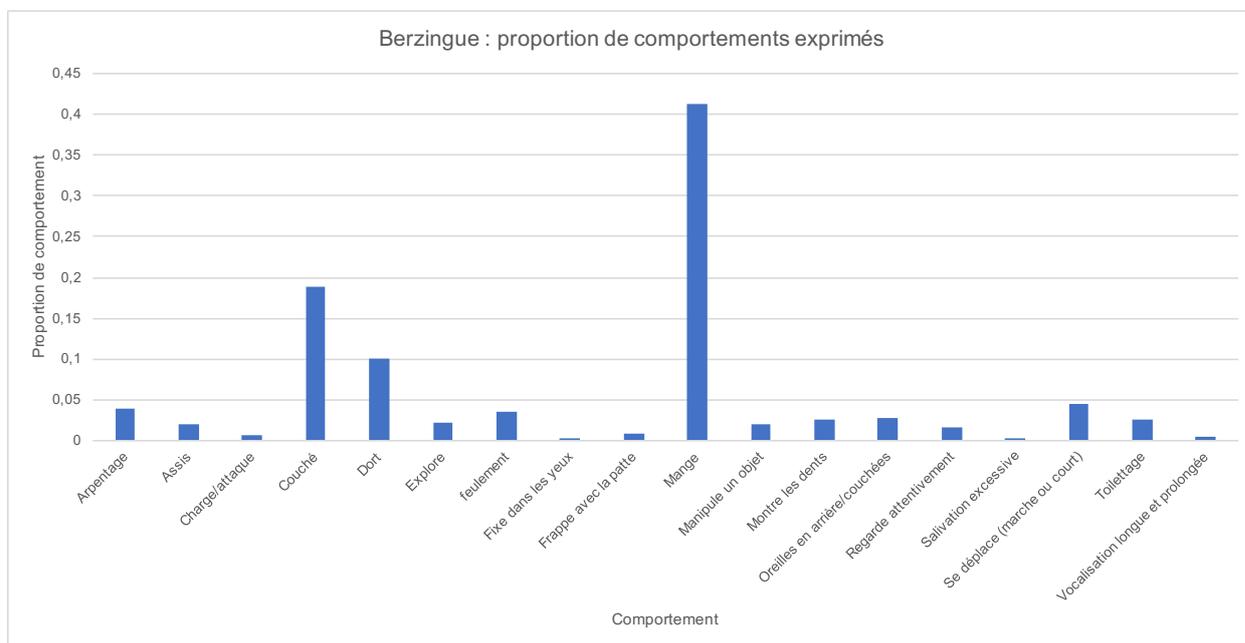


Figure 28 : Proportion de comportements exprimés pour Isabella (Tigre)

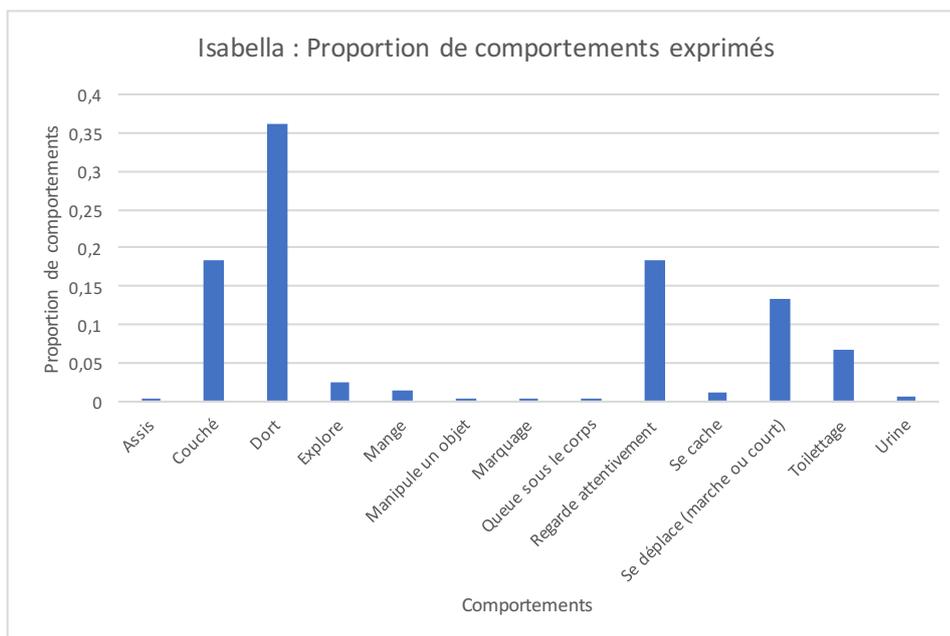


Figure 29 : Proportion de comportements exprimés pour Khéops (Tigre)

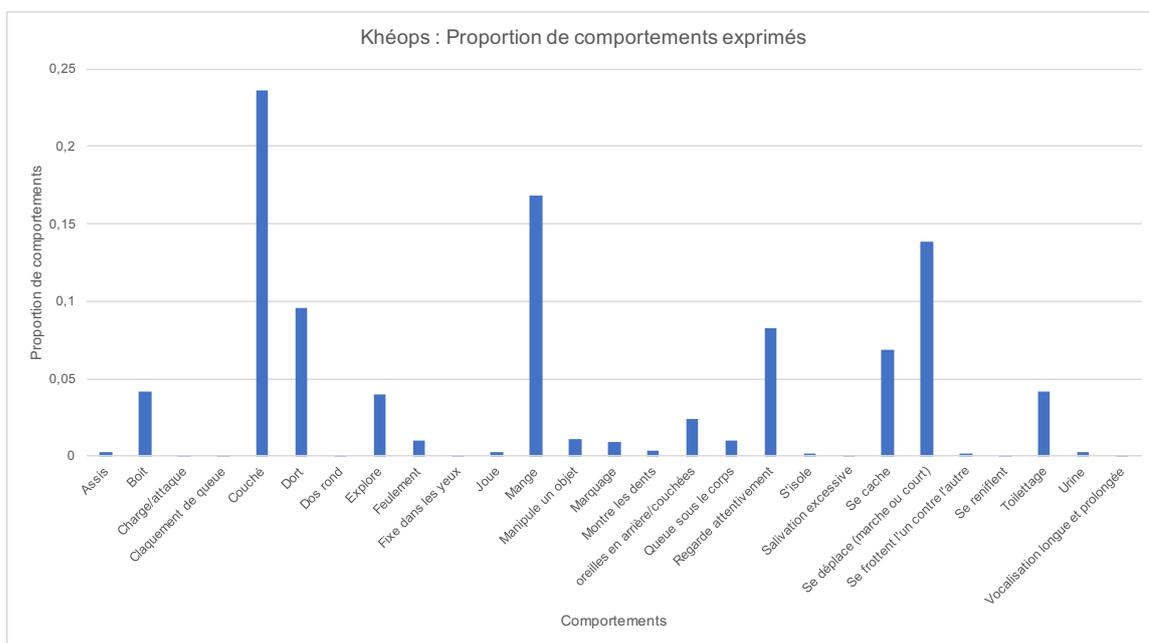


Figure 30 : Proportion de comportements exprimés pour Léo (Lion)

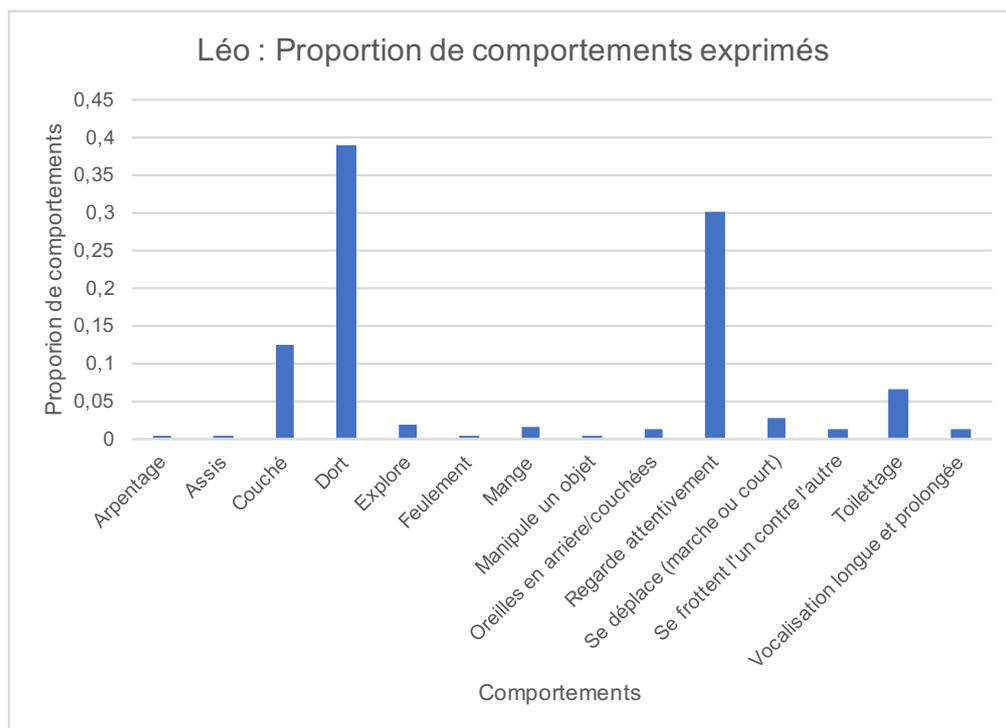


Figure 31 : Proportion de comportements exprimés pour Luna (Tigre)

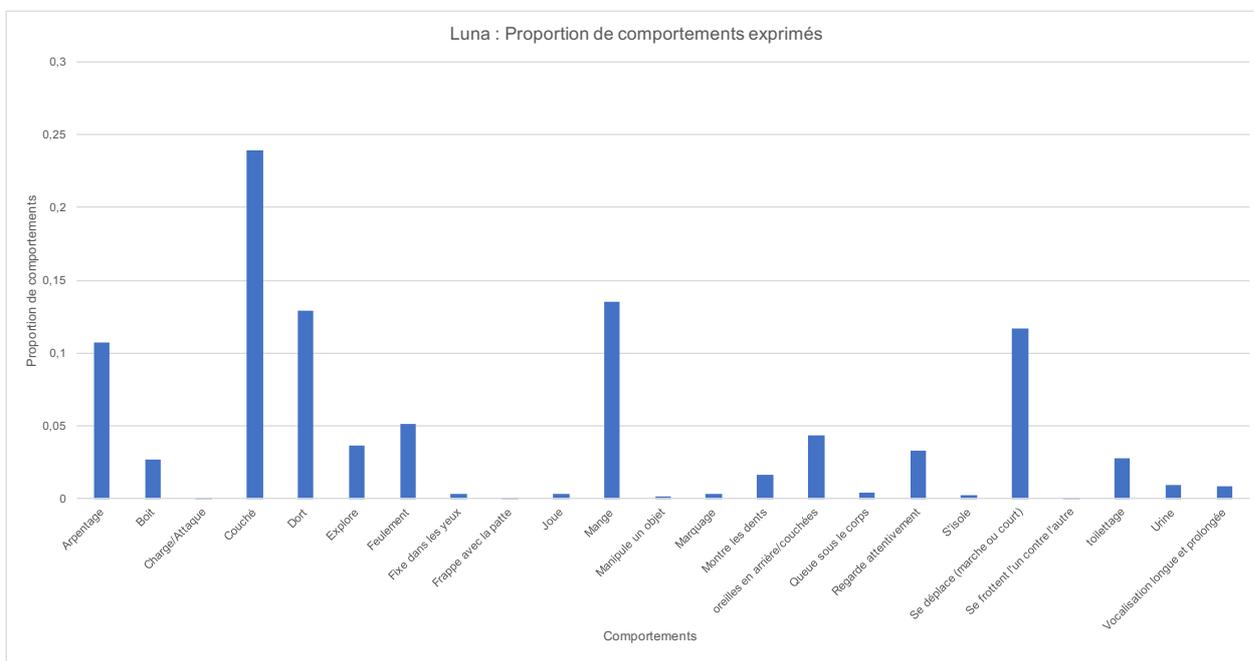


Figure 32 : Proportion de comportements exprimés pour Nale (Lion)

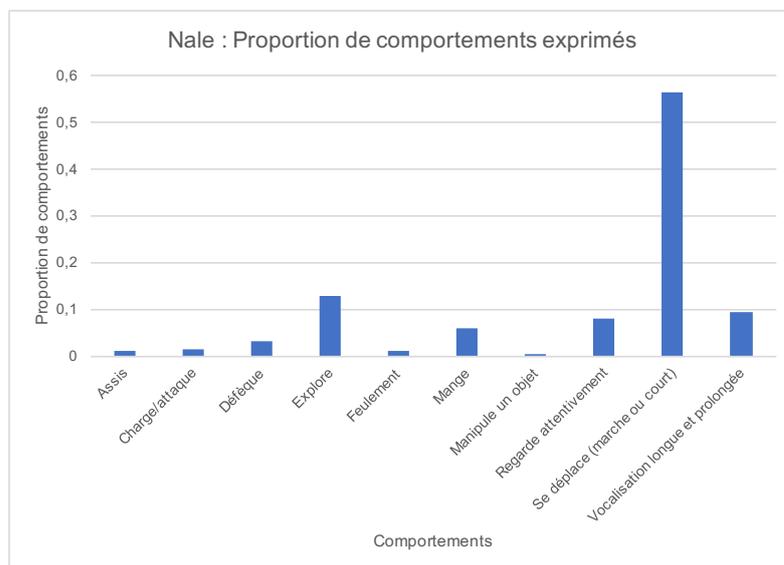


Figure 33 : Proportion de comportements exprimés pour Pam (Tigre)

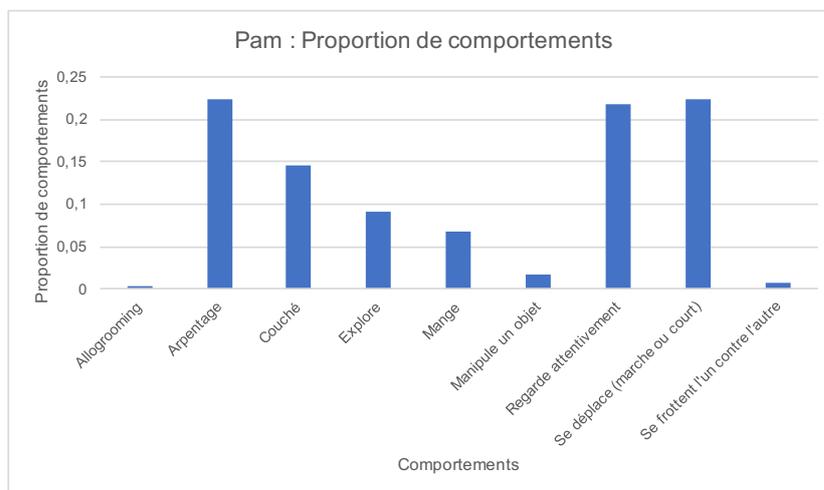


Figure 34 : Proportion de comportements exprimés pour Zampa (Lion)

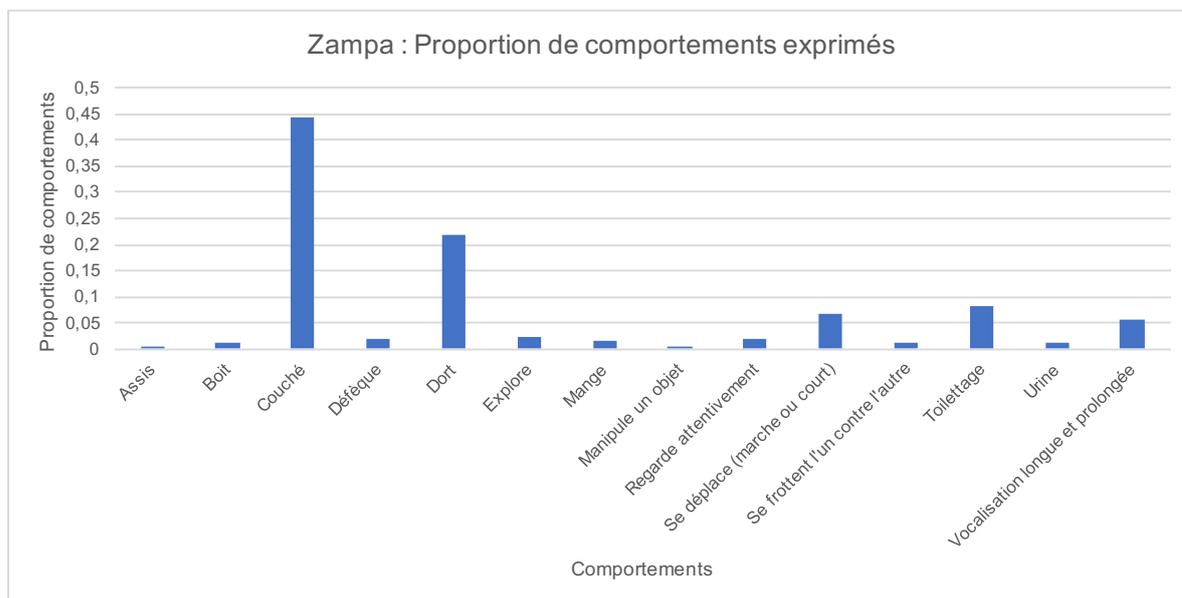


Figure 35 : Proportion de comportements exprimés pour Zuina (Lion)

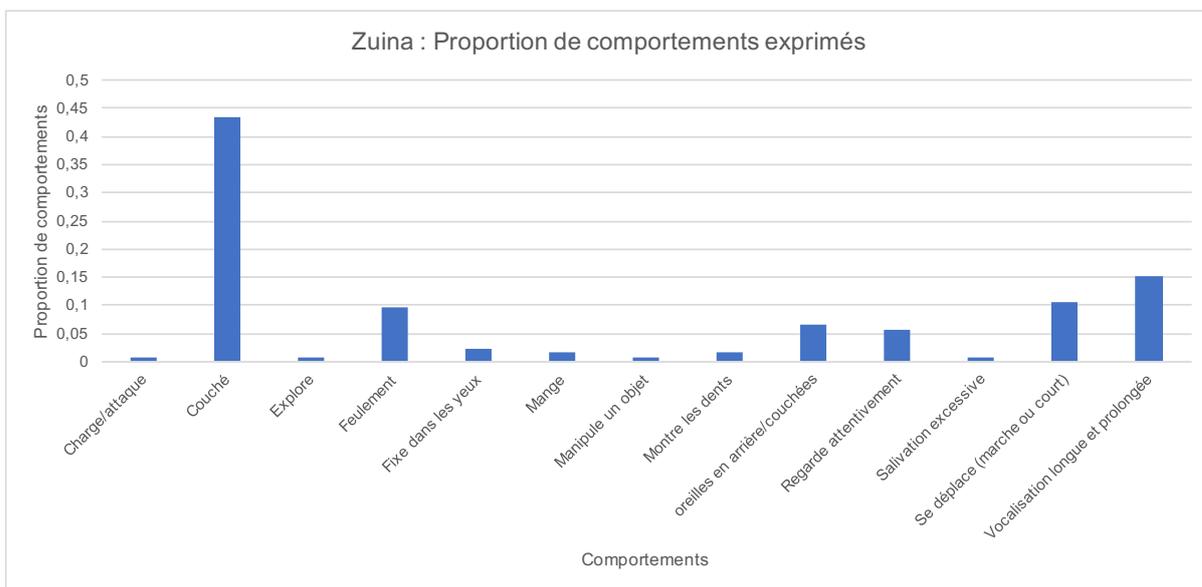


Figure 36 : Proportion de comportements exprimés pour Orion (Léopard)

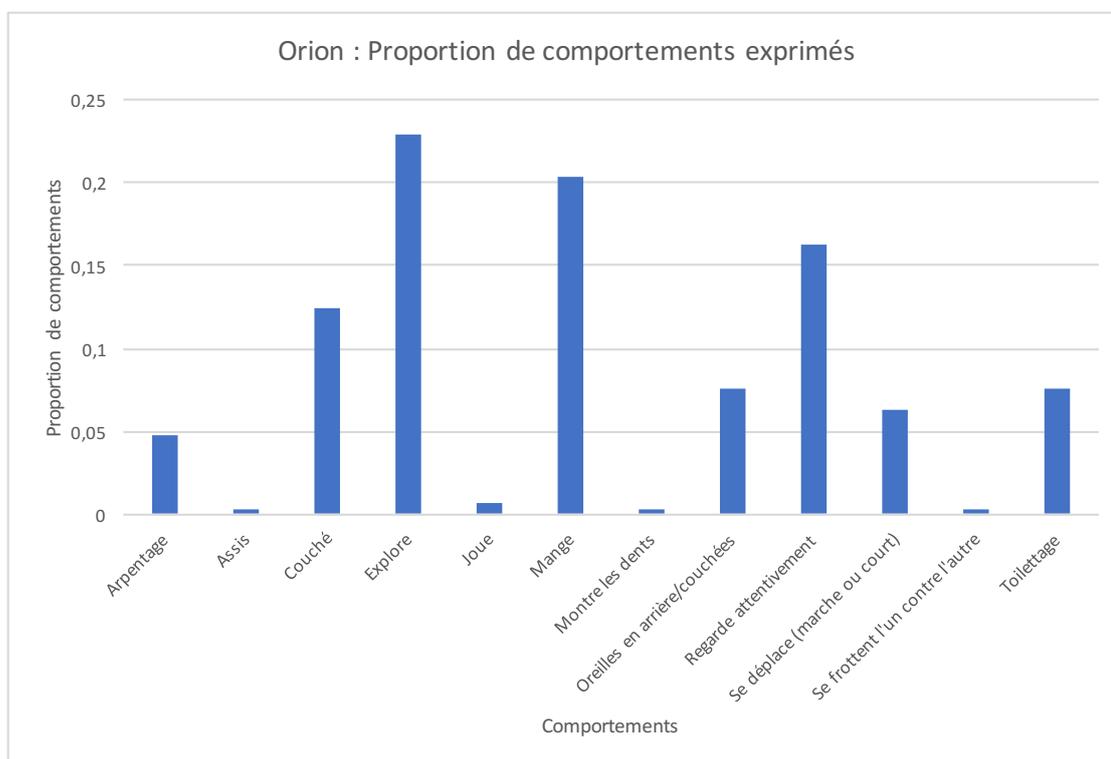


Figure 37 : Proportion de comportements exprimés pour Khiara (Léopard)

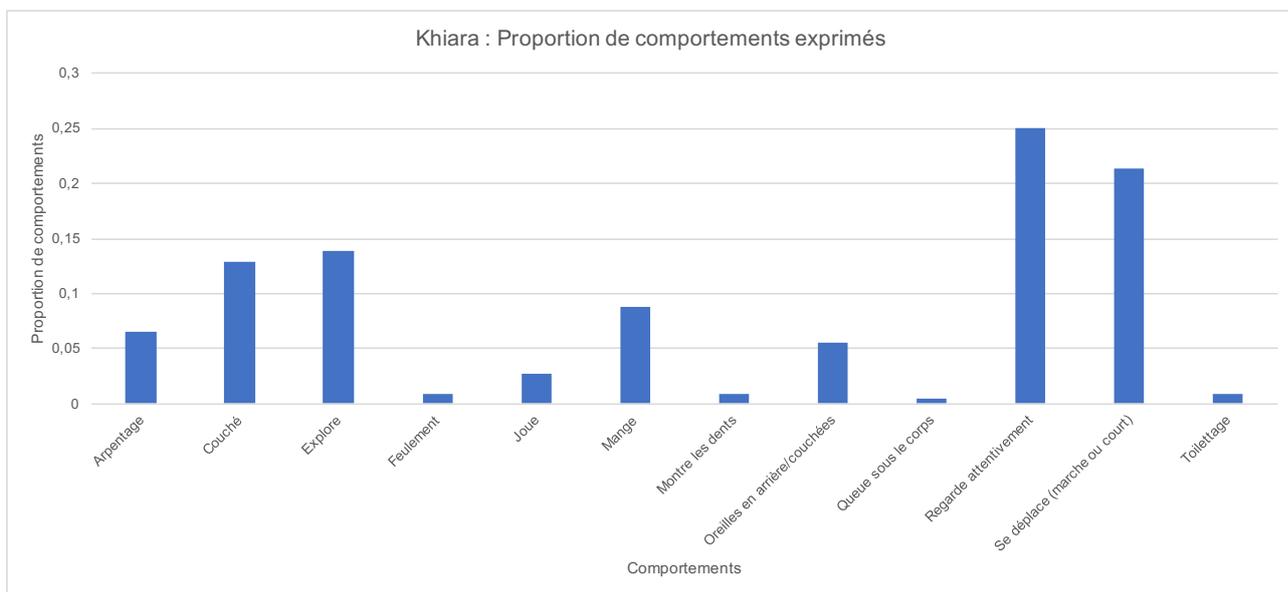


Figure 38 : Proportion de comportements exprimés pour Fidji (Léopard)

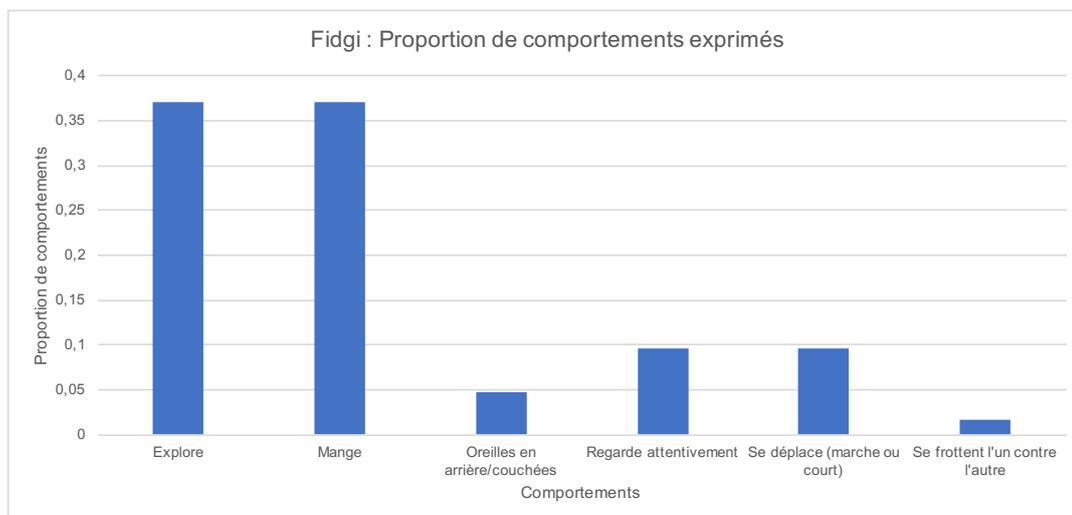
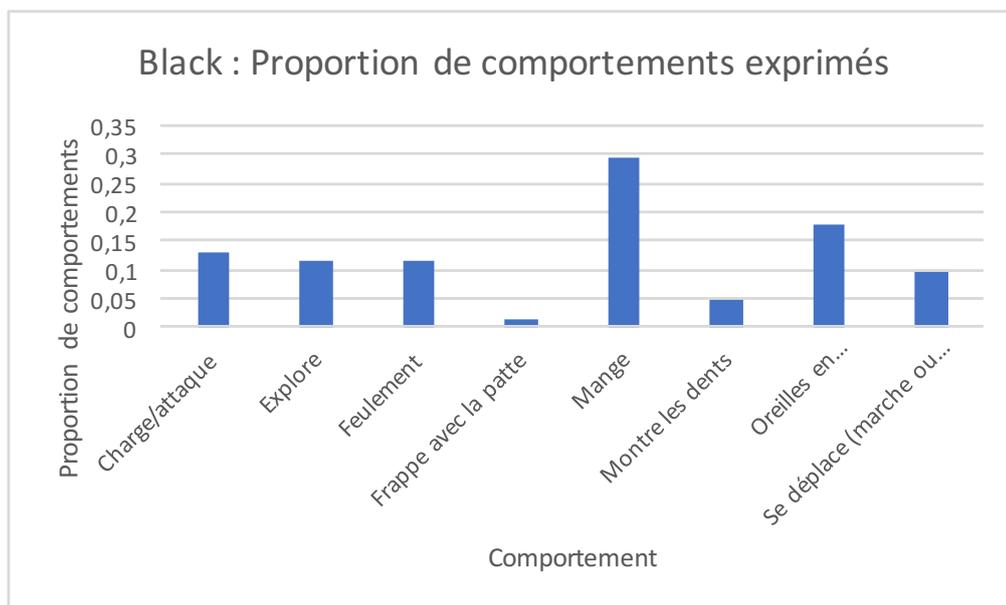


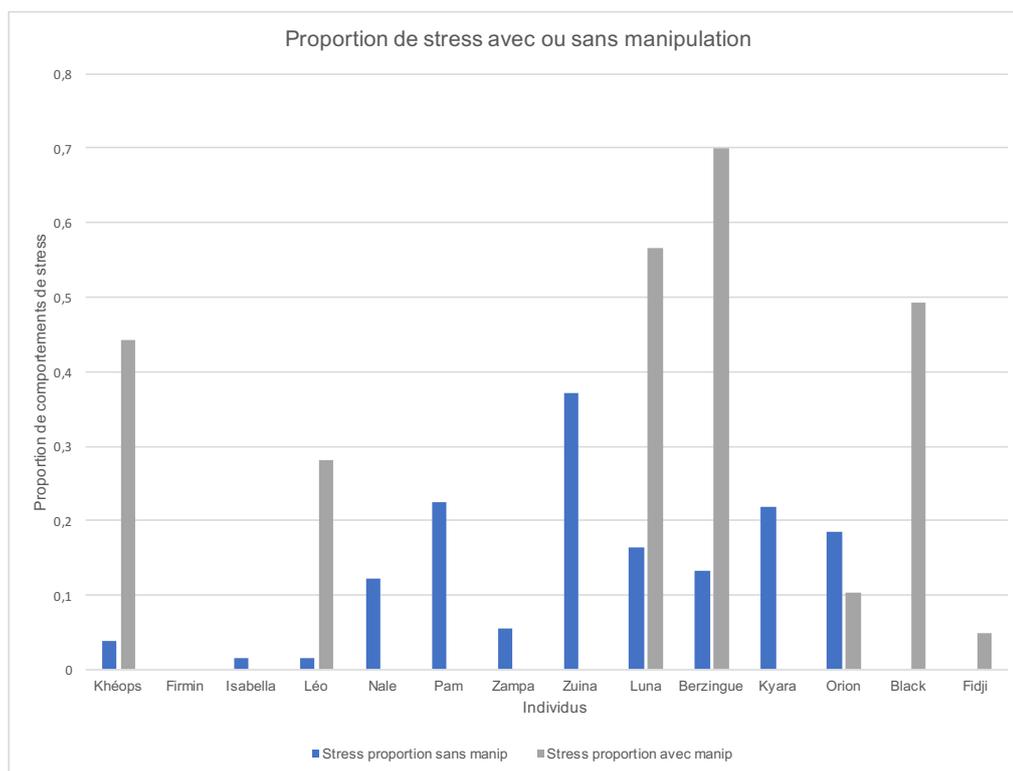
Figure 39 : Proportion de comportements exprimés pour Black (Léopard)



On observe également que les répertoires comportementaux sont très différents d'un individu à l'autre. Certains individus n'ont pas présenté certains comportements de stress notamment, comme le fait de se cacher, ou d'arpenter leur loge ou leur enclos (Zampa par exemple) (Figure 34).

Si on compare les réactions au stress sans manipulation, et lors de manipulations (hors manipulation avec administration de molécules par voie intra-nasale), on observe que, pour les quatre individus pour lesquels les données sont suffisantes pour comparer avec et sans manipulation, les réactions de stress sont plus importantes lors des manipulations (Figure 40).

Figure 40 : Proportion de stress avec ou sans manipulation, en fonction des différents individus



b. Tests de personnalité

Les tests de personnalité réalisés ont permis de mettre en évidence différents résultats. Pour rappel, les tests de personnalité mis en place dans cette étude sont constitués de trois questions : la première sur l'agressivité de l'animal envers un congénère, ensuite nommée « agressivité animal », la deuxième sur l'agressivité de l'animal envers un humain, autre que son soigneur, nommée « agressivité humain », et enfin une troisième sur le caractère global de l'individu. Les statistiques sur les tests de personnalité ont été réalisées avec un test comparatif de Turkey.

- *Agressivité envers un autre animal*

Les résultats sont les suivants :

Tableau 12 : Agressivité envers un autre animal selon l'individu et le soigneur

	Berzingu	Firmin	Isabella	Khéops	Léo	Luna	Nale	Pamela	Zampa	Zuina
Soigneur 1	4	2	5	1	2	5	3	3	1	4
Soigneur 2	5	4	5	3	2	5	4,5	3,5	3	2,5
Soigneur 3	5	2	5	1	2,5	4	4	4	3	3
Soigneur 4	4	4	4	1	3	5	3	4	3	5
Soigneur 5	4	4	5	1	1	5	3	4	1	5
Soigneur 6	4	1	4	1	1	4	1	1	1	1
Soigneur 7	3	1	4	1	1	3,5	1	1	2	1

Tableau 13 : Résultat de l'analyse statistique de l'agressivité envers un autre animal, selon l'individu

	Berzingu	Firmin	Isabella	Khéops	Léo	Luna	Nale	Pamela	Zampa	Zuina
Number of values	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Minimum	3	1	4	1	1	3,5	1	1	1	1
Maximum	5	4	5	3	3	5	4,5	4	3	5
Range	2	3	1	2	2	1,5	3,5	3	2	4
Mean	4,143	2,571	4,571	1,286	1,786	4,5	2,786	2,929	2	3,071
Std. Deviation	0,6901	1,397	0,5345	0,7559	0,8092	0,6455	1,35	1,367	1	1,694
Std. Error of Mean	0,2608	0,5281	0,202	0,2857	0,3058	0,244	0,5101	0,5167	0,378	0,6402

On observe que les notes d'agressivité envers un animal sont très différentes selon les individus, avec parfois de fortes variations pour un même individu, comme par exemple Firmin (écart-type = 1,397) ou Nale (écart-type = 1,35) (Tableaux 12 et 13 et figure 41).

Si on compare les individus les uns par rapport aux autres, la plupart des notes ne sont pas significatives. Cependant, on peut noter que Luna est considérée comme significativement plus agressive envers un autre animal que Khéops, avec $p = 0,0007$ (figure 41 et tableau 14).

Figure 41 : Agressivité envers un autre animal selon l'individu

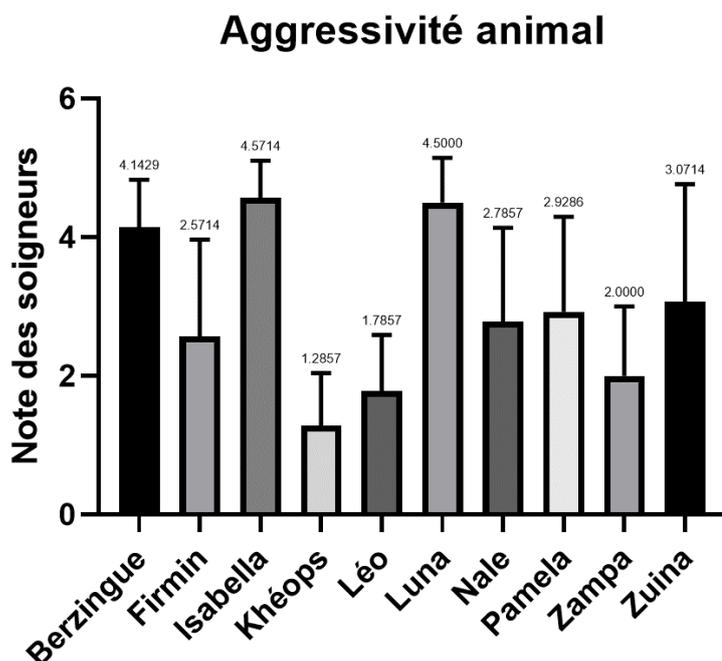


Tableau 14 : Comparaison de l'agressivité envers un autre animal entre deux individus

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	Summary	Adjusted P Value
Berzingue vs. Firmin	1,571	ns	0,1886
Berzingue vs. Isabella	-0,4286	ns	0,5685
Berzingue vs. Khéops	2,857	***	0,0006
Berzingue vs. Léo	2,357	**	0,0025
Berzingue vs. Luna	-0,3571	ns	0,9318
Berzingue vs. Nale	1,357	ns	0,0722
Berzingue vs. Pamela	1,214	ns	0,2506
Berzingue vs. Zampa	2,143	*	0,0111
Berzingue vs. Zuina	1,071	ns	0,7808
Firmin vs. Isabella	-2	ns	0,0809
Firmin vs. Khéops	1,286	ns	0,3304
Firmin vs. Léo	0,7857	ns	0,8062
Firmin vs. Luna	-1,929	*	0,0222
Firmin vs. Nale	-0,2143	ns	0,9998
Firmin vs. Pamela	-0,3571	ns	0,9652
Firmin vs. Zampa	0,5714	ns	0,9696
Firmin vs. Zuina	-0,5	ns	0,9508
Isabella vs. Khéops	3,286	***	0,0004

Isabella vs. Léo	2,786	**	0,0029
Isabella vs. Luna	0,07143	ns	>0,9999
Isabella vs. Nale	1,786	*	0,0429
Isabella vs. Pamela	1,643	ns	0,0963
Isabella vs. Zampa	2,571	*	0,0142
Isabella vs. Zuina	1,5	ns	0,3862
Khéops vs. Léo	-0,5	ns	0,9297
Khéops vs. Luna	-3,214	***	0,0007
Khéops vs. Nale	-1,5	ns	0,1412
Khéops vs. Pamela	-1,643	ns	0,2408
Khéops vs. Zampa	-0,7143	ns	0,6324
Khéops vs. Zuina	-1,786	ns	0,4389
Léo vs. Luna	-2,714	**	0,0018
Léo vs. Nale	-1	ns	0,3902
Léo vs. Pamela	-1,143	ns	0,2642
Léo vs. Zampa	-0,2143	ns	0,9949
Léo vs. Zuina	-1,286	ns	0,4804
Luna vs. Nale	1,714	ns	0,0717
Luna vs. Pamela	1,571	ns	0,082
Luna vs. Zampa	2,5	*	0,0207
Luna vs. Zuina	1,429	ns	0,2357
Nale vs. Pamela	-0,1429	ns	0,9997
Nale vs. Zampa	0,7857	ns	0,7182
Nale vs. Zuina	-0,2857	ns	0,9998
Pamela vs. Zampa	0,9286	ns	0,6825
Pamela vs. Zuina	-0,1429	ns	>0,9999
Zampa vs. Zuina	-1,071	ns	0,8643

- *Agressivité envers un humain autre que son soigneur*

Les résultats sont les suivants :

Tableau 15 : Agressivité envers un humain autre que son soigneur selon l'individu et le soigneur

	Berzingue	Firmin	Isabella	Khéops	Léo	Luna	Nale	Pamela	Zampa	Zuina
Soigneur 1	5	3	3	3	3	5	2	3	2	5
Soigneur 2	4,5	3	1	1	2	5	3,5	1	2,5	5
Soigneur 3	4	1	1	1	1	5	3	2	2	5
Soigneur 4	5	3	1	1	1	3	4	2	2	5
Soigneur 5	4	3	1	1	1	4	4	2	2	5

Soigneur 6	4	1	3	1	1	4	3	1	2	5
Soigneur 7	3	1	1	1	1	3,5	3	1	2	4

Tableau 16 : Résultat de l'analyse statistique de l'agressivité envers un humain autre que son soigneur, selon l'individu

	Berzingue	Firmin	Isabella	Khéops	Léo	Luna	Nale	Pamela	Zampa	Zuina
Number of values	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Minimum	3	1	1	1	1	3	2	1	2	4
Maximum	5	3	3	3	3	5	4	3	2,5	5
Range	2	2	2	2	2	2	2	2	0,5	1
Mean	4,21 4	2,14 3	1,57 1	1,28 6	1,42 9	4,21 4	3,21 4	1,71 4	2,071	4,85 7
Std. Deviation	0,69 86	1,06 9	0,97 59	0,75 59	0,78 68	0,80 92	0,69 86	0,75 59	0,189	0,37 8
Std. Error of Mean	0,26 41	0,40 41	0,36 89	0,28 57	0,29 74	0,30 58	0,26 41	0,28 57	0,071 43	0,14 29

On observe ici aussi que les notes d'agressivité envers un humain sont très différentes selon les individus, et les variations pour un même individu sont moins importantes que pour l'agressivité envers un autre animal. Certains individus ont un écart-type important, comme Firmin (écart-type = 1,069) ou Isabella (écart-type = 0,9759), et d'autres ont des notes beaucoup plus similaires : Zampa (écart-type = 0,189) ou Zuina (écart-type = 0,378) (figure 42 et tableaux 15 et 16).

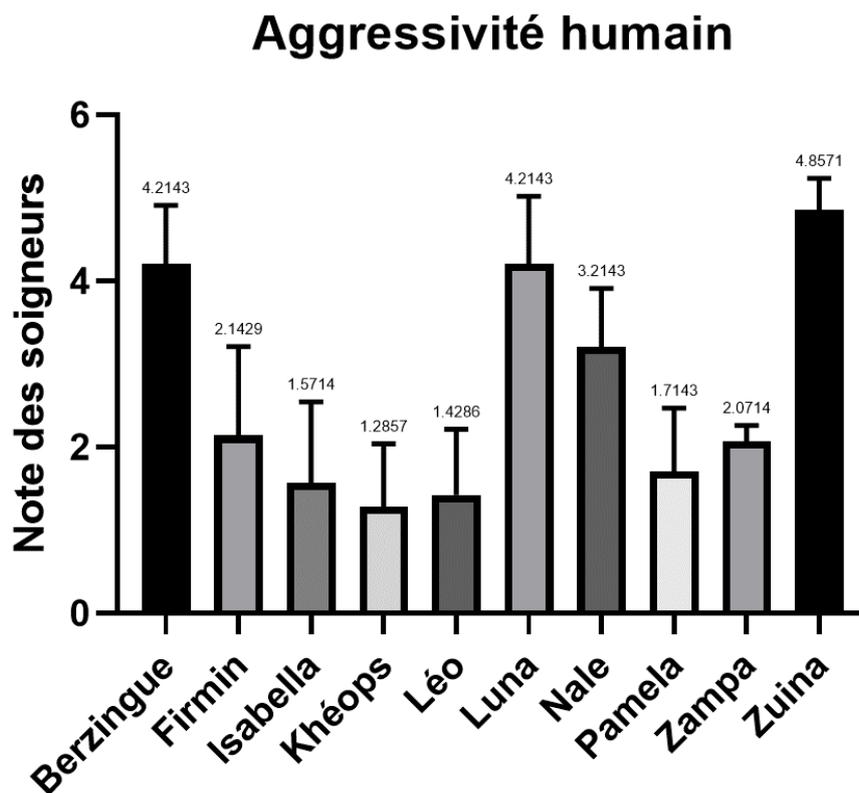
Si on compare les individus les uns par rapport aux autres, la plupart des notes ne sont pas significatives. Cependant, on peut noter que Luna est considérée comme significativement plus agressive envers un humain que Khéops ($p = 0,0014$), qu'Isabella ($p = 0,011$), que Léo ($p = 0,007$), que Pam ($p = 0,0069$), que Zampa ($p = 0,0042$) (figure 42 et tableau 17). De même, en suivant les mêmes tableaux, Berzingue est significativement plus agressif que Firmin ($p = 0,0045$), qu'Isabella ($p = 0,0076$), que Khéops ($p = 0,0007$), que Léo ($p = 0,0007$), que Pam ($p = 0,0008$), et que Zampa ($p = 0,0028$). De la même façon, Zuina est significativement plus agressive que Firmin ($p = 0,0043$), qu'Isabella ($p = 0,0015$), que Khéops ($p = 0,0003$), que Léo ($p = 0,0004$), que Pam ($p = 0,0003$), et que Zampa ($p < 0,0001$) (figure 42 et tableau 17).

Tableau 17 : Comparaison de l'agressivité envers un humain autre que son soigneur entre deux individus

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	Summary	Adjusted P Value
Berzingue vs. Firmin	2,071	**	0,0045
Berzingue vs. Isabella	2,643	**	0,0076
Berzingue vs. Khéops	2,929	***	0,0007
Berzingue vs. Léo	2,786	***	0,0007
Berzingue vs. Luna	0	ns	>0,9999
Berzingue vs. Nale	1	ns	0,3531

Berzingue vs. Pamela	2,5	***	0,0008
Berzingue vs. Zampa	2,143	**	0,0028
Berzingue vs. Zuina	-0,6429	ns	0,1374
Firmin vs. Isabella	0,5714	ns	0,9807
Firmin vs. Khéops	0,8571	ns	0,5685
Firmin vs. Léo	0,7143	ns	0,6324
Firmin vs. Luna	-2,071	ns	0,0732
Firmin vs. Nale	-1,071	ns	0,3744
Firmin vs. Pamela	0,4286	ns	0,9553
Firmin vs. Zampa	0,07143	ns	>0,9999
Firmin vs. Zuina	-2,714	**	0,0043
Isabella vs. Khéops	0,2857	ns	0,9807
Isabella vs. Léo	0,1429	ns	>0,9999
Isabella vs. Luna	-2,643	*	0,011
Isabella vs. Nale	-1,643	ns	0,3003
Isabella vs. Pamela	-0,1429	ns	>0,9999
Isabella vs. Zampa	-0,5	ns	0,9297
Isabella vs. Zuina	-3,286	**	0,0015
Khéops vs. Léo	-0,1429	ns	0,9807
Khéops vs. Luna	-2,929	**	0,0014
Khéops vs. Nale	-1,929	ns	0,1171
Khéops vs. Pamela	-0,4286	ns	0,5685
Khéops vs. Zampa	-0,7857	ns	0,3803
Khéops vs. Zuina	-3,571	***	0,0003
Léo vs. Luna	-2,786	***	0,0007
Léo vs. Nale	-1,786	ns	0,1485
Léo vs. Pamela	-0,2857	ns	0,9807
Léo vs. Zampa	-0,6429	ns	0,4993
Léo vs. Zuina	-3,429	***	0,0004
Luna vs. Nale	1	ns	0,6261
Luna vs. Pamela	2,5	**	0,0069
Luna vs. Zampa	2,143	**	0,0042
Luna vs. Zuina	-0,6429	ns	0,4993
Nale vs. Pamela	1,5	ns	0,1761
Nale vs. Zampa	1,143	ns	0,0612
Nale vs. Zuina	-1,643	*	0,0166
Pamela vs. Zampa	-0,3571	ns	0,9652
Pamela vs. Zuina	-3,143	***	0,0003
Zampa vs. Zuina	-2,786	****	<0,0001

Figure 42 : Agressivité envers un humain autre que son soigneur selon l'individu



- *Caractère global*

Les résultats sont les suivants :

Tableau 18 : Caractère global selon l'individu et le soigneur

	Berzingue	Firmin	Isabella	Khéops	Léo	Luna	Nale	Pamela	Zampa	Zuina
Soigneur 1	3	2	2	2	1	3,5	2	2	2	4
Soigneur 2	3	3	2	1	2	3	3	1	3	4
Soigneur 3	3	3	2	1	2	5	3	2	1	4
Soigneur 4	3	2	2	1	1	3	2	3	1	4
Soigneur 5	3	2	2	1	1	3	2	2	2	4
Soigneur 6	3	2	2	1	3	4	3	2	2	5
Soigneur 7	2	2	2	4	2	2	2	2	2	3

Tableau 19 : Résultat de l'analyse statistique du caractère global, selon l'individu

	Berzingue	Firmin	Isabella	Khéops	Léo	Luna	Nale	Pamela	Zampa	Zuina
Number of values	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

Minimum	2	2	2	1	1	2	2	1	1	3
Maximum	3	3	2	4	3	5	3	3	3	5
Range	1	1	0	3	2	3	1	2	2	2
Mean	2,85 7	2,28 6	2	1,57 1	1,71 4	3,35 7	2,42 9	2	1,85 7	4
Std. Deviation	0,37 8	0,48 8	0	1,13 4	0,75 59	0,94 49	0,53 45	0,57 74	0,69 01	0,57 74
Std. Error of Mean	0,14 29	0,18 44	0	0,42 86	0,28 57	0,35 71	0,20 2	0,21 82	0,26 08	0,21 82

On observe ici aussi que les notes de caractère, classées en très paisible (1), paisible (2), manipulable (3), agressif (4), très agressif (5), sont relativement homogènes selon les individus. De plus, les variations pour un même individu sont beaucoup moins importantes que pour les deux autres questions, mis à part pour Khéops (écart-type = 1,134) et pour Luna (écart-type = 0,9449 (figure 43 et tableaux 18 et 19).

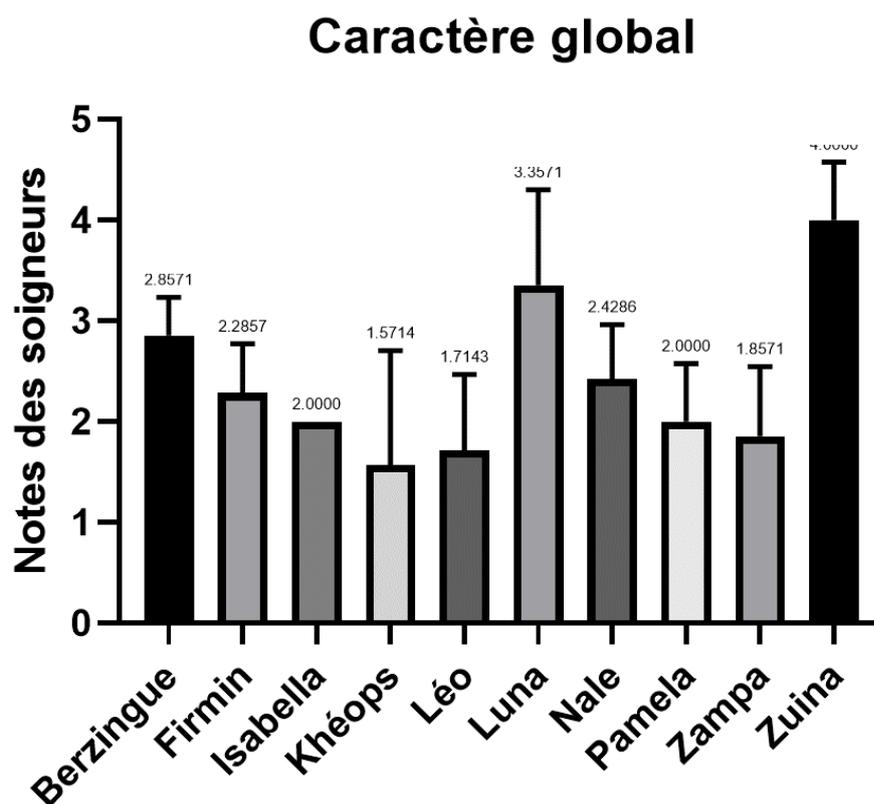
Si on compare les individus les uns par rapport aux autres, la plupart des notes ne sont pas significatives. Cependant, on peut noter que Zuina est considérée comme significativement plus agressive que Firmin ($p = 0,0142$), qu'Isabella ($p = 0,0015$), que Léo ($p = 0,0032$), que Nale ($p = 0,0037$), que Pam ($p = 0,0096$) et que Zampa ($p = 0,0111$) (figure 43 et tableau 20). De même, en suivant les mêmes tableaux, Berzingue est significativement plus agressif qu'Isabella ($p = 0,0142$) et que Zuina ($p = 0,0032$) (figure 43 et tableau 20).

Tableau 20 : Comparaison du caractère global entre deux individus

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	Summary	Adjusted P Value
Berzingue vs. Firmin	0,5714	ns	0,2948
Berzingue vs. Isabella	0,8571	*	0,0142
Berzingue vs. Khéops	1,286	ns	0,4993
Berzingue vs. Léo	1,143	ns	0,1714
Berzingue vs. Luna	-0,5	ns	0,7541
Berzingue vs. Nale	0,4286	ns	0,5685
Berzingue vs. Pamela	0,8571	ns	0,185
Berzingue vs. Zampa	1	ns	0,194
Berzingue vs. Zuina	-1,143	**	0,0032
Firmin vs. Isabella	0,2857	ns	0,8344
Firmin vs. Khéops	0,7143	ns	0,9007
Firmin vs. Léo	0,5714	ns	0,6639
Firmin vs. Luna	-1,071	ns	0,1676
Firmin vs. Nale	-0,1429	ns	0,9807
Firmin vs. Pamela	0,2857	ns	0,9955
Firmin vs. Zampa	0,4286	ns	0,8761
Firmin vs. Zuina	-1,714	*	0,0142
Isabella vs. Khéops	0,4286	ns	0,9807
Isabella vs. Léo	0,2857	ns	0,9807
Isabella vs. Luna	-1,357	ns	0,1094

Isabella vs. Nale	-0,4286	ns	0,5685
Isabella vs. Pamela	0	ns	>0,9999
Isabella vs. Zampa	0,1429	ns	0,9997
Isabella vs. Zuina	-2	**	0,0015
Khéops vs. Léo	-0,1429	ns	>0,9999
Khéops vs. Luna	-1,786	ns	0,3948
Khéops vs. Nale	-0,8571	ns	0,8344
Khéops vs. Pamela	-0,4286	ns	0,9905
Khéops vs. Zampa	-0,2857	ns	0,9994
Khéops vs. Zuina	-2,429	ns	0,0921
Léo vs. Luna	-1,643	ns	0,0716
Léo vs. Nale	-0,7143	ns	0,1016
Léo vs. Pamela	-0,2857	ns	0,9985
Léo vs. Zampa	-0,1429	ns	>0,9999
Léo vs. Zuina	-2,286	**	0,0032
Luna vs. Nale	0,9286	ns	0,1721
Luna vs. Pamela	1,357	ns	0,1935
Luna vs. Zampa	1,5	ns	0,2837
Luna vs. Zuina	-0,6429	ns	0,4993
Nale vs. Pamela	0,4286	ns	0,9553
Nale vs. Zampa	0,5714	ns	0,6639
Nale vs. Zuina	-1,571	**	0,0037
Pamela vs. Zampa	0,1429	ns	>0,9999
Pamela vs. Zuina	-2	**	0,0096
Zampa vs. Zuina	-2,143	*	0,0111

Figure 43 : Caractère global des différents individus selon les soigneurs



Ainsi on voit que le caractère global de l'individu, sauf pour Luna et Zuina, est de deux en moyenne, soit « paisible », ce qui permet d'éliminer un potentiel biais lors de l'interprétation des résultats des manipulations.

B. Résultats des manipulations :

a. Khiara – Médétomidine 10 µg/kg – 13/10/2021

La première manipulation a été réalisée avec Khiara, un léopard femelle, dans le cas d'une mise en caisse suivie par une injection sous-cutanée d'aglépristone, l'injection intra-nasale étant réalisée après la mise en caisse.

L'instillation intra-nasale a été réalisée par l'observatrice, avec de la médétomidine à la dose de 10 µg/kg, en aveugle. Le produit est injecté au moyen du dispositif Pneumodog dans ce cas.

Au niveau du caractère de l'individu, Khiara est considérée comme ayant une note de 3 concernant l'agressivité envers un autre individu, l'agressivité envers une personne autre que son soigneur, et avec un caractère global manipulable, et ce habituellement et le jour de la manipulation.

Au moment de la manipulation, l'environnement était considéré comme bruyant, avec trois personnes présentes, sans présence du public mais présence d'autres animaux. De plus, la présence de musique et d'un soigneur qu'elle n'aime pas est rapportée.

La réaction à l'injection est considérée comme nulle (avec une note de 1), et la facilité d'administration est considérée comme avec quelques difficultés (avec une note de 2). Cependant seulement un quart du volume a pu être administré, et Khiara a donc reçu 2,5 µg/kg de médétomidine.

Les réactions décrites sont :

- Un individu produisant des sons de type miaulement avant l'entrée en caisse, mais qui reste réactif au training, un stress léger mais présent.
- La mise en caisse a été réalisée sans difficulté ni stress.
- Cependant, en cage, elle semble très stressée, avec des comportements de type feulement, oreilles en arrière voire couchées, et un arpentage important.
- Son attention en training est plus limitée, et elle montre une grande agressivité, surtout avec le soigneur qu'elle n'aime pas.

À propos des observations pertinentes réalisées :

- T+5 minutes : Khiara présente un regard « un peu hagard », avec les oreilles en avant. Elle semble un peu perdue en l'absence de stimuli extérieurs, mais dès que le soigneur non apprécié s'approche, elle redevient très agressive
- T+7min : Défécation dans la cage et attaque de la cible en target avec les pattes
- T+8min : Khiara présente des signes de nausée, avec un léchage des babines avec la langue
- T+30min : Khiara est allongée en loge, elle reste en place, ne présente pas d'agression, et présente une attitude calme.
- T+45 min : Khiara est toujours dans la même position, et une des soigneuses la décrit comme « plus calme » qu'habituellement.

Les résultats montrent que le stress a été important, entre 2 et 3, pendant la manipulation, puis nul après 30 minutes, lorsque les manipulations étaient terminées (figure 44). La sédation a été nulle pendant toute la manipulation, mis à part à T+5 min et T + 10 min où la sédation était évaluée à 1,

c'est-à-dire légère mais présente, avec le score de Volpato modifié (figure 45). Cette sédation a été évaluée à 2 à T + 5 min, T + 30 min et T + 45 min selon le score de Naples (figure 46). L'ensemble des données recueillies peuvent être visualisées sur la figure 47.

Figure 44 : Évolution du stress évalué par le score de Volpato au cours de la manipulation avec Khiara – 10 µg/kg de médétomidine

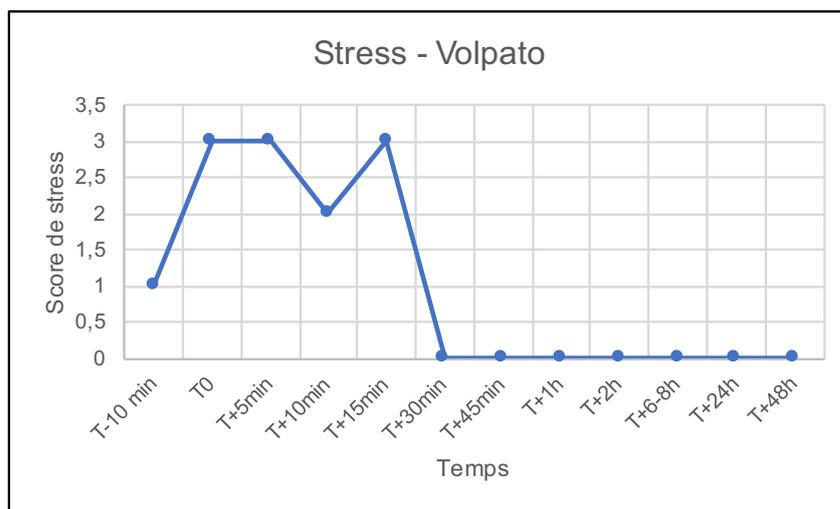


Figure 45 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Volpato modifié au cours de la manipulation avec Khiara – 10 µg/kg de médétomidine

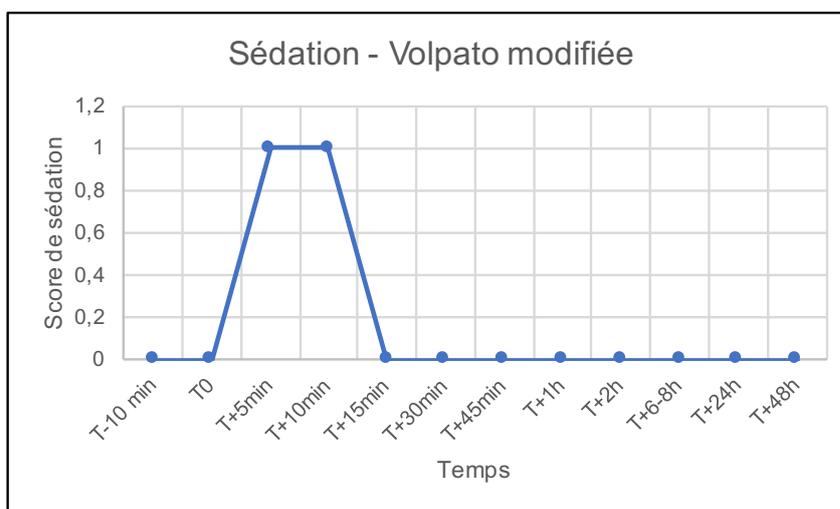


Figure 46 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Naples au cours de la manipulation avec Khiara – 10 µg/kg de médétomidine

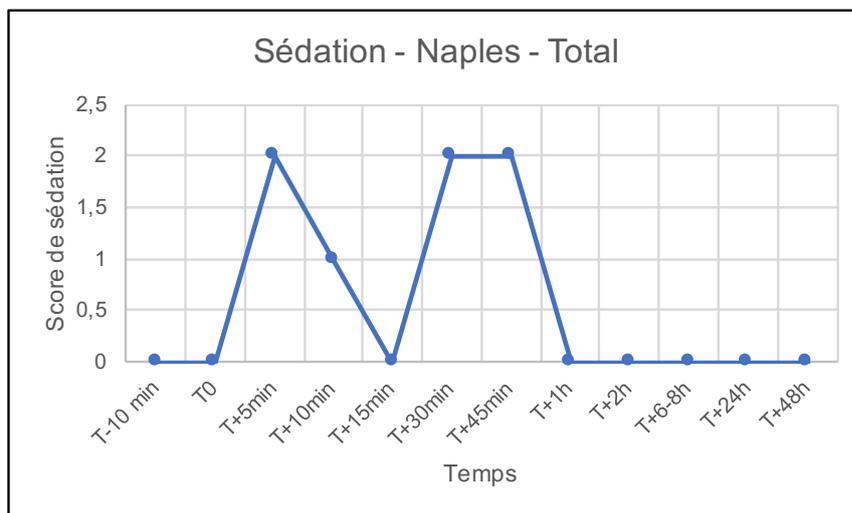


Figure 47 : Données recueillies lors de la manipulation avec Khiara – 10 µg/kg de médétomidine

Temps	Non concerné	T-10 min	T0	T+5min	T+10min	T+15min	T+30min	T+45min	T+1h	T+2h	T+6-8h	T+24h	T+48h
Nom de l'animal	Khiara												
Espèce	Léopard												
Poids estimé	26,8												
Poids réel	26,8												
Date	13/10/2021												
Observateur	Mélissa Pace												
Numéro intervention	1												
Type intervention	Mise en caisse et injection												
Dispositif injection	Dispositif Pneumodog												
Protocole	Médétomidine 10 micro/kg												
Caractère habituel agressivité intra spécifique	3												
Caractère habituel agressivité inter spécifique	3												
Caractère habituel global	3												
Caractère manip agressivité intra spécifique	3												
Caractère manip agressivité inter spécifique	3												
Caractère manip global	3												
Environnement	3												
Environnement nombre personnes présentes	3												
Environnement public	Non												
Environnement autres animaux	Oui												
Environnement autres facteurs	Musique et Soigneur qu'elle n'aime pas												
Stress - Volpato	1	1	3	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0
Injection heure	14h13												
Injection réaction	1												
Injection facilité administration	2												
Injection proportion injectée	0,25												
Dose reçue	2,5 µg/kg												
FR	NR												
Sédation - Volpato modifiée		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Posture		0	0	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Neurologique		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Stimulation à distance		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Stimulation tactile		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Total		0	0	2	1	0	2	2	0	0	0	0	0

b. Fidji – Butorphanol 0,1 mg/kg – 13/10/2021

La deuxième manipulation a été réalisée avec Fidji, un léopard femelle, dans le cas d'une mise en caisse suivie par une injection sous-cutanée d'aglépristone, l'injection intra-nasale étant réalisée après la mise en caisse.

L'instillation intra-nasale a été réalisée par l'observatrice, avec du butorphanol à la dose de 0,1 mg/kg, en aveugle. Le produit est injecté au moyen du dispositif Pneumodog dans ce cas.

Au niveau du caractère de l'individu, Fidji est considérée comme ayant une note de 3 concernant l'agressivité envers un autre individu, l'agressivité envers une personne autre que son soigneur, et avec un caractère global manipulable, et ce habituellement et le jour de la manipulation.

Au moment de la manipulation, l'environnement était considéré comme bruyant, avec trois personnes présentes, sans présence du public mais présence d'autres animaux. De plus, la musique avait été arrêtée.

La réaction à l'instillation est considérée comme faible (avec une note de 2), et la facilité d'administration est considérée comme avec de grandes difficultés (avec une note de 3). Cependant seulement un quart du volume a pu être administré, et Fidji a donc reçu 0,025 mg/kg de butorphanol. En effet, une grande partie du produit semble avoir fui entre la seringue et le dispositif Pneumodog.

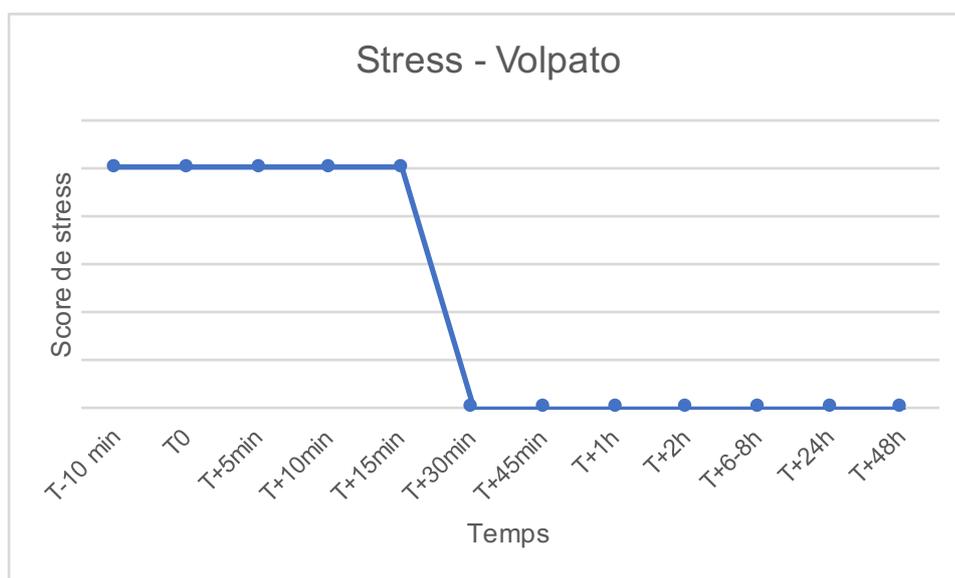
Les réactions décrites sont :

- Un individu produisant des sons de type miaulement avant l'entrée en caisse, mais qui reste réactif au training, un stress léger mais présent.
- La mise en caisse a été réalisée sans difficulté ni stress.
- Aucun signe de sédation n'est rapporté par les vétérinaires et soigneurs présents.

À propos des observations pertinentes réalisées :

- T+1 minute : Fidji est réceptive au training en nourriture, elle réalise le « down » et reste en position, mais feule et arpenté beaucoup dans la cage afin de sortir.
- T+3min et T+5min : Fidji gratte pour réclamer de la nourriture et présente un stress faible mais apparent.
- T+10 min : la sortie de la caisse est réalisée.
- T+13 min : injection sous-cutanée d'aglépristone est réalisée mais elle ne montre pas de réaction pour le training. Défécation dans la cage et attaque de la cible en target avec les pattes

Figure 48 : Évolution du stress évaluée par le score de Volpato au cours de la manipulation avec Fidji – 0,1 mg/kg de butorphanol



Les scores de sédation de Volpato modifié, comme de Naples sont nuls pendant toute la durée de la manipulation. Aucune sédation n'a donc été observée, que ce soit par rapport à l'évaluation éthologique ou aux scores de sédation.

Le stress, selon l'échelle de Volpato, est équivalent à 1 pendant tout la durée du training et de l'injection, mais redevient nul ensuite, à la fin du training (figure 48). Les données recueillies sont visualisables sur la figure 49.

Figure 49 : Données recueillies lors de la manipulation avec Fidji – 0,1 mg/kg de butorphanol

Temps	Non concerné	T-10 min	T0	T+5min	T+10min	T+15min	T+30min	T+45min	T+1h	T+2h	T+6-8h	T+24h	T+48h
Nom de l'animal	Fidji												
Espèce	Léopard												
Poids estimé	28,2												
Poids réel	28,2												
Date	13/10/2021												
Observateur	Mélissa Pace												
Numéro intervention	1												
Type intervention	Mise en caisse et injection												
Dispositif injection	Dispositif pneumodog												
Protocole	Butorphanol 0,1 mg/kg												
Caractère habituel agressivité intra spécifique	3												
Caractère habituel agressivité inter spécifique	3												
Caractère habituel global	3												
Caractère manip agressivité intra spécifique	3												
Caractère manip agressivité inter spécifique	3												
Caractère manip global	3												
Environnement	2												
Environnement nombre personnes présentes	3 personnes												
Environnement public	Non												
Environnement autres animaux	Oui												
Environnement autres facteurs	Pas de musique												
Stress - Volpato		1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Injection heure	14h34												
Injection réaction	2												
Injection facilité administration	3												
Injection proportion injectée	0,25												
Dose reçue	0,025 mg/kg												
FR	NR												
Sédation - Volpato modifiée		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Posture		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Neurologique		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Stimulation à distance		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Stimulation tactile		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Total		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

c. Orion – Témoin eau – 24/08/2022

Une manipulation témoin avec de l'eau a été réalisée avec Orion, un léopard mâle castré, dans le cas d'une mise en caisse suivie par un training avec resserrage des parois de la cage, prise de sang et pesée, l'injection intra-nasale étant réalisée juste après la mise en caisse, et un délai de 5 minutes étant observé entre l'injection et le début du véritable medical training.

L'instillation intra-nasale a été réalisée par l'observatrice, avec 3 mL d'eau, en aveugle. Le produit est administré au moyen d'une seringue, conformément au protocole dans ce cas.

Au niveau du caractère de l'individu, Orion est considéré comme ayant une note de 3 concernant l'agressivité envers un autre individu, l'agressivité envers une personne autre que son soigneur, et avec un caractère global manipulable, et ce habituellement et le jour de la manipulation.

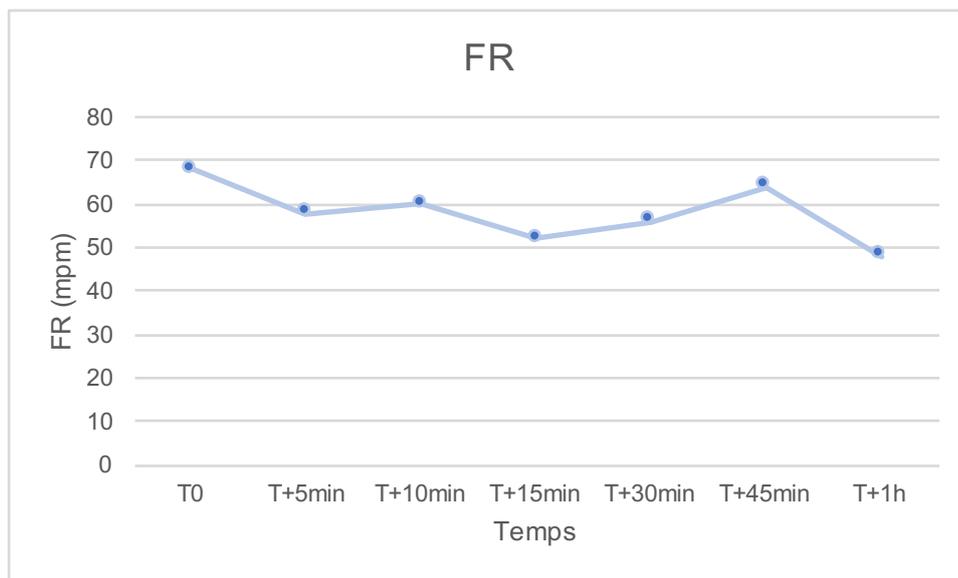
Au moment de la manipulation, l'environnement était considéré comme calme, avec sept personnes présentes, sans présence du public mais présence d'autres animaux. De plus, de la musique était présente en fond à faible volume.

La réaction à l'injection est considérée comme faible (avec une note de 1), et la facilité d'administration est considérée comme avec quelques difficultés (avec une note de 2). Tout le produit a pu être injecté à Orion.

La principale réaction d'Orion est qu'il présente une phase d'éternement à T+12 minutes.

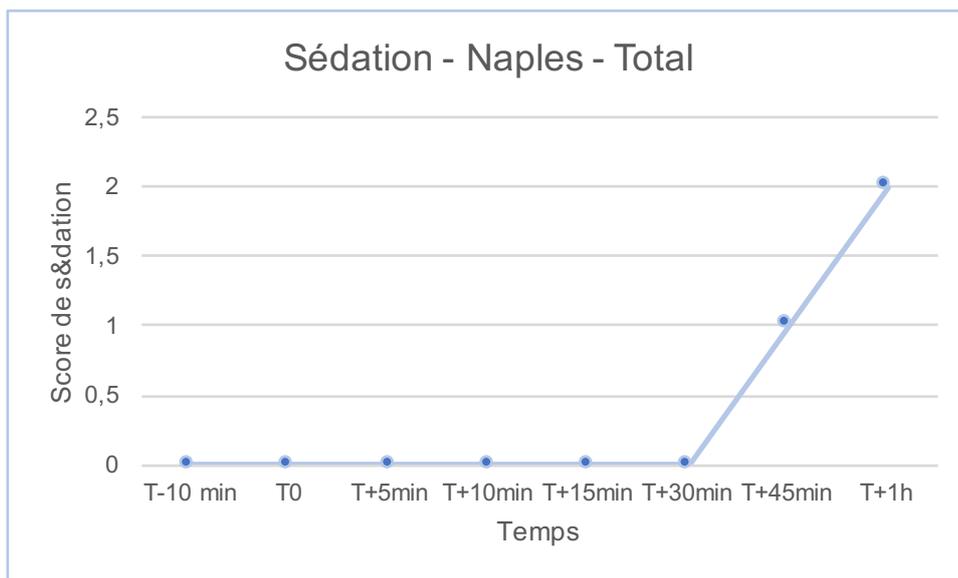
La fréquence respiratoire a été évaluée tout au long de la manipulation, les résultats sont présentés dans la figure 50. Dix minutes avant le début de la manipulation, Orion était en polypnée, puis sa fréquence respiratoire était stable entre 48 et 68.

Figure 50 : Évolution de la fréquence respiratoire (FR) au cours de la manipulation avec Orion – eau



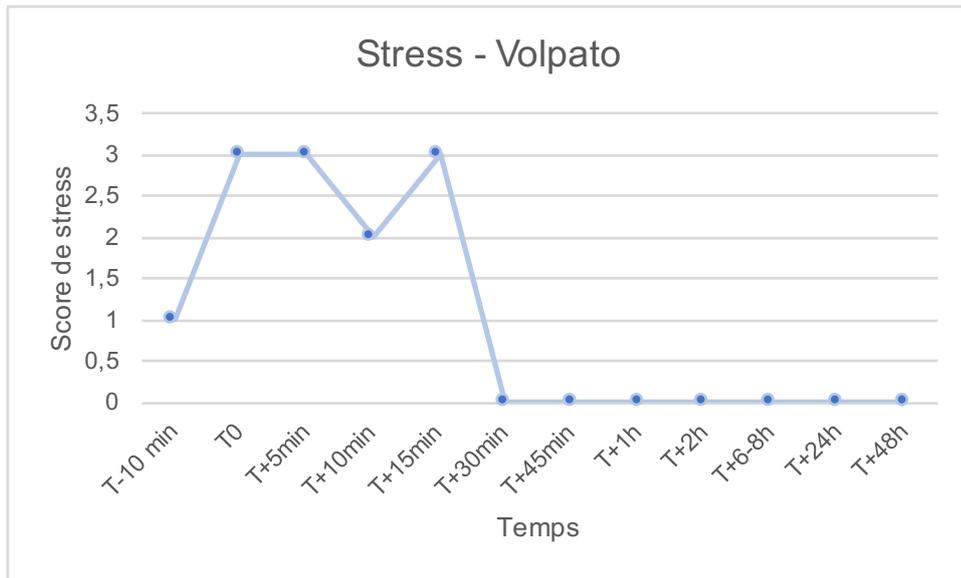
La sédation évaluée par le score de Volpato modifié a été nulle tout au long de la manipulation. Celle évaluée par le score de Naples a été nulle pendant la majeure partie de manipulation, sauf à T+45 min et T+1h, car Orion était en décubitus à ce moment-là (figure 51).

Figure 51 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Naples au cours de la manipulation avec Orion – eau



Le stress a été d'abord évalué par le score de Volpato. Les résultats sont présentés dans la figure 52, où on voit qu'Orion a présenté un stress compris entre 1 et 3 pendant la manipulation, puis nulle à partir de T+30 min, c'est-à-dire la fin du training.

Figure 52 : Évolution du stress évalué par le score de Volpato au cours de la manipulation avec Orion – eau

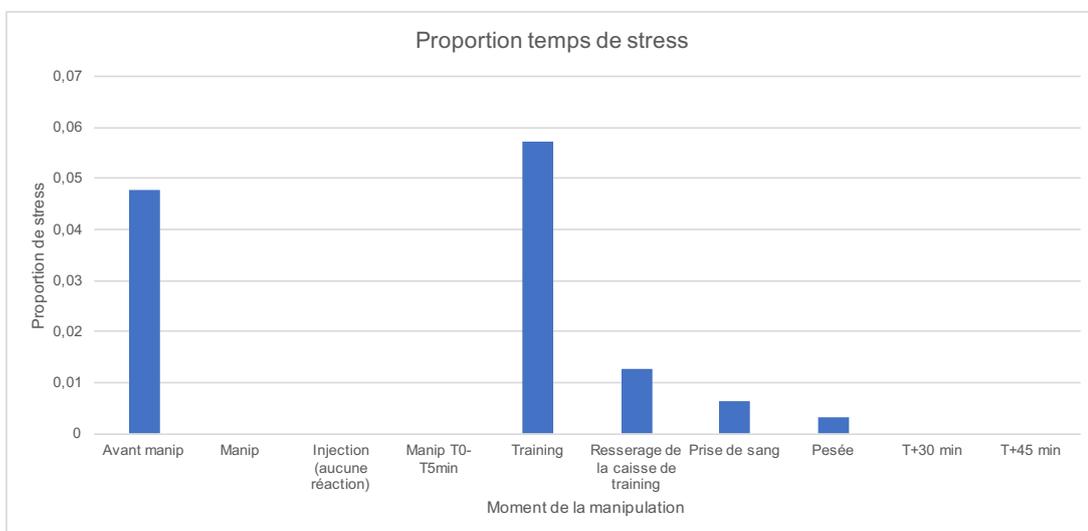


Le stress est aussi évalué par les éthogrammes. La proportion de comportements de stress lors des différentes phases de la manipulation sont présentés dans la figure 53.

On observe que pendant la manipulation, qui correspond au moment avant l'injection où le manipulateur essaye d'administrer le produit dans la narine du félin, l'injection même, et le temps d'attente avant de réaliser les autres procédures, aucun signe de stress n'a été observé.

Les indications « resserrage de la caisse de training », « prise de sang » et « pesée », correspondent à des moments spécifiques du training, et la barre d'histogramme nommée « training » correspond aux moments non spécifiques du training. On peut ainsi voir que, même si le stress est faible, il est concentré au moment du training au sens global (8 %), et pendant les 10 minutes avant le début de la manipulation (5 %).

Figure 53 : Proportion de temps de stress au cours de la manipulation avec Orion – eau



On peut aussi voir que les évaluations du stress par le score de Volpato et par les observations comportementales semblent bien corrélées : un stress est observé avant la manipulation dans les deux cas, et le stress augmente pendant la manipulation.

Les données recueillies sont visualisables sur la figure 54.

Figure 54 : Données recueillies lors de la manipulation avec Orion – eau

Temps	Non concerné	T-10 min	T0	T+5min	T+10min	T+15min	T+30min	T+45min	T+1h	T+2h	T+6-8h	T+24h	T+48h
Nom de l'animal	Orion												
Espèce	Léopard												
Poids estimé	38,4												
Poids réel	45												
Date	24/08/2022												
Observateur	Juliette Debar												
Numéro intervention	1												
Type intervention	Mise en caisse, prise de sang et pesée												
Dispositif injection	Seringue												
Protocole	Eau												
Caractère habituel agressivité intra spécifique	3												
Caractère habituel agressivité inter spécifique	3												
Caractère habituel global	3												
Caractère manip agressivité intra spécifique	3												
Caractère manip agressivité inter spécifique	3												
Caractère manip global	3												
Environnement	2												
Environnement nombre personnes présentes	7												
Environnement public	Non												
Environnement autres animaux	Oui												
Environnement autres facteurs	Musique en fond												
Stress - Volpato		1	3	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0
Injection heure	17h40												
Injection réaction	1												
Injection facilité administration	1												
Injection proportion injectée	1												
Dose reçue	0												
FR	PP		68	58	60	52	56	64	48				
Sédation - Volpato modifiée		0	0	0	0	0	0	0	0				
Sédation - Naples - Posture		0	0	0	0	0	0	1	2				
Sédation - Naples - Neurologique		0	0	0	0	0	0	0	0				
Sédation - Naples - Stimulation à distance		0	0	0	0	0	0	0	0				
Sédation - Naples - Stimulation tactile		0	0	0	0	0	0	0	0				
Sédation - Naples - Total		0	0	0	0	0	0	1	2				
Commentaires	Aucune réaction à l'injection, éternue à T+12 min Se lèche beaucoup le nez puis beaucoup de toilettage (nausée ? Stress ? Comportement normal d'exploration ?)												

d. Khiara – Médétomidine 5 µg/kg – 24/08/2022

Une autre manipulation a pu être réalisée avec Khiara, un léopard femelle, dans le cas d'une mise en caisse suivie par un training avec resserrage des parois de la cage, prise de sang et pesée, l'injection intra-nasale étant réalisée juste après la mise en caisse, et un délai de 5 minutes étant observé entre l'injection et le début du véritable training.

L'instillation intra-nasale a été réalisée par une soigneuse, avec 3 mL d'un mélange de médétomidine à la dose de 5 µg/kg, complétée avec de l'eau, en aveugle. Le produit est administré au moyen d'une seringue, conformément au protocole dans ce cas.

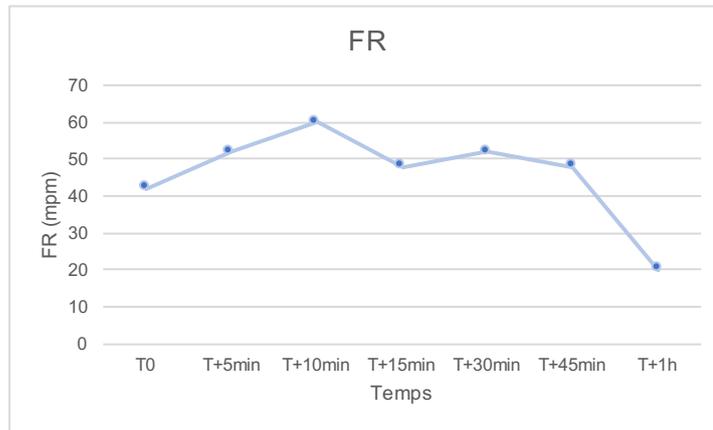
Au niveau du caractère de l'individu, Khiara est considérée comme ayant une note de 3 concernant l'agressivité envers un autre individu, l'agressivité envers une personne autre que son soigneur, et avec un caractère global manipulable, et ce habituellement et le jour de la manipulation.

Au moment de la manipulation, l'environnement était considéré comme calme, avec sept personnes présentes, sans présence du public mais présence d'autres animaux. De plus, de la musique était présente en fond à faible volume.

La réaction à l'administration est considérée comme légère (avec une note de 2), et la facilité d'administration est considérée comme facile (avec une note de 1). Tout le produit a pu être instillé à Khiara. Elle a donc bien reçu les 5 µg/kg de médétomidine.

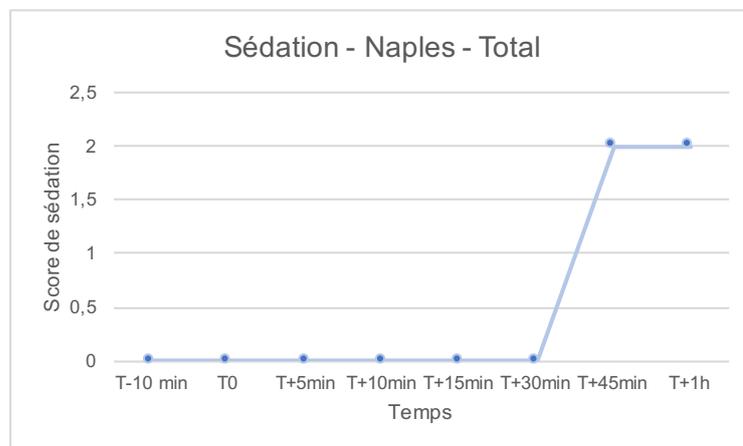
La fréquence respiratoire a été évaluée tout au long de la manipulation, les résultats sont présentés dans la figure 55. Dix minutes avant le début de la manipulation, Khiara était en polypnée, puis sa fréquence respiratoire est restée stable entre 48 et 60 pendant toute la manipulation au sens large, et sa fréquence respiratoire a baissé à 20 ppm une heure après l'injection.

Figure 55 : Évolution de la fréquence respiratoire (FR) lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine



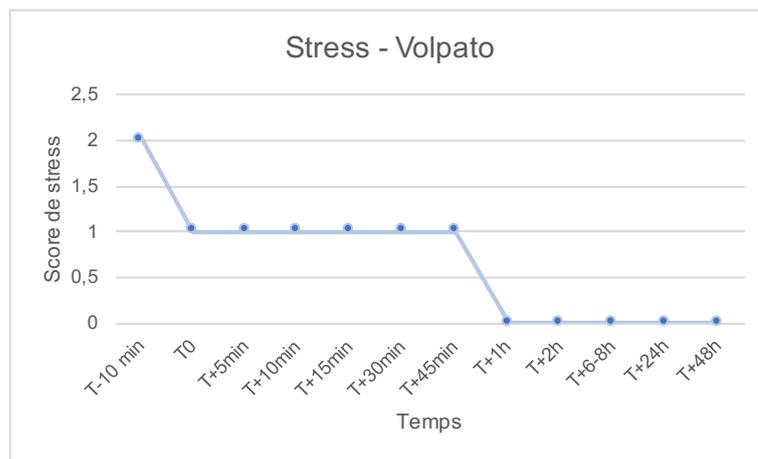
La sédation évaluée par le score de Volpato modifié a été nulle tout au long de la manipulation. Celle évaluée par le score de Naples a été nulle pendant la majeure partie de manipulation, sauf à T+45 min et T+1h, car Khiara était en décubitus à ce moment-là (figure 56).

Figure 56 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Naples lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine



Le stress a été d'abord évalué par le score de Volpato. Les résultats sont présentés dans la figure 57, où on voit que Khiara a présenté un score de 2 avant la manipulation, un score de 1 pendant la manipulation, puis nul à partir de T+30 min, c'est-à-dire la fin du training.

Figure 57 : Évolution du stress évalué par le score de Volpato lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine



Le stress est aussi évalué par les éthogrammes. La proportion de comportements de stress lors des différentes phases de la manipulation sont présentés dans la figure 58.

On observe que pendant la manipulation, qui correspond au moment avant l'instillation où le manipulateur essaye d'administrer le produit dans la narine du félin, l'instillation même, et le temps d'attente avant de réaliser les autres procédures, aucun signe de stress n'a été observé.

Les indications « prise de sang » et « pesée », correspondent à des moments spécifiques du training, et les indications « training » et « training/manip » correspondent aux moments non spécifiques du training. On peut ainsi voir que, même si le stress est faible, il est concentré au moment de la pesée (1,7%), 30 minutes après l'injection (2,8%), et pendant les 10 minutes avant le début de la manipulation (5,1 %).

Les données recueillies sont visualisables sur la figure 59.

Figure 58 : Proportion de temps de stress lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine

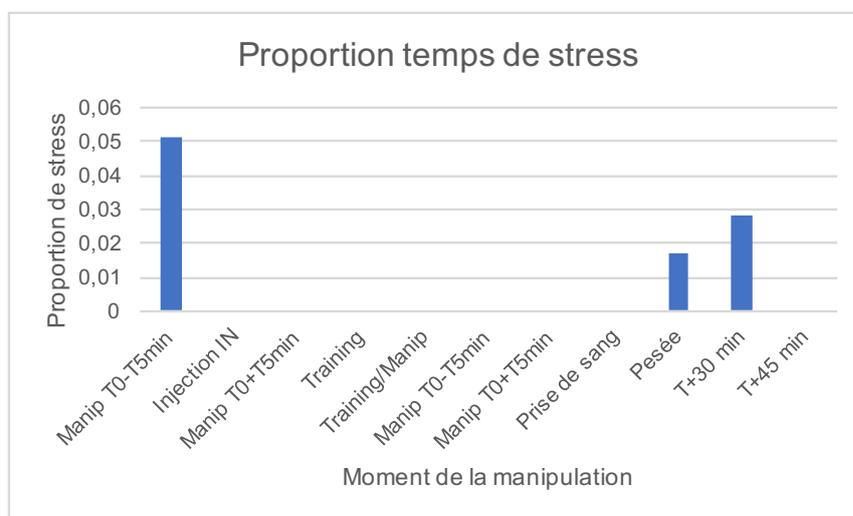


Figure 59 : Données recueillies lors de la manipulation avec Khiara – 5 µg/kg de médétomidine

Temps	Non concerné	T-10 min	T0	T+5min	T+10min	T+15min	T+30min	T+45min	T+1h	T+2h	T+6-8h	T+24h	T+48h
Nom de l'animal	Khiara												
Espèce	Léopard												
Poids estimé	26,8												
Poids réel	22												
Date	24/08/2022												
Observateur	Juliette Debar												
Numéro intervention	2												
Type intervention	Mise en caisse, prise de sang et pesée												
Dispositif injection	Seringue												
Protocole	Médétomidine 5 micro/kg												
Caractère habituel agressivité intra spécifique	3												
Caractère habituel agressivité inter spécifique	3												
Caractère habituel global	3												
Caractère manip agressivité intra spécifique	3												
Caractère manip agressivité inter spécifique	3												
Caractère manip global	3												
Environnement	2												
Environnement nombre personnes présentes	7												
Environnement public	Non												
Environnement autres animaux	Oui												
Environnement autres facteurs	Musique en fond												
Stress - Volpato		2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Injection heure	17h25												
Injection réaction	2												
Injection facilité administration	1												
Injection proportion injectée	1												
Dose reçue	6 microgrammes/kg												
FR		PP	42	52	60	48	52	48	20				
Sédation - Volpato modifiée		0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sédation - Naples - Posture		0	0	0	0	0	0	0	2	2			
Sédation - Naples - Neurologique		0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sédation - Naples - Stimulation à distance		0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sédation - Naples - Stimulation tactile		0	0	0	0	0	0	0	0	0			
Sédation - Naples - Total		0	0	0	0	0	0	0	2	2			
Commentaires	Injection après la mise en caisse												

e. Khéops – Médétomidine 10 µg/kg – 18/08/2022

Une manipulation a pu être réalisée avec Khéops, un tigre mâle, dans le cas de la première sortie dans l'enclos extérieur (et non uniquement l'enclos de transition) de Khéops et de Luna, l'administration intra-nasale étant réalisée avant l'ouverture des trappes vers l'extérieur, et un délai de 5 minutes étant observé entre l'instillation et le début du reste de la manipulation.

L'instillation intra-nasale a été réalisée par une soigneuse, avec 3 mL d'un mélange de médétomidine à la dose de 10 µg/kg, complétée avec de l'eau, en aveugle. Le produit est injecté au moyen d'une seringue, conformément au protocole dans ce cas.

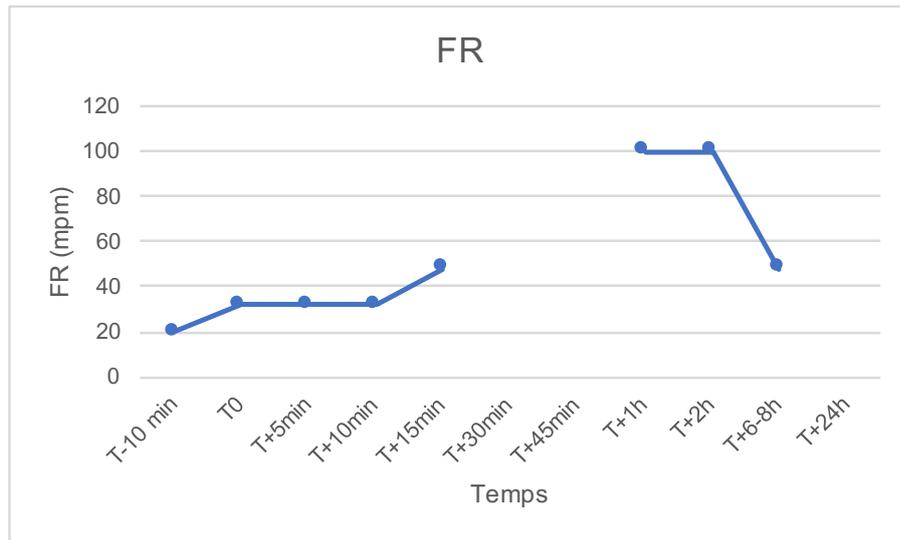
Au niveau du caractère de l'individu, Khéops est considéré comme ayant une note de 1 concernant l'agressivité envers un autre individu, et l'agressivité envers une personne autre que son soigneur, et avec un caractère global paisible, et ce habituellement et le jour de la manipulation.

Au moment de la manipulation, l'environnement était considéré comme bruyant, avec 8 personnes présentes à l'intérieur, 10 à l'extérieur, et en présence du public à l'extérieur, ainsi qu'en présence d'autres animaux. De plus, de la musique était présente en fond à faible volume, et les températures étaient très élevées, en pleine journée, à 13h30 environ.

La réaction à l'instillation est considérée comme importante (avec une note de 4), et la facilité d'administration est considérée comme avec quelques difficultés (avec une note de 2). La soigneuse ayant réalisé l'instillation pense qu'elle a probablement injecté trop fortement le produit. Seulement les deux tiers de la solution, soit 2 mL, ont pu être administrés. Il a donc reçu au total 6,6 µg/kg de médétomidine. Au moment de l'administration, Khéops a pris très peur, a sursauté, et s'est réfugié au fond de sa loge intérieure, en décubitus sternal, et pendant 9 minutes.

La fréquence respiratoire a été évaluée tout au long de la manipulation, les résultats sont présentés dans la figure 60. La fréquence respiratoire était de 20 mpm avant la manipulation puis de 32 mpm lors de la phase de prostration de Khéops, puis de 48 mpm après cette phase de prostration. À T+15 min et T+30 min, les fréquences respiratoires n'ont pas pu être mesurées car Khéops se situait trop loin, en extérieur. Il était ensuite en polypnée à T+1h et à T+2h (la polypnée étant évaluée arbitrairement à 100 mpm sur les graphiques), puis à 48 mpm à T+6-8h.

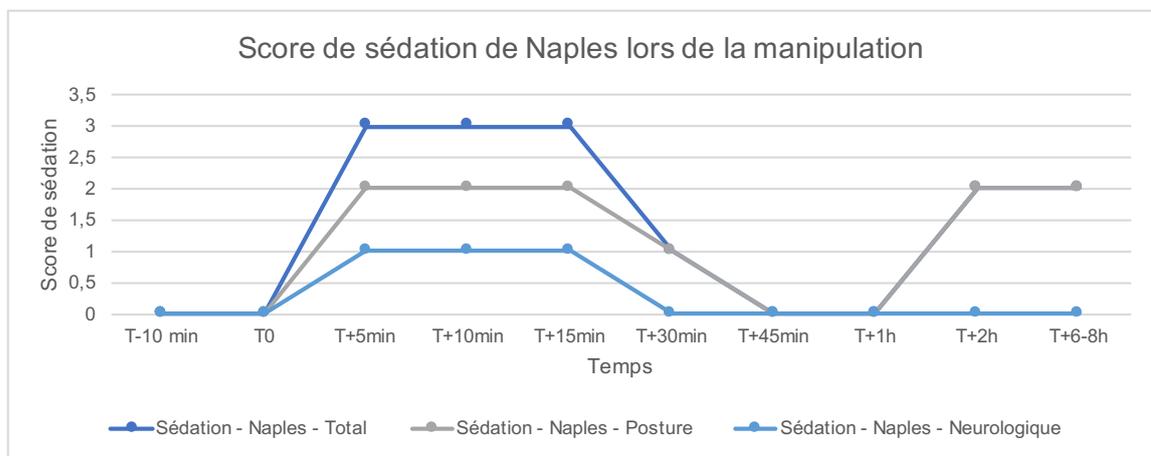
Figure 60 : Évolution de la fréquence respiratoire (FR) lors de la manipulation avec Khéops – 10 µg/kg de médétomidine



La sédation a été évaluée avec le score de Volpato modifié, et celle-ci a été évaluée avec un score de 1 à T+5 min, T+10min et T+15min. Ce score était nul pendant le temps restant de la manipulation.

La sédation évaluée grâce au score de Naples a un score total de Naples de 3 à partir de T+5min jusque T+15min, avec score de posture de 2 et un score neurologique de 1, puis un score total de 1 à T+30min avec un score de posture de 1, et un score de 2 à T+2h et à T+6-8h avec un score de posture de 2. Les résultats sont présentés dans la figure 61. Contrairement aux précédentes manipulations, ce score varie à cause de plusieurs sous-scores (posture et neurologique).

Figure 61 : Évolution de la sédation évaluée par le score de sédation de Naples lors de la manipulation avec Khéops – 10 µg/kg de médétomidine



La manipulation s'est déroulée en plusieurs phases :

- Une phase d'observation 10 minutes avant l'administration par voie intra-nasale de la molécule, conformément au protocole.
- L'administration par voie intra-nasale de la molécule, 13h22 (figure 62).
- Une phase d'observation de 5 minutes avant le début de la manipulation pour faire sortir les deux tigres, Khéops et Luna, dans l'enclos extérieur. Pendant cette phase, Khéops est resté

prostré au fond de sa loge intérieure, les observations comportementales ont été détaillées (conformément au protocole) (figure 63).

- Après les 5 minutes d'attente, à 13h27, les soigneurs ont ouvert la trappe menant à la volière extérieure, petit enclos de transition entre la loge intérieure et le grand enclos extérieur, nouveau pour eux.
- Une fois Khéops à l'intérieur de la volière extérieure, à 13h43, soit à T+20 min, les soigneurs ont ouvert la première des deux trappes, fermant un tunnel, et permettant l'accès à l'enclos extérieur. Les soigneurs ont ensuite fermé cette première trappe afin qu'il ne retourne pas dans la volière extérieure. La deuxième trappe était ouverte pendant toute la manipulation.
- À 13h46, soit à T+24min, Khéops est sorti dans l'enclos extérieur, a exploré 6 minutes et a touché la clôture électrique à 13h52.
- Il s'est ensuite couché en haut d'un promontoire, jusqu'à la fin de la journée.

Figure 62 : Administration par voie intra-nasale au moyen d'une seringue de la médétomidine chez Khéops



Figure 63 : Posture de Khéops après l'administration par voie intra-nasale au moyen d'une seringue de la médétomidine



Le stress a été d'abord évalué par le score de Volpato. Les résultats montrent que Khéops a présenté un score de 2 à partir du moment de l'injection, et ce jusque T+45 min, les scores suivants

étant non réalisables en raison de la distance de l'animal dans son enclos extérieur. Ce score était nul le reste du temps.

Le stress est aussi évalué par les éthogrammes. La proportion de comportements de stress lors des différentes phases de la manipulation sont présentés dans la figure 64.

On observe que pendant la manipulation, qui correspond au moment avant l'injection où le manipulateur essaye d'administrer le produit dans la narine du félin, l'injection même, et le temps d'attente avant de réaliser les autres procédures, ici la trappe vers la volière extérieure, à T+10min, les réactions de stress sont les plus présentes, elles représentent 24,3% des réactions du temps total. L'autre moment représentant un stress important correspond au moment du passage des trappes : 4,18 % lors de la fermeture de la trappe vers l'enclos extérieur, et 1,1 % lors de l'ouverture et du passage de la trappe vers la volière extérieure. Enfin, l'extérieur représente 1,1 % des réactions de stress du temps total.

Les données recueillies sont visualisables sur la figure 65.

Figure 64 : Proportion de temps de stress lors de la manipulation avec Khéops – 10 µg/kg de médétomidine

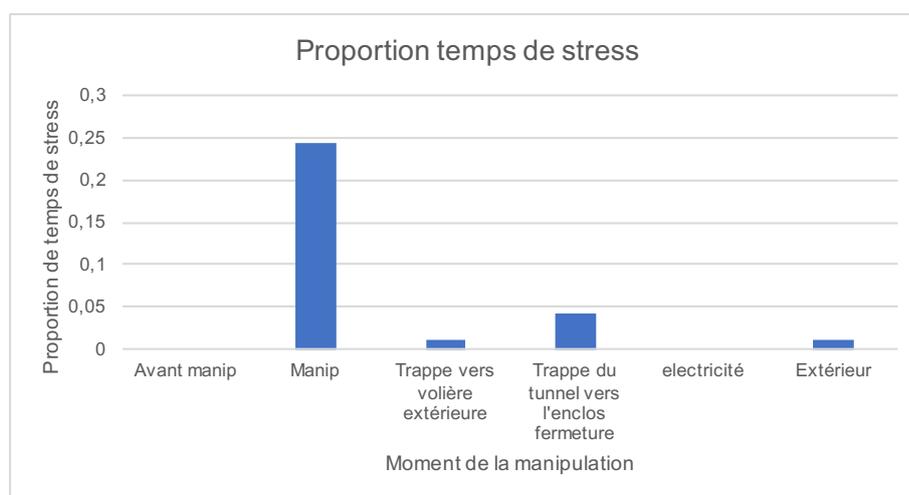


Figure 65 : Données recueillies lors de la manipulation avec Khéops – 10 µg/kg de médétomidine

Temps	Non concerné	T-10 min	T0	T+5min	T+10min	T+15min	T+30min	T+45min	T+1h	T+2h	T+6-8h	T+24h	T+48h
Nom de l'animal	Khéops												
Espèce	Tigre												
Poids estimé	198												
Poids réel	NR												
Date	18/08/2022												
Observateur	Juliette Debar												
Numéro intervention	1												
Type intervention	Sortie enclos extérieur 1ère fois												
Dispositif injection	Seringue												
Protocole	Médétomidine 10 micro/kg												
Caractère habituel agressivité intra spécifique	1												
Caractère habituel agressivité inter spécifique	1												
Caractère habituel global	2												
Caractère manip agressivité intra spécifique	1												
Caractère manip agressivité inter spécifique	1												
Caractère manip global	2												
Environnement	3												
Environnement nombre personnes présentes	8 à l'intérieur + 10 dehors												
Environnement public	Oui												
Environnement autres animaux	Oui (Luna)												
Environnement autres facteurs	Musique en fond, Très chaud dehors, 1ère sortie												
Stress - Volpato		0	2	2	2	2	2	2	NR	NR	NR	0	0
Injection heure	13h23												
Injection réaction	4												
Injection facilité administration	2												
Injection proportion injectée	0,66												
Dose reçue	6,6 microgrammes/kg												
FR		20	32	32	32	48	NR	NR	PP	PP	48		
Sédation - Volpato modifiée		0	0	1	1	1	0	0	0	0	0		
Sédation - Naples - Posture		0	0	2	2	2	1	0	0	2	2		
Sédation - Naples - Neurologique		0	0	1	1	1	0	0	0	0	0		
Sédation - Naples - Stimulation à distance		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Sédation - Naples - Stimulation tactile		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Sédation - Naples - Total		0	0	3	3	3	1	0	0	2	2		
Commentaires	Injection trop forte ?												

f. Luna – Médétomidine 10 µg/kg – 18/08/2022

Une manipulation a pu être réalisée avec Luna, un tigre femelle, dans le cas de la première sortie dans l'enclos extérieur (et non uniquement l'enclos de transition) de Khéops et de Luna, l'administration intra-nasale étant réalisée avant l'ouverture des trappes vers l'extérieur, et un délai de 5 minutes étant observé entre l'injection et le début du reste de la manipulation.

L'instillation intra-nasale a été réalisée par une soigneuse, avec 3 mL d'un mélange de médétomidine à la dose de 10 µg/kg, complétée avec de l'eau, en aveugle. Le produit est administré au moyen d'une seringue, conformément au protocole dans ce cas.

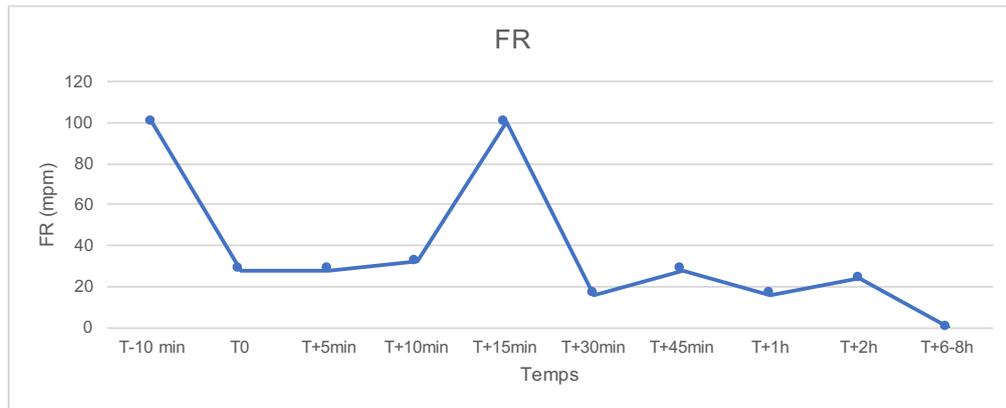
Au niveau du caractère de l'individu, Luna est considérée comme ayant une note de 5 concernant l'agressivité envers un autre individu, avec une note de 4 concernant l'agressivité envers une personne autre que son soigneur, et avec un caractère global manipulable (note de 3), et ce habituellement et le jour de la manipulation.

Au moment de la manipulation, l'environnement était considéré comme bruyant, avec 8 personnes présentes à l'intérieur, 10 à l'extérieur, et en présence du public à l'extérieur, ainsi qu'en présence d'autres animaux. De plus, de la musique était présente en fond à faible volume, et les températures étaient très élevées, en pleine journée, à 13h30 environ.

La réaction à l'injection est considérée comme faible (avec une note de 2), et la facilité d'administration est considérée comme sans difficultés (avec une note de 1). Toute la solution a pu être injectée, soit 3 mL, et Luna a donc reçu 10 µg/kg de médétomidine.

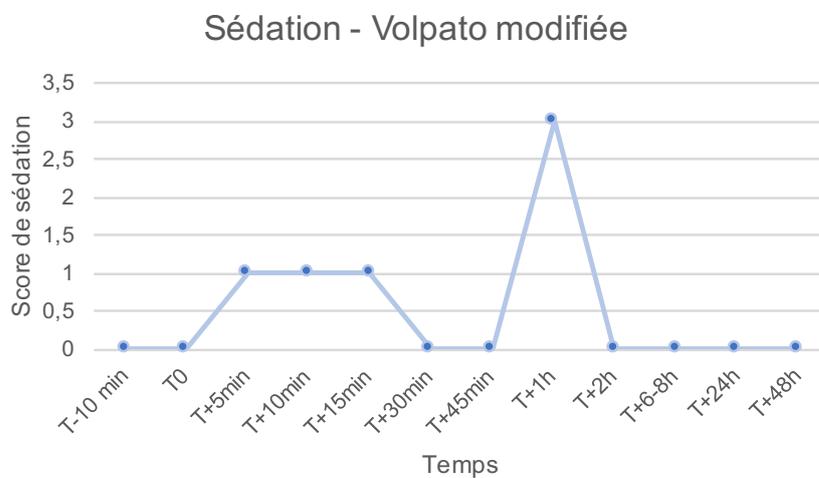
La fréquence respiratoire a été évaluée tout au long de la manipulation, les résultats sont présentés dans la figure 66. Luna était en polypnée avant la manipulation (la polypnée étant évaluée arbitrairement à 100 mpm sur les graphiques) puis avec une fréquence respiratoire comprise entre 28 et 32 entre T0 et T+5 min, puis en polypnée à T+10 min, puis comprise entre 16 et 28 mpm entre T+30 min et T+1-2h, et comprise entre 24 et 40 mpm à T+6-8h.

Figure 66 : Évolution de la fréquence respiratoire (FR) lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine



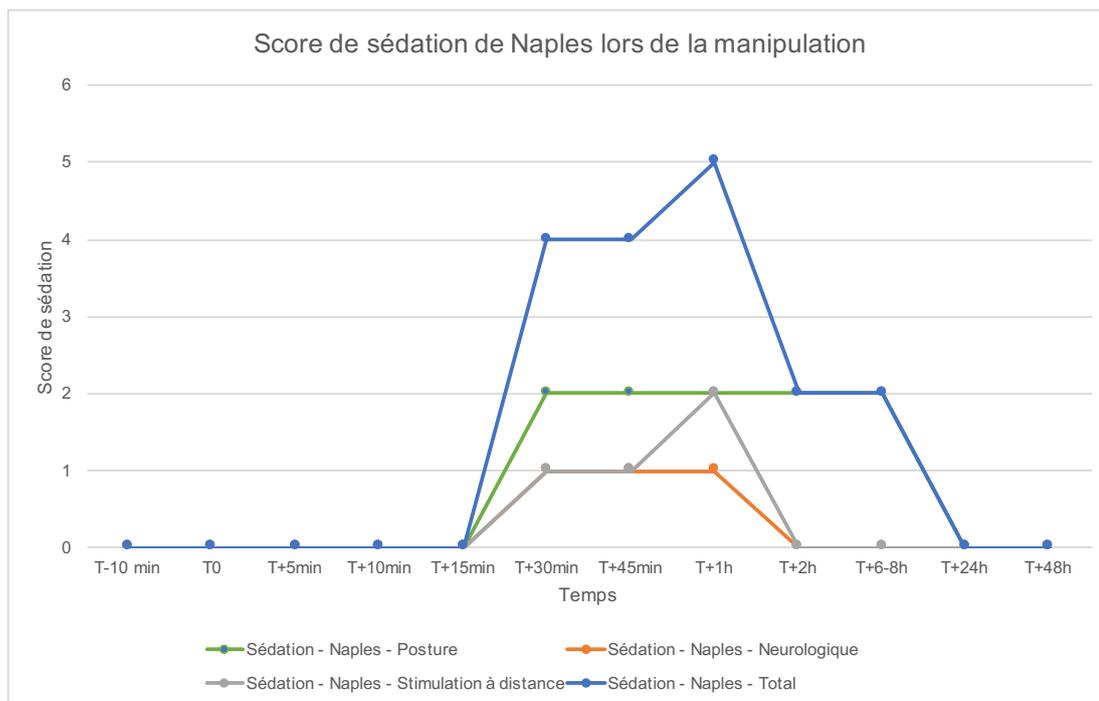
La sédation a été évaluée avec le score de Volpato modifié, et celle-ci a été évaluée avec un score de 1 à T+5 min, T+10min et T+15min, et avec un score de 3 à T+1h. Ce score était nul le reste de la manipulation (figure 67).

Figure 67 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Volpato modifié, lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine



La sédation évaluée grâce au score de Naples a quant à elle un score total de Naples de 4 à partir de T+30min jusque T+45min, avec score de posture de 2, un score neurologique de 1 et un score de stimulation à distance de 1. Puis le score total est passé à 5 à T+1h avec un score de posture de 1, un score neurologique de 1 et un score de stimulation à distance de 2. A T+2h et à T+6-8h, le score total était de 2, avec un score de posture de 2. Le score était nul le reste du temps. Les résultats sont présentés dans la figure 68.

Figure 68 : Évolution de la sédation évaluée par le score de Naples, lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine



La manipulation s'est déroulée en plusieurs phases :

- Une phase d'observation 10 minutes avant l'administration par voie intra-nasale de la molécule, conformément au protocole.
- L'administration par voie intra-nasale de la molécule, 13h23 (figures 69 et 70).
- Une phase d'observation de 5 minutes avant le début de la manipulation pour faire sortir les deux tigres, Khéops et Luna, dans l'enclos extérieur. Pendant cette phase, elle se déplace et explore beaucoup sa loge intérieure, en montrant quelques signes de réaction au stress. Les observations comportementales ont été détaillées (conformément au protocole).
- Après les 5 minutes d'attente, à 13h27, les soigneurs ont ouvert la trappe menant à la volière extérieure, petit enclos de transition entre la loge intérieure et le grand enclos extérieur, nouveau pour eux. Les personnes présentes à ce moment, bien que cela soit difficilement quantifiable, remarquent que Luna semble légèrement plus calme qu'à son habitude dans ces situations. Elle semble se déplacer moins vite, feuler et avoir moins les oreilles en arrière.
- À 13h33, soit à T+10 minutes, Luna ne voulant pas sortir dans la volière extérieure, un des responsables des soigneurs est arrivé dans le bâtiment afin de l'inciter à passer. Les éthogrammes montrent, comme nous le verrons ci-dessous, des réactions au stress nombreuses à ce moment de la manipulation. De plus, l'aspect « plus calme » de Luna n'est plus du tout décrit à ce moment par les soigneurs.
- À 13h41, soit à T+18 min, Luna ne voulant toujours pas sortir, la trappe vers la volière extérieure est fermée, et le responsable des soigneurs repart à l'extérieur.
- À partir de 13h46, soit à T+23 min, Luna se couche, et présente un comportement inhabituel. Elle reste en décubitus sternal, avec de moins en moins de réactions. Des muqueuses très pâles, reflet d'une vasoconstriction périphérique, sont observées, même remarquées par un des soigneurs. Une mydriase importante est également présente. Elle produit également un vomissement, et les soigneurs soulignent alors qu'elle vomit régulièrement, surtout lorsqu'elle est stressée (figures 71 à 76).

- À T+1 h, au moment de l'observation, des travaux étaient en cours dans une des autres loges du bâtiment de celui de Luna. Elle présentait alors des comportements de stress, relevés lors de l'évaluation des comportements, bien qu'elle soit encore couchée la plupart du temps, contrairement à son habitude.
- À T+6h, les travaux étaient finis, et Luna était alors seule dans sa loge intérieure (contrairement à la situation habituelle où elle vit avec Khéops). Elle présentait alors des vocalisations, jamais relevées auparavant, et se dressait sur ses membres postérieurs afin d'observer hors de sa loge. Elle a présenté à ce moment de nombreux comportements de réactions au stress.
- Le lendemain matin, elle présentait un comportement similaire à aux autres jours lors de l'ouverture de la trappe vers la volière extérieure.

Figure 69 : Administration par voie intra-nasale du produit dans la narine gauche de Luna par deux soigneuses (à gauche, donnant un morceau de poulet, et à droite, injectant), lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine (1/2)



Figure 70 : Administration par voie intra-nasale du produit dans la narine gauche de Luna par deux soigneuses (à gauche, donnant un morceau de poulet, et à droite, injectant), lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine (2/2)



Figure 71 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, et ne réagissant presque pas aux différentes stimulations (1/2)



Figure 72 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, et ne réagissant presque pas aux différentes stimulations (2/2)



Figure 73 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, et ne réagissant presque pas aux différentes stimulations, avec une mydriase importante

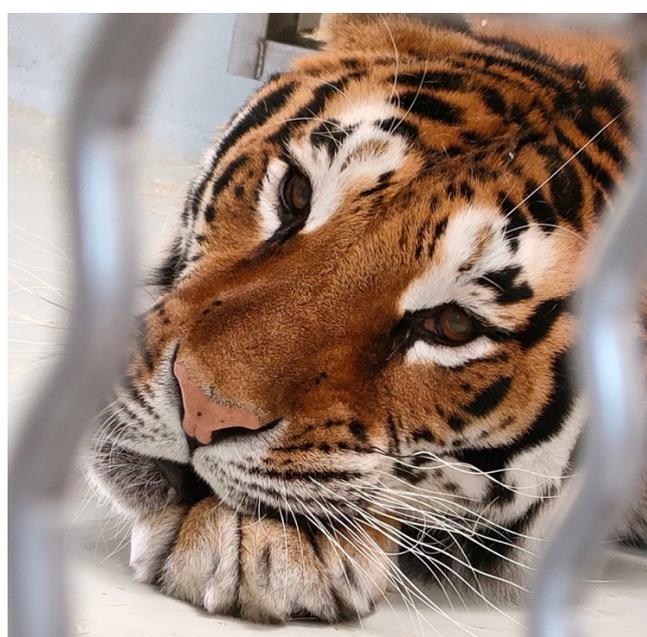


Figure 74 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, avec une vasoconstriction périphérique importante, remarquable au niveau des muqueuses gingivales (1/2)



Figure 75 : Position de Luna à T+23 minutes, en décubitus sternal, avec une vasoconstriction périphérique importante, remarquable au niveau des muqueuses gingivales (2/2)

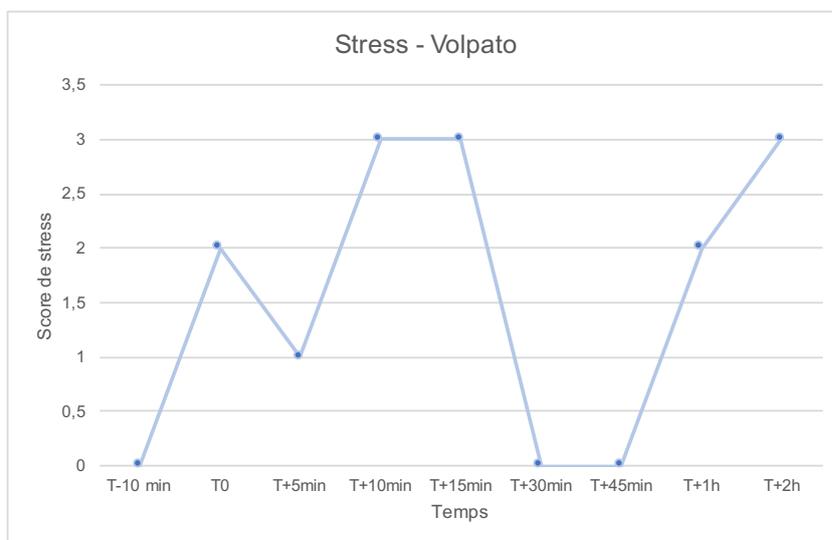


Figure 76 : Vomissement produit par Luna vers T+23 minutes



Le stress a d'abord été évalué par le score de Volpato. Les résultats sont présentés dans la figure 77, où on voit que Luna a présenté de nombreuses variations de stress au cours de la manipulation. Alors qu'il était nul avant la manipulation, un score de 2, soit modéré, est relevé après l'administration, suivi d'une diminution à un score de 1, soit faible au moment de l'ouverture des trappes, à T+5min. Lors de l'arrivée du responsable des soigneurs, à T+ 10 min et T+15 min, le score augmente jusqu'à 3, soit un stress élevé. Le stress est ensuite considéré comme absent pendant la phase de comportement inhabituel, entre T+30 min et T+45 min. Enfin le score est noté comme modéré à 2, à T+1h, ce qui peut être relié aux travaux en cours à ce moment, et avec un score de 3, soit élevé, à T+2h lorsqu'elle vocalisait beaucoup.

Figure 77 : Évolution du stress évalué par le score de Volpato modifié, lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine



Le stress est aussi évalué par les éthogrammes. La proportion de comportements de stress lors des différentes phases de la manipulation est présentée dans la figure 78 (et tableau 21).

On observe que pendant la manipulation, qui correspond au moment avant l'administration où le manipulateur essayait d'administrer le produit dans la narine du félin, l'instillation même, et le temps

d'attente avant de réaliser les autres procédures, ici la trappe vers la volière extérieure, à T+10min, les réactions de stress sont les plus présentes, elles représentent 24,6 % des réactions du temps total. L'autre moment représentant un stress important correspond au moment de l'arrivée d'un des responsables des soigneurs, et cela représente alors 14,9 % des réactions de stress du temps total. Enfin, des réactions de stress sont observées pendant toute la manipulation, les périodes « avant ouverture trappe » et « après ouverture trappe » correspondant au lendemain matin, à T+24h.

Figure 78 : Proportion des temps de stress lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine

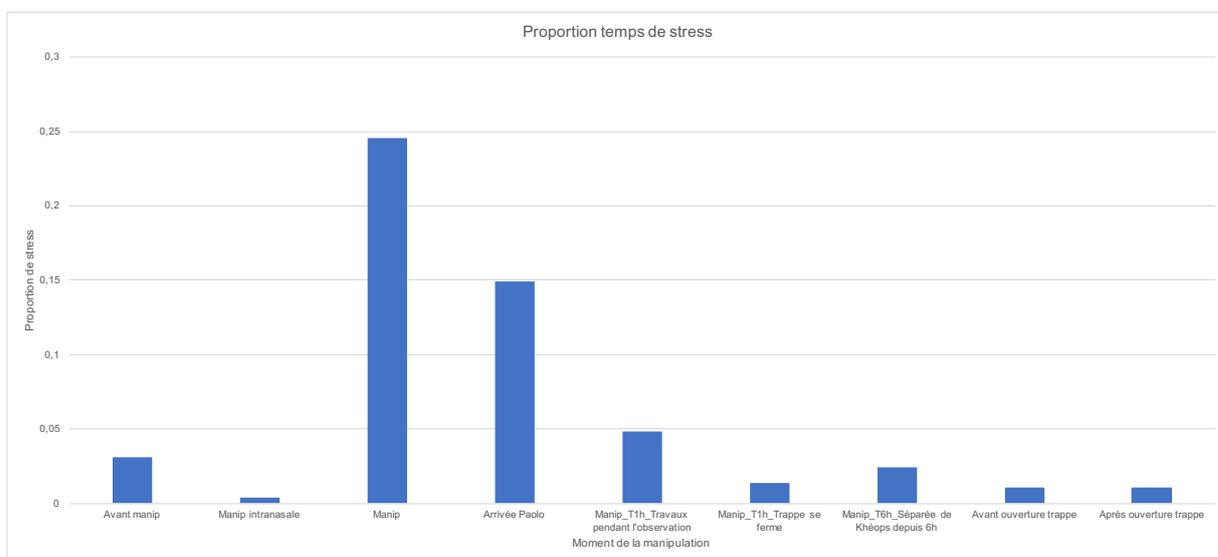


Tableau 21 : Proportion des temps de stress lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine

Activité	Proportion temps de stress
Avant manip	0,031141869
Manip intranasale	0,003460208
Manip	0,24567474
Arrivée Paolo	0,148788927
Manip_T1h_Travaux pendant l'observation	0,048442907
Manip_T1h_Trappe se ferme	0,01384083
Manip_T6h_Séparée de Khéops depuis 6h	0,024221453
Avant ouverture trappe	0,010380623
Après ouverture trappe	0,010380623

Les données recueillies sont visualisables sur la figure 79.

Figure 79 : Données recueillies lors de la manipulation avec Luna – 10 µg/kg de médétomidine

Temps	Non concerné	T-10 min	T0	T+5min	T+10min	T+15min	T+30min	T+45min	T+1h	T+2h	T+6-8h	T+24h	T+48h
Nom de l'animal	Luna												
Espèce	Tigre												
Poids estimé	166												
Poids réel	NR												
Date	18/08/2022												
Observateur	Juliette Debar												
Numéro intervention	1												
Type intervention	Sortie enclos extérieur 1ère fois												
Dispositif injection	Seringue												
Protocole	Médétomidine 10 micro/kg												
Caractère habituel agressivité intra spécifique	5												
Caractère habituel agressivité inter spécifique	4												
Caractère habituel global	3												
Caractère manip agressivité intra spécifique	5												
Caractère manip agressivité inter spécifique	4												
Caractère manip global	3												
Environnement	3												
Environnement nombre personnes présentes	8 à l'intérieur + 10 dehors												
Environnement public	Oui												
Environnement autres animaux	Oui (Khéops)												
Environnement autres facteurs	Musique en fond, Très chaud dehors, 1ère sortie												
Stress - Volpato		0	2	1	3	3	0	0	2	3			
Injection heure	13h24												
Injection réaction	2												
Injection facilité administration	1												
Injection proportion injectée	1												
Dose reçue	10 microgrammes/kg												
FR		PP	28	28	32	16	16	28	16	24	24-40	NR	NR
Sédation - Volpato modifiée		0	0	1	1	1	0	0	3	0	0	0	0
Sédation - Naples - Posture		0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0
Sédation - Naples - Neurologique		0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Sédation - Naples - Stimulation à distance		0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0
Sédation - Naples - Stimulation tactile		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sédation - Naples - Total		0	0	0	0	0	4	4	5	2	2	0	0
Commentaires	vomissement à T+23min (fréquent, 3-4 fois par semaine) vasoconstriction périphérique et mydriase												

g. Facilité d'administration

La facilité d'administration a été évaluée et comparée, grâce à un test comparatif de Kolmogorov-Smirnov, entre le dispositif Pneumodog et la seringue. Les résultats ne sont pas significativement différents ($p = 0,1212$), avec, pour le dispositif Pneumodog, une moyenne de facilité d'administration évaluée à $2,5 \pm 1,41$, soit entre « quelques difficultés » et « de grandes difficultés », et pour la seringue, une moyenne de $1,3 \pm 0,48$, c'est-à-dire facile (figure 80). La tendance semble donc montrer que la seringue permet une administration plus aisée que le dispositif Pneumodog.

De plus, si l'on compare, avec un même dispositif seringue, les espèces pour la facilité d'administration du produit, il apparaît que les résultats sont comparables, avec une facilité d'administration de $1,2 \pm 0,45$ pour les léopards (figure 61) et de $1,4 \pm 0,55$ pour les tigres.

h. Réaction à l'instillation

La réaction à l'instillation a aussi été évaluée et comparée, grâce à un test comparatif de Kolmogorov-Smirnov, entre le dispositif Pneumodog et la seringue. Les résultats ne sont pas significativement différents ($p > 0,99$), avec, pour le dispositif Pneumodog, une moyenne de réaction à l'instillation évaluée à $1,5 \pm 0,7$, et pour la seringue, une moyenne de $1,8 \pm 1,22$ (Figure 80). La tendance semble donc montrer que la seringue entraîne une réaction moins forte que le dispositif Pneumodog.

De même que pour la facilité d'administration, si l'on compare, avec un même dispositif seringue, les espèces pour la réaction à l'instillation, il apparaît que les résultats sont comparables, avec une facilité d'administration de $1,2 \pm 0,45$ pour les léopards et de $2,4 \pm 1,52$ pour les tigres.

i. Proportions instillées

Enfin, si on compare les proportions réellement instillées entre le dispositif Pneumodog et la seringue, les résultats sont significatifs ($p = 0,0043$), mais mériteraient d'être confirmés par plus de

données, et montrent que la seringue permet l'administration de plus de produit (totalité du produit administré en moyenne), alors que le dispositif Pneumodog n'a permis, dans les deux cas où il a été utilisé, l'administration que d'un quart du produit (figure 80).

Ici aussi, les résultats sont comparables entre les deux espèces, léopard et tigre, le volume n'ayant pas été administré totalement dans un seul cas, avec un tigre.

Figure 80 : Comparaison des dispositifs seringue et Pneumodog pour la réaction à l'injection, la facilité d'administration, et la proportion injectée

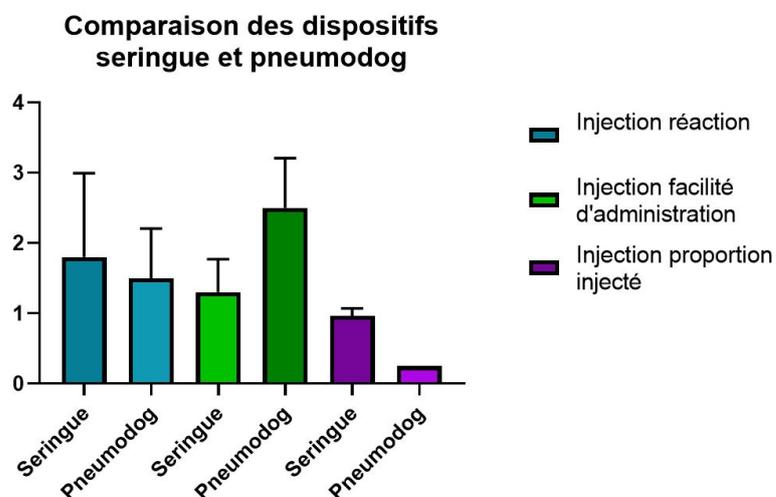
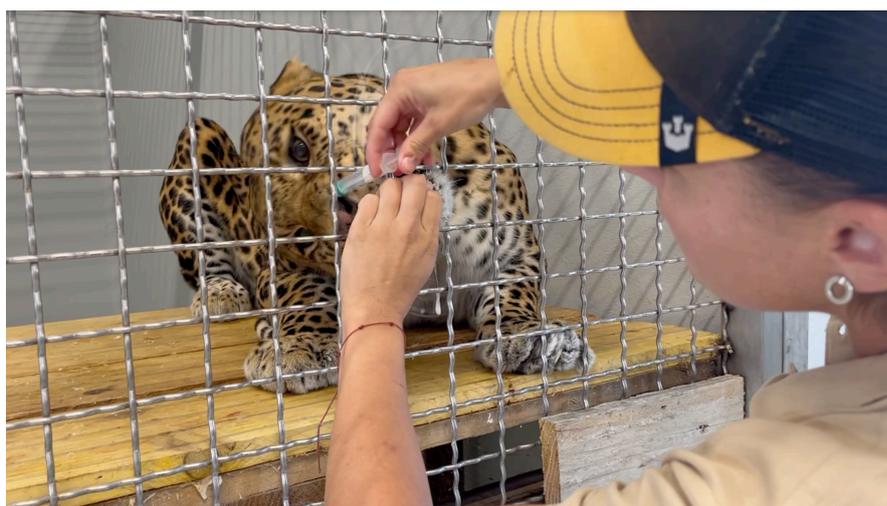


Figure 81 : Administration d'eau dans la narine gauche d'un léopard (Berzingue) par une soigneuse



4. Discussion

A. Études préliminaires

a. Éthogramme

Les analyses préliminaires de l'éthogramme sont limitées car le temps d'observation de chaque individu n'est pas équivalent. Bien que les périodes d'observations aient été variées au cours de la journée et des jours, les temps d'observations n'ont pas été les mêmes.

En considérant cette limite, le fait que les éthogrammes soient très différents d'un individu à l'autre suggère que les comportements exprimés sont différents, et que les personnalités ne sont pas les mêmes. Certains individus semblent beaucoup plus exprimer de réactions face au stress que d'autres, comme Luna par rapport à Isabella, ou Firmin par exemple. De plus, certains comportements de l'éthogramme n'ont jamais été observés chez certains individus. On peut donc considérer que les réactions dans des situations stressantes sont individu-dépendantes. Le nombre de manipulations ayant été limité dans cette étude, il est difficile de généraliser les réactions observées.

b. Tests de personnalité

Concernant les tests de personnalité, les réponses des soigneurs montrent que les questions ne sont pas idéales. En effet, lorsque les questions ont été posées, certains soigneurs, concernant la question « agressivité envers un autre animal », ont fait remarquer que l'individu n'était absolument pas agressif avec son congénère avec lequel il vit, mais qu'il pourrait avoir un tout autre comportement s'il s'agissait d'un autre individu.

Ainsi, les questions ont pu être comprises différemment selon les soigneurs, ce qui pourrait expliquer la grande variabilité de certaines observations.

D'autre part, les soigneurs répondaient systématiquement de la même façon entre le caractère habituel et le caractère le jour de la manipulation, quelle que soit la question. On peut donc supposer que les différents individus ont un caractère stable au cours du temps. Cependant, une autre hypothèse est que les questions du test de personnalité ne sont pas parfaitement adaptées, et trop peu précises.

Néanmoins, les tests de personnalité permettent de dégager des grandes tendances de personnalité selon les individus, ce qui montre que, bien qu'imparfaites, ces questions sont quand même utiles dans ce type d'études comportementales. En outre, Khadpekar *et al.*, dans l'étude dont le test de personnalité utilisé dans ce travail préliminaire est issu, expliquent que les soigneurs avaient aussi relevé des différences de comportements des ours selon les individus, et que les questions posées n'étaient pas idéales. Les tests de personnalité concordaient malgré cela avec les observations éthologiques réalisées (Khadpekar *et al.*, 2018).

Khéops et Luna ont les caractères les plus variables, notamment concernant la question sur le caractère global. On peut penser que ceci s'explique en partie par le fait qu'ils sont les derniers arrivés dans l'échantillon étudié. Les soigneurs ont en conséquence passé moins de temps avec eux, et sont peut-être moins tranchés sur les réponses données. Pour contourner ce biais, Khadpekar *et al.* avaient choisi de n'interroger que les soigneurs considérés comme connaissant très bien les individus, ce que nous n'avons pas pu mettre en œuvre dans la présente étude (Khadpekar *et al.*, 2018).

B. Outils utilisés et résultats observés

Rappelons les hypothèses formulées dans cette thèse

- L'administration par voie intra-nasale est bien tolérée et applicable chez les lions, les tigres et les léopards en parc zoologique.
- L'administration par voie intra-nasale de différentes molécules permet d'obtenir une tranquillisation chez les lions, les tigres et les léopards.
- L'administration par voie intra-nasale de différentes molécules permet une réduction du stress lors de manipulation chez les lions, les tigres et les léopards.

Concernant la faisabilité d'une administration par voie intra-nasale les données collectées montrent que l'administration par voie intra-nasale est bien réalisable chez les tigres et les léopards, les manipulations n'ayant pas pu être réalisées sur les lions. Un effet taille dépendant a été remarqué et souligné par les personnes réalisant l'injection, qu'il s'agisse de la vétérinaire ou des soigneurs. Les léopards ayant des narines beaucoup plus petites que celles des tigres l'instillation est plus difficile à réaliser. Cependant, les résultats montrent qu'avec une seringue comme dispositif d'administration, la facilité d'instillation n'a jamais été considérée avec une note de 3, c'est-à-dire « de très grandes difficultés ». La moyenne de la facilité d'administration est de 1,3, on peut donc considérer que dans l'ensemble, l'instillation intra-nasale est tout à fait réalisable sur un animal venant manger un morceau de viande à la grille.

Le dispositif Pneumodog semble moins fiable que la seringue, mais cela n'est qu'une tendance, les résultats n'étant pas significatifs, et le nombre de données est faible. On peut néanmoins souligner que du produit a été perdu pour chaque essai réalisé avec le dispositif Pneumodog, alors que cette perte n'a eu lieu qu'une seule fois pour les essais avec la seringue comme dispositif d'instillation.

La réaction à l'administration intra-nasale ayant une moyenne de 1,75, on peut considérer que la réaction est en moyenne légère, tous dispositifs confondus. La tendance semble montrer aussi que la réaction à l'instillation est moins intense avec la seringue qu'avec le dispositif Pneumodog, mais une fois encore, les résultats ne sont pas statistiquement différents.

Ainsi, on peut considérer que l'administration par voie intra-nasale est bien tolérée et applicable chez les tigres et les léopards en parc zoologique, bien que certains individus puissent présenter une réaction plus importante à l'instillation, comme Khéops par exemple.

Concernant la présence d'une tranquillisation lors de manipulation chez les lions, les tigres et léopards, grâce à l'administration de différentes molécules, nos résultats trop préliminaires ne permettent que difficilement d'apporter d'informations très pertinentes.

Tout d'abord, il faut souligner la difficulté à trouver dans la littérature des échelles évaluant la tranquillisation et non la sédation chez des félins. Il a donc été choisi ici d'utiliser des échelles de sédations modifiées afin de s'approcher le plus possible d'une échelle évaluant une tranquillisation.

Cependant, on peut constater qu'avec le faible nombre de manipulations effectivement réalisées, et les individus différents pour chaque manipulation, il est difficile de comparer statistiquement les différents protocoles, malgré un protocole expérimental assez strict et restreint. En manquant de puissance, cette étude descriptive n'est que de nature observationnelle et descriptive.

Les effets observés sur les scores de sédation sont variables, mais il faut encore une fois souligner que l'effet recherché ici n'était pas une sédation mais une tranquillisation. Les tests ne sont pas forcément adaptés. Néanmoins, on remarque quand même que dans quelques manipulations, celles de Khéops et de Luna, le score de sédation de Volpato a atteint la note de 1, voire même 3 pour Luna, c'est-à-dire respectivement « pas de sédation observée mais l'animal est moins réactif à son environnement » et « l'animal présente une ataxie modérée, un décubitus, et montre de légères réactions (auditives, visuelles, tactiles) ». On peut donc penser que la médétomidine à la dose de 10 µg/kg et à la dose 6,6 µg/kg permettent une certaine tranquillisation des tigres. Ce résultat est conforté par les scores de Naples, composé quant à lui de quatre sous-scores : posture, neurologique, stimulation à distance et stimulation tactile ». La plupart du temps, quand le score de Naples total augmente, il s'agit d'un reflet du score de Naples de posture qui augmente, notamment par la mise en décubitus de l'individu étudié. Cependant, dans le cas de Luna, le score neurologique a également été augmenté, ainsi que le score de stimulation à distance. De même, dans le cas de la manipulation de Khéops, les scores de posture et neurologique ont été

augmentés. Cependant, dans ce dernier cas, il est difficile d'attribuer cette augmentation de score de sédation à la médétomidine, car la réaction à l'administration a été très intense. On peut penser que ceci a perturbé la tranquillisation et son évaluation : Khéops est resté une vingtaine de minutes prostré au fond de sa loge intérieure, en décubitus sternal, en réagissant très peu à nos stimulations, qu'elles soient auditives, visuelles, ou avec des récompenses (morceaux de poulet). Cette réaction peut aussi avoir eu lieu parce qu'il était très stressé, d'une part à cause de l'administration, et d'autre part à cause du contexte de la première sortie dans l'enclos extérieur, avec de nombreuses personnes.

De la même façon, bien qu'en raison du manque de données il soit difficile d'interpréter les résultats, la fréquence respiratoire semble modifiée par l'administration de médétomidine. En effet, une diminution de trois fois en moyenne de la fréquence respiratoire de Khiara a été observée lors de l'administration de 5 µg/kg de médétomidine une heure après l'injection, sachant qu'Orion, l'autre léopard qui a reçu de l'eau, n'a pas vu sa fréquence respiratoire diminuer une heure après l'administration de médétomidine. De la même façon, lorsque Luna a eu une phase de sédation supposée, la fréquence respiratoire a également diminué. On peut donc émettre l'hypothèse d'un effet de la médétomidine sur la diminution de la fréquence respiratoire, notamment par une tranquillisation. En outre, la diminution de la fréquence cardiaque dans des protocoles anesthésiques a déjà été montrée, notamment par Kim *et al* et Salarpour *et al* (Kim *et al.*, 2016; Salarpour *et al.*, 2022).

En outre, les effets sur le système orthosympathique dans le cas de la manipulation de Luna avec l'administration de médétomidine à la dose de 10 µg/kg ne sont pas négligeables. Une forte vasoconstriction périphérique a été observée, avec des muqueuses gingivales très pâles, une heure après l'administration de la médétomidine, ainsi qu'une mydriase importante. La vasoconstriction périphérique fait partie des effets cardiovasculaires souvent observés lors de l'utilisation d' α 2-agonistes (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

On peut également se demander si le vomissement observé lors de cette manipulation peut être dû à l'administration de la médétomidine, ou au stress. Des vomissements sont classiquement rapportés dans le cas de l'administration de médétomidine par voie intra-musculaire, notamment par Kim *et al* (Kim *et al.*, 2016). En outre, des signes de nausées avaient aussi été observés lors de la manipulation avec Khiara le 13/10/2021. Rappelons aussi que chez les chats, la médétomidine entraîne des vomissements dans 90% des cas (Sinclair, 2003). En effet, la stimulation des récepteurs α 2-adrénergiques au niveau des centres du vomissement ou de la zone chémosensible à une action émétisante (Junot et Touzot-Jourde, 2015).

De plus, le vomissement observé peut soulever un autre point, celui de l'entraînement médical. Ici, les soigneurs utilisent la nourriture comme récompense lors de l'entraînement médical, et ce en grande quantité. Cependant, dans le cadre d'une tranquillisation avec des molécules potentiellement émétisantes, il serait sûrement préférable de privilégier d'autres récompenses, ou du moins de réduire la quantité de viande donnée, et de privilégier le clicker par exemple, non utilisé ici. Néanmoins, les soigneurs ayant décrit ces vomissements chez Luna de façon régulière, trois à quatre fois par semaine, il est aussi possible que la médétomidine ne soit pas seule en cause.

Concernant la réduction du stress lors de manipulation chez les lions, les tigres et léopards, grâce à l'administration de différentes molécules, il est difficile de conclure. En effet, le faible nombre de manipulations, d'individus, et la variabilité des manipulations réalisées, ne permettent pas de comparer les proportions de réactions de stress, comme initialement prévu pour ce travail.

Cependant, des effets non quantifiables et subjectifs peuvent orienter la réponse.

Le seul individu ayant reçu deux injections, Khiara, montre un score de Volpato évaluant le stress plus important dans le cas du protocole avec de la médétomidine à 10 µg/kg pour l'injection d'aglépristone, que dans le cas du protocole avec de la médétomidine à 5 µg/kg pour un entraînement médical avec prise de sang, et pesée. On aurait pu s'attendre à l'inverse. Différentes raisons peuvent expliquer ce résultat, outre le fait qu'une seule manipulation dans chaque cas soit statistiquement peu représentatif. Tout d'abord, neuf mois se sont écoulés entre les deux manipulations, et il est donc possible qu'entre les deux manipulations, Khiara se soit habituée aux entraînements médicaux. De plus, les manipulations effectuées sont différentes. Enfin, le stress n'a pas été évalué par la même personne dans chaque protocole.

En outre, lors de la manipulation, les personnes présentes ont relevé un comportement plus calme de Luna qu'habituellement surtout au vu des manipulations et du nombre de personnes présentes, et ce avant qu'elle ne présente la phase de comportement très inhabituel, à T+23 minutes.

C. Limites de cette étude préliminaire et perspectives

Les limites de cette étude sont sans conteste le manque de manipulations qui ont pu être réalisées sans risques sur de grands félins ainsi que le faible effectif qui a pu être constitué. Bien que préliminaire, ce travail reste néanmoins la première utilisation rapportée de l'utilisation de la voie intra-nasale chez les grands félins (léopards et tigre) pour l'administration de médétomidine ou de butorphanol.

Des effets ont pu être observés dans le cas de l'utilisation de la médétomidine, qu'il s'agisse des tigres ou des léopards.

Il serait donc intéressant de répéter ces manipulations avec différentes doses de médétomidine, et de les utiliser dans différentes situations de stress aigu ou de manipulations.

On pourrait également envisager d'utiliser cette voie d'administration pour la réalisation d'une prémédication anesthésique.

Le développement de scores dédiés à l'évaluation de la tranquillisation chez les grands félins serait également un moyen utile et plus précis d'évaluer les effets des différentes molécules. De la même façon, des éthogrammes associés à des mesures de paramètres physiologiques pourraient permettre de préciser les effets tranquilisants ou sédatifs des molécules administrées.

Conclusion

L'anesthésie chez les grands félins en parc zoologique est très couramment réalisée, mais la tranquillisation, au contraire, n'est que peu décrite. Pourtant, la tranquillisation permet de réduire le stress, néfaste à court et à long terme pour les organismes. Les manipulations réalisées sous tranquillisation peuvent également permettre de s'affranchir d'une anesthésie générale, et des risques qui y sont associés, ou bien de désensibiliser un animal plus facilement à une nouvelle manipulation. De plus, l'entraînement médical ne permet pas de réaliser toutes les manipulations.

Le stress, chez les grands félins, peut être évalué de différentes manières, mais il a été choisi ici d'utiliser uniquement une évaluation non invasive, pour laquelle les effets d'un stress à court-terme sont visibles.

Contrairement à la médecine humaine, la voie intra-nasale reste une voie d'administration encore peu utilisée aujourd'hui en médecine vétérinaire, bien qu'elle comporte de nombreux avantages, parmi lesquels de s'affranchir en partie de la barrière hémato-méningée, d'être rapide, et de présenter moins d'effets secondaires cardio-vasculaires. Différentes molécules sont administrables par cette voie originale. Il a été choisi ici de s'intéresser à deux molécules, le butorphanol, mais surtout un $\alpha 2$ -agoniste : la médétomidine.

Cette étude portant sur les grands félins, a permis de montrer que les administrations de médétomidine ou de butorphanol par voie intra-nasale étaient réalisables, aussi bien chez les tigres (*Panthera tigris*) que chez les léopards (*Panthera pardus*). Les réactions à l'instillation intra-nasale restent individu-dépendantes, mais ne provoquent en moyenne que peu de réactions et sont bien tolérées. Un entraînement médical peu complexe pourrait être aisément mis en œuvre afin de permettre de recourir à cette voie d'administration moins invasive qu'une intramusculaire par exemple.

Sous réserve que les stress auxquels sont soumis les individus restent modérés, la médétomidine semble produire des effets de tranquillisation, voire de sédation à plus forte dose, chez les tigres comme chez les léopards.

Elle produit en outre des effets physiologiques visibles : baisse de la fréquence respiratoire, mydriase, vasoconstriction périphérique, et possiblement nausée et vomissement.

Cette étude est la première description connue à ce jour d'administration par voie intra-nasale chez des grands félins de médétomidine et de butorphanol. Il serait intéressant, dans le futur, de multiplier les observations afin de préciser les effets de ces différentes molécules, à différentes doses.

Il serait de plus intéressant d'envisager une réelle comparaison entre les différents dispositifs d'administration : dispositif Pneumodog permettant d'atomiser la suspension, ou la seringue, principalement étudiée ici.

Ainsi, en raison de la relative facilité de réalisation et les effets cliniques utiles des $\alpha 2$ -agonistes, la tranquillisation par voie intra-nasale mériterait d'être plus largement envisagée chez les grands félins en parc zoologique.

Liste des références bibliographiques

- ALTMANN, J. (1974) Observational Study of Behavior: Sampling Methods. *Behaviour* vol. 49, n° 3/4, p. 227-267.
- AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS (2020) ASA Physical Status Classification System. [<https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>] (consulté le 27/10/2022).
- ARAGHI, M., AZIZI, S., VESAL, N., *et al.* (2016) Evaluation of the Sedative Effects of Diazepam, Midazolam, and Xylazine After Intranasal Administration in Juvenile Ostriches (*Struthio camelus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery* vol. 30, n° 3, pp 221-226. [<https://doi.org/10.1647/2015-110>]
- ARAUJO, G.R. de, PAULA, T.A.R. de, DECO-SOUZA, T. de, *et al.* (2018) Comparison of semen samples collected from wild and captive jaguars (*Panthera onca*) by urethral catheterization after pharmacological induction. *Animal Reproduction Science* vol. 195, pp 1-7. [<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.12.019>]
- ARGÜELLES, J., ECHANIZ, M., BOWEN, J., *et al.* (2021) The impact of a stress-reducing protocol on the quality of pre-anaesthesia in cats. *The Veterinary Record* vol. 188, n° 12, p 138. [<https://doi.org/10.1002/vetr.138>]
- ARORA, P., SHARMA, S., GARG, S. (2002) Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discovery Today* vol. 7, pp 967-75. [[https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)02452-2](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(02)02452-2)]
- BAILEY, A.M., BAUM, R.A., HORN, K., *et al.* (2017) Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine* vol. 53, n° 1, pp 38- 48. [<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.01.020>]
- BALAKRISHNA BHISE, S., VYANKATRAO YADAV, A., MAKRAND AVACHAT, A., *et al.* (2008) Bioavailability of intranasal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics* vol. 2, n°4, pp 201-215. [<https://doi.org/10.22377/ajp.v2i4.203>]
- BARONE, R. (1997) Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 3 : Splanchnologie 1, appareil digestif, appareil respiratoire., Paris ,Vigot.
- BEHRINGER, V., STEVENS, J.M.G., HOHMANN, G., *et al.* (2014) Testing the effect of medical positive reinforcement training on salivary cortisol levels in bonobos and orangutans. *PLoS One* vol. 9, n° 9, p 108664. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108664>]
- BHARATHIDASAN, M., WILLIAM, B., JAYAPRAKASH, R., *et al.* (2016) Immobilization and Anaesthesia in Asiatic Lions (*Panthera leo persica*). *Advances in Animal and Veterinary Sciences* vol. 4, pp 134-144. [<https://doi.org/10.14737/journal.aavs/2016/4.3.134.144>]
- BIGHAM, A.S., ZAMANI MOGHADDAM, A.K. (2013) Finch (*Taeneopygia guttata*) sedation with intranasal administration of diazepam, midazolam or xylazine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 36, n° 1, pp 102-104. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01102.x>]
- BIOLATTI, C., MODESTO, P., DEZZUTTO, D., *et al.* (2016) Behavioural analysis of captive tigers (*Panthera tigris*): A water pool makes the difference. *Applied Animal Behaviour Science* vol. 174, pp 173-180. [<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2015.11.017>]

- BOISSY, A., MANTEUFFEL, G., JENSEN, M.B., *et al.* (2007) Assessment of positive emotions in animals to improve their welfare. *Physiology & Behavior, Stress and Welfare in Farm Animals* vol. 92, n° 3, pp 375-397. [<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.02.003>]
- BOUSQUET, P., HUDSON, A., GARCÍA-SEVILLA, J., *et al.* (2020) Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacological Reviews* vol. 72, pp 50-79. [<https://doi.org/10.1124/pr.118.016311>]
- BRANDO, S.I.C.A. (2012) Animal learning and training: implications for animal welfare. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice* vol. 15, n° 3, pp 387-398. [<https://doi.org/10.1016/j.cvex.2012.06.008>]
- BRODER, J.M., MACFADDEN, A.J., COSENS, L.M., *et al.* (2008) Use of positive reinforcement conditioning to monitor pregnancy in an unanesthetized snow leopard (*Uncia uncia*) via transabdominal ultrasound. *Zoo Biology* vol. 27, n° 1, pp 78-85. [<https://doi.org/10.1002/zoo.20164>]
- BROUSSET, H.J. (2003) Efecto del enriquecimiento ambiental sobre el bienestar de tres especies de felinos mexicanos en peligro de extinción (ocelote, margay y jaguarundi) mantenidos en cautiverio. Thèse de Médecine vétérinaire, Mexico, Universidad nacional autonoma de México.
- CALLEALTA, I., GANSWINDT, A., MALAN, M., *et al.* (2019) Non-surgical artificial insemination using a GnRH analogue for ovulation induction during natural oestrus in African lions (*Panthera leo*). *Theriogenology* vol. 139, pp 28-35. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.07.022>]
- CALLEALTA, I., LUEDERS, I., LUTHER-BINOIR, I., *et al.* (2020) Positive Reinforcement Conditioning as a Tool for Frequent Minimally Invasive Blood and Vaginal Swab Sampling in African Lions (*Panthera Leo*). *Journal of Applied Animal Welfare Science* vol. 23, n° 4, pp 508-519. [<https://doi.org/10.1080/10888705.2019.1709066>]
- CANPOLAT, I., KARABULUT, E., ÇAKIR, S. (2016a) The efficacy of intranasal administration of dexmedetomidine, ketamine and morphine combination to young dogs. *International Journal of Current Research* vol. 8, pp 36090-36092.
- CANPOLAT, I., KARABULUT, E., ÇAKIR, S. (2016b) The efficacy of intranasal administration of dexmedetomidine, ketamine and morphine combination to rabbit. *International Journal of Development Research* vol. 06, pp 8634-8636.
- CARLSTEAD, K., BROWN, J.L., MONFORT, S.L., *et al.* (1992) Urinary monitoring of adrenal responses to psychological stressors in domestic and nondomestic felids. *Zoo Biology* vol. 11, n° 3, pp 165-176. [<https://doi.org/10.1002/zoo.1430110305>]
- CASAS, A. (2020) L'anesthésie des grands félins en parc zoologique. Thèse Méd. Vét. Toulouse.
- CATTET, M.R.L., CAULKETT, N.A., WILSON, C., *et al.* (2004) Intranasal administration of xylazine to reduce stress in elk captured by net gun. *Journal of Wildlife Diseases* vol. 40, n° 3, pp 562-565. [<https://doi.org/10.7589/0090-3558-40.3.562>]
- CHAI, N., LÉCU, A., PETIT, T., *et al.* (2009) Dexmedetomidine: first trials with ketamine. *Point Veterinaire* vol. 40, p 25.
- CHAI, N., PETIT, T. (2013) Guide pratique de téléanesthésie des animaux domestiques et de la faune sauvage. Paris, Éd. Med'com.

- CHARALAMBOUS, M., BHATTI, S.F.M., VAN HAM, L., *et al.* (2017) Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 31, n° 4, pp 1149-1158. [<https://doi.org/10.1111/jvim.14734>]
- CHARDONNET, B. (2002) Formation en techniques de capture de la faune sauvage Document de Formation du Programme PACE /Union Africaine-IBAR. Zimbabwe, Septembre 2002. [<https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2211.8166>] (Consulté le 25/08/2022)
- CHARMANDARI, E., TSIGOS, C., CHROUSOS, G. (2005) Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology* vol. 67, pp 259-284. [<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>]
- CHAVE, E. (2011) Tranquillisation, sédation et anesthésie des bovidés sauvages en parcs zoologiques. Thèse Méd. Vét. Toulouse.
- CHMELÍKOVÁ, E., BOLECHOVÁ, P., CHALOUPKOVÁ, H., *et al.* (2020) Salivary cortisol as a marker of acute stress in dogs: a review. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 72, p 106428. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.106428>]
- COLEMAN, K., MAIER, A. (2010) The use of positive reinforcement training to reduce stereotypic behavior in rhesus macaques. *Applied Animal Behaviour Science* vol. 124, n° 3-4, pp 142-148. [<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2010.02.008>]
- CONTRERAS, E.T., VANDERSTICHEL, R., HOVENGA, C., *et al.* (2021) Evaluation of hair and nail cortisol concentrations and associations with behavioral, physical, and environmental indicators of chronic stress in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 6, pp 2662-2672. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16283>]
- COOK, C.J., MELLOR, D.J., HARRIS, P.J., *et al.* (2000) Hands-on and hands-off measurement of stress. In Moberg, G.P., Mench, J.A. (Éd.), *The Biology of Animal Stress: Basic Principles and Implications for Animal Welfare*. Wallingford, CABI, pp 123-146. [<https://doi.org/10.1079/9780851993591.0123>]
- CROWE, T.P., GREENLEE, M.H.W., KANTHASAMY, A.G., *et al.* (2018) Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sciences* vol. 195, pp 44-52. [<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.025>]
- CRUZ, M., BERNARDO, J. (2014) Non-invasive assessment of stress hormones, parasites, and diet, using scat of five felid species in Belize, Central America. Master of Science in Fisheries and Wildlife Conservation, Blacksburg, Virginia Polytechnic Institute and State University.
- CURRO, T.G., OKESON, D., ZIMMERMAN, D., *et al.* (2004) Xylazine-midazolam-ketamine versus medetomidine-midazolam-ketamine anesthesia in captive tigers (*Panthera tigris altaica*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 35, n° 3, pp 320-327. [<https://doi.org/10.1638/03-049>]
- DANTZER, R. (1991) Stress, stereotypies and welfare. *Behavioural Processes* vol. 25, n° 2-3, pp 95-102. [[https://doi.org/10.1016/0376-6357\(91\)90012-O](https://doi.org/10.1016/0376-6357(91)90012-O)]
- DAUGETTE, K.F., HOPPES, S., TIZARD, I., *et al.* (2012) Positive reinforcement training facilitates the voluntary participation of laboratory macaws with veterinary procedures. *Journal of Avian Medicine and Surgery* vol. 26, n° 4, pp 248-254. [<https://doi.org/10.1647/2011-056>]

- DAVIS, A.K., MANEY, D.L., MAERZ, J.C. (2008) The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists. *Functional Ecology* vol. 22, n° 5, pp 760-772. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2008.01467.x>]
- DAVIS, G.A., RUDY, A.I.C., ARCHER, S.M., *et al.* (2005) Bioavailability of intranasal butorphanol administered from a single-dose sprayer. *American Journal of Health-System Pharmacy* vol. 62, n° 1, pp 48-53. [<https://doi.org/10.1093/ajhp/62.1.48>]
- DEANE, K. (2017) Training zoo animals for better welfare, better nursing. *The Veterinary Nurse* vol. 8, pp 116-122. [<https://doi.org/10.12968/vetn.2017.8.2.116>]
- DEMBIEC, D.P., SNIDER, R.J., ZANELLA, A.J. (2004) The effects of transport stress on tiger physiology and behavior. *Zoo Biology* vol. 23, n° 4, pp 335-346. [<https://doi.org/10.1002/zoo.20012>]
- DESHMUKH, P.V., KULKARNI, S.S., PARCHANDEKAR, M.K., *et al.* (2016) Comparison of preanesthetic sedation in pediatric patients with oral and intranasal midazolam. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology* vol. 32, n° 3, pp 353-358. [<https://doi.org/10.4103/0970-9185.168205>]
- DESPORTES, G., BUHOLZER, L., ANDERSON HANSEN, K., *et al.* (2007) Decrease Stress; Train Your Animals: The Effect of Handling Methods on Cortisol Levels in Harbour Porpoises (*Phocoena phocoena*) Under Human Care. *Aquatic Mammals* vol. 33, pp 286-292. [<https://doi.org/10.1578/AM.33.3.2007.286>]
- DI CESARE, F., CAGNARDI, P., VILLA, R., *et al.* (2020) Dexmedetomidine and ketamine simultaneous administration in tigers (*Panthera tigris*): pharmacokinetics and clinical effects. *Veterinary Record Open* vol. 7, n° 1, p 000412. [<https://doi.org/10.1136/vetreco-2020-000412>]
- DIEZ BERNAL, S., HOBY, S., LEVIONNOIS, O. (2019) Acute hyperkalaemia in a captive Persian leopard (*Panthera pardus saxicolor*) immobilised with a ketamine-medetomidine combination. *Veterinary Record Case Reports* vol. 7, p 000755. [<https://doi.org/10.1136/vetreccr-2018-000755>]
- DIMAIO KNYCH, H.K., STANLEY, S.D. (2011) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of detomidine following sublingual administration to horses. *American Journal of Veterinary Research* vol. 72, n° 10, pp 1378-1385. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.72.10.1378>]
- D'OCCHIO, M.J., SCHANBACHER, B.D., KINDER, J.E. (1982) Relationship between serum testosterone concentration and patterns of luteinizing hormone secretion in male sheep. *Endocrinology* vol. 110, n° 5, pp 1547-1554. [<https://doi.org/10.1210/endo-110-5-1547>]
- DOREY, N.R. (2020) Learning Theory. *In Zoo Animal Learning and Training*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, pp 3-13. [<https://doi.org/10.1002/9781118968543.ch1>]
- DOSS, G.A., FINK, D.M., MANS, C. (2018) Assessment of sedation after intranasal administration of midazolam and midazolam-butorphanol in cockatiels (*Nymphicus hollandicus*). *American Journal of Veterinary Research* vol. 79, n° 12, pp 1246-1252. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.79.12.1246>]
- DRAZNER, F.H. (Éd.) (1987) Small animal endocrinology. New York, Churchill Livingstone.
- EMERY, L., PARSONS, G., GERHARDT, L., *et al.* (2014) Sedative Effects of Intranasal Midazolam and Dexmedetomidine in 2 Species of Tortoises (*Chelonoidis carbonaria* and *Geochelone platynota*). *Journal of Exotic Pet Medicine, Unusual Exotic Pets* vol. 23, n° 4, pp 380-383. [<https://doi.org/10.1053/j.jepm.2014.07.015>]

- EPSTEIN, A., WHITE, R., HOROWTIZ, I.H., *et al.* (2002) Effects of propofol as an anaesthetic agent in adult lions (*Panthera leo*): a comparison with two established protocols. *Research in Veterinary Science* vol. 72, n° 2, pp 137-140. [<https://doi.org/10.1053/rvsc.2001.0535>]
- FAHLMAN, Å. (2008) Advances in wildlife immobilisation and anaesthesia. Thèse de Médecine vétérinaire, Uppsala, Swedish University of Agricultural Sciences.
- FAHLMAN, A., LOVERIDGE, A., WENHAM, C., *et al.* (2005) Reversible anaesthesia of free-ranging lions (*Panthera leo*) in Zimbabwe. *Journal of the South African Veterinary Association* vol. 76, n° 4, pp 187-192. [<https://doi.org/10.4102/jsava.v76i4.424>]
- FAZIO, J.M., FREEMAN, E.W., BAUER, E., *et al.* (2020) Longitudinal fecal hormone monitoring of adrenocortical function in zoo housed fishing cats (*Prionailurus viverrinus*) during institutional transfers and breeding introductions. *PloS One* vol. 15, n° 3, p 0230239. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230239>]
- FERREIRA, B.P.L. (2016) A short review of the chemical immobilization principles in some common african wildlife species. Thèse de Médecine vétérinaire, Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinaria.
- FERREIRA, V., VELLOSO, M., LANDONI, M. (2020) Bioavailability of butorphanol after intranasal administration to horses. *Bulgarian Journal Of Veterinary Medicine* vol. 23, n° 4, pp 443-447. [<https://doi.org/10.15547/bjvm.2019-0051>]
- FORSYTH, S.F., MACHON, R.G., WALSH, V.P. (1999) Anaesthesia of a Sumatran tiger on eight occasions with ketamine, medetomidine and isoflurane. *New Zealand Veterinary Journal* vol. 47, n° 3, pp 105-108. [<https://doi.org/10.1080/00480169.1999.36123>]
- FOWLER, M.E. (2008) Restraint and handling of wild and domestic animals, 3rd ed. Ames, Iowa, Wiley-Blackwell.
- FYUMAGWA, R., KATALE, B., MDAKI, M., *et al.* (2012) Comparison of Anaesthesia and Cost of Two Immobilization Protocols in Free-Ranging Lions. *South African Journal of Wildlife Research* vol. 42, pp 67-70. [<https://doi.org/10.3957/056.042.0102>]
- GALLÉ, G. (2010) De l'intérêt du butorphanol et de la dexmedetomidine lors de sédation chez le chien. Thèse de Médecine vétérinaire, Toulouse, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- GHAJ, B., JAIN, K., SAXENA, A.K., *et al.* (2017) Comparison of oral midazolam with intranasal dexmedetomidine premedication for children undergoing CT imaging: a randomized, double-blind, and controlled study. *Paediatric Anaesthesia* vol. 27, n° 1, pp 37-44. [<https://doi.org/10.1111/pan.13010>]
- GILBERT, C. (2022) UC 326 Neurologie intégrative et éthologie TD 04 Les méthodes d'évaluation du bien-être animal: éthologie appliquée. Présentation orale. Maisons-Alfort, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique d'éthologie.
- GIOVANNITTI, J., THOMS, S., CRAWFORD, J. (2015) Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. *Anesthesia Progress* vol. 62, pp 31-38. [<https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.1.31>]
- GIRY, M. (2020) Evaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires de la médétomidine par voie intranasale chez le chat. Thèse Méd. Vét. Toulouse.

- GOODRICH, J., KERLEY, L., SCHLEYER, B., *et al.* (2001) Capture and Chemical Anesthesia of Amur (Siberian) Tigers. *Wildlife Society Bulletin* vol. 29, pp 533-542. [<https://doi.org/10.2307/3784177>]
- GORMALLY, B.M.G., ROMERO, L.M. (2020) What are you actually measuring? A review of techniques that integrate the stress response on distinct time-scales. *Functional Ecology* vol. 34, n° 10, pp 2030-2044. [<https://doi.org/10.1111/1365-2435.13648>]
- GRÖSCHL, M. (2008) Current status of salivary hormone analysis. *Clinical Chemistry* vol. 54, n° 11, pp 1759-1769. [<https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.108910>]
- HIRLEKAR, R., MOMIN, A. (2018) Advances in Drug Delivery from Nose to Brain: An Overview. *Current Drug Therapy* vol. 13, pp 4-24. [<https://doi.org/10.2174/1574885512666170921145204>]
- HORNAK, S., LIPTAK, T., LEDECKY, V., *et al.* (2015) A preliminary trial of the sedation induced by intranasal administration of midazolam alone or in combination with dexmedetomidine and reversal by atipamezole for a short-term immobilization in pigeons. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 42, n° 2, pp 192-196. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12187>]
- HOSEY, G. (2008) A preliminary model of human–animal relationships in the zoo. *Applied Animal Behaviour Science* vol. 109, n° 2, pp 105-127. [<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2007.04.013>]
- ILLUM, L. (2000) Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 11, pp 1-18. [[https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00087-7)]
- ISAZA, R. (2014) Remote Drug Delivery. *In Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, pp 155-169. [<https://doi.org/10.1002/9781118792919.ch11>]
- JAFARBEGLOU, M., MARJANI, M. (2019) Comparison of the sedative effects of medetomidine administered intranasally, by atomization or drops, and intramuscular injection in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 46, n° 6, pp 815-819. [<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.05.003>]
- JALANKA, H.H., ROEKEN, B.O. (1990) The Use of Medetomidine, Medetomidine-Ketamine Combinations, and Atipamezole in Nondomestic Mammals: A Review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 21, n° 3, pp 259-282.
- JENDRNY, P., TWELE, F., MELLER, S., *et al.* (2021) Scent dog identification of SARS-CoV-2 infections in different body fluids. *BMC Infectious Diseases* vol. 21, n° 1, p 707. [<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06411-1>]
- JEPSEN, E.M., SCHEUN, J., DEHNHARD, M., *et al.* (2021) Non-invasive monitoring of glucocorticoid metabolite concentrations in native Indian, as well as captive and re-wilded tigers in South Africa. *General and Comparative Endocrinology* vol. 308, p 113783. [<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2021.113783>]
- JUNOT, S., TOUZOT-JOURDE, G. (2015) Guide pratique d'anesthésie du chien et du chat. Paris, Éditions Med'com.
- KEAY, J.M., SINGH, J., GAUNT, M.C., *et al.* (2006) Fecal glucocorticoids and their metabolites as indicators of stress in various mammalian species: a literature review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 37, n° 3, pp 234-244. [<https://doi.org/10.1638/05-050.1>]

- KEELING, L., JENSEN, P. (2017) Abnormal behaviour, stress and welfare. *The ethology of domestic animals: an introductory text*, CABI Books pp 119-134. [<https://doi.org/10.1079/9781786391650.0119>]
- KHADPEKAR, Y., WHITEMAN, J.P., DURRANT, B.S., *et al.* (2018) Approaches to studying behavior in captive sloth bears through animal keeper feedback. *Zoo Biology* vol. 37, n° 6, pp 408-415. [<https://doi.org/10.1002/zoo.21455>]
- KIM, Y.-W., SUH, S.-I., CHOI, R., *et al.* (2016) Evaluation of quality of anesthesia and analgesia and of vital signs after intramuscular administration of a combination of butorphanol, medetomidine and alfaxalone in cats. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 78, n° 3, pp 431-433. [<https://doi.org/10.1292/jvms.15-0288>]
- KOBAN, T., MIYAMOTO, M., DONMOYER, G., *et al.* (2005) Effects of positive reinforcement training on cortisol, hematology and cardiovascular parameters in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). In *Seventh International Conference On Environmental Enrichment. New-York, Etats Unis, 31 Juillet - 5 août 2005*, New-York, Wildlife Conservation Society.
- KOZLOWSKI, C.P. (2019) 13 - Stress and Animal Welfare—Endocrinological Evaluation. In Miller, R.E., Lamberski, N., Calle, P.P. (Éd.), *Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy, Volume 9* pp 23-75. St. Louis, Missouri, W.B. Saunders. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55228-8.00013-8>]
- KUNZ, E. (2014) Henri Laborit and the inhibition of action. *Dialogues in Clinical Neuroscience* vol. 16, n° 1, pp 113-117.
- BALL, R., HOFMEYR, M. (2014) Antelope. In *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, pp 831-841. [<https://doi.org/10.1002/9781118792919.ch60>]
- LAULE, G., BLOOMSMITH, M., SCHAPIRO, S. (2003) The Use of Positive Reinforcement Training Techniques to Enhance the Care, Management, and Welfare of Primates in the Laboratory. *Journal of Applied Animal Welfare Science* vol. 6, pp 163-73. [https://doi.org/10.1207/S15327604JAWS0603_02]
- LAURA H. GRAHAM, BROWN, J.L. (1996) Cortisol metabolism in the domestic cat and implications for non-invasive monitoring of adrenocortical function in endangered felids. *Zoo Biology* vol. 15, pp 71-82.
- LEE, D.Y., KIM, E., CHOI, M.H. (2015) Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports* vol. 48, n° 4, pp 209-216. [<https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275>]
- LIN, Y.-W., WANG, L.-C. (2018) Animal training and acupuncture in a Bengal tiger (*Panthera tigris tigris*) with hind limb paraparesis. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 49, n° 2, pp 493-496. [<https://doi.org/10.1638/2017-0105.1>]
- LINDNER, H.R. (1972) Enterohepatic circulation and the pattern of urinary excretion of cortisol metabolites in the ewe. *The Journal of Endocrinology* vol. 52, n° 1, pp 19-20.
- LOCHHEAD, J.J., THORNE, R.G. (2012) Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, n° 7, pp 614-628. [<https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.11.002>]

- LUEDERS, I., LUTHER, I., SCHEEPERS, G., *et al.* (2012) Improved semen collection method for wild felids: urethral catheterization yields high sperm quality in African lions (*Panthera leo*). *Theriogenology* vol. 78, n° 3, pp 696-701. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.02.026>]
- MARJANI, M., AKBARINEJAD, V., BAGHERI, M. (2015) Comparison of intranasal and intramuscular ketamine-midazolam combination in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 42, n° 2, pp 178-181. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12183>]
- MATTISON, S. (2012) Training birds and small mammals for medical behaviors. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice* vol. 15, n° 3, pp 487-499. [<https://doi.org/10.1016/j.cvex.2012.06.012>]
- MCCAIN, S., RAMSAY, E., ALLENDER, M.C., *et al.* (2009) Pyometra in captive large felids: a review of eleven cases. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 40, n° 1, pp 147-151. [<https://doi.org/10.1638/2008-0008.1>]
- MCFARLAND, D. (2020) Le comportement animal : psychobiologie, éthologie et évolution, 3ème éd., Paris, De Boeck supérieur.
- MCKINLEY, J., BUCHANAN-SMITH, H.M., BASSETT, L., *et al.* (2003) Training common marmosets (*Callithrix jacchus*) to cooperate during routine laboratory procedures: ease of training and time investment. *Journal of Applied Animal Welfare Science* vol. 6, n° 3, pp 209-220. [https://doi.org/10.1207/S15327604JAWS0603_06]
- MICIELI, F., SANTANGELO, B., REYNAUD, F., *et al.* (2017) Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 44, n° 4, pp 703-709. [<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.08.009>]
- MILLER, A., LEIGHTY, K.A., BETTINGER, T.L. (2013) Behavioral Analysis of Tiger Night Housing Practices. *Zoo Biology* vol. 32, n° 2, pp 189-194. [<https://doi.org/10.1002/zoo.21057>]
- MILLER, M., WEBER, M., NEIFFER, D., *et al.* (2003) Anesthetic induction of captive tigers (*Panthera tigris*) using a medetomidine-ketamine combination. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 34, n° 3, pp 307-308. [<https://doi.org/10.1638/02-036>]
- MOBERG, G.P. (2000) Biological response to stress: implications for animal welfare. In Moberg, G.P., Mench, J.A. (Éd.), *The Biology of Animal Stress: Basic Principles and Implications for Animal Welfare*. Wallingford, CAB, pp 1-21. [<https://doi.org/10.1079/9780851993591.0001>]
- MOHAPATRA, R.K., PANDA, S., ACHARYA, U.R. (2014) Study on activity pattern and incidence of stereotypic behavior in captive tigers. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 9, n° 4, pp 172-176. [<https://doi.org/10.1016/j.jveb.2014.04.003>]
- MORRIS, P.J. (2001) Chemical immobilization of felids, ursids, and small ungulates. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice* vol. 4, n° 1, pp 267-298. [[https://doi.org/10.1016/s1094-9194\(17\)30060-9](https://doi.org/10.1016/s1094-9194(17)30060-9)]
- MÖSTL, E., PALME, R. (2002) Hormones as indicators of stress. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 23, n° 1-2, pp 67-74. [[https://doi.org/10.1016/s0739-7240\(02\)00146-7](https://doi.org/10.1016/s0739-7240(02)00146-7)]
- MUSULIN, S.E., MARIANI, C.L., PAPICH, M.G. (2011) Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 34, n° 1, pp 17-24. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01186.x>]

- NAIDENKO, S.V., ALSHINETSKIY, M.V. (2020) Size Matters: Zoo Data Analysis Shows that the White Blood Cell Ratio Differs between Large and Small Felids. *Animals* vol. 10, n° 6, p 940. [<https://doi.org/10.3390/ani10060940>]
- NAPLES, L.M., LANGAN, J.N., KEARNS, K.S. (2010) Comparison of the anesthetic effects of oral transmucosal versus injectable medetomidine in combination with tiletamine-zolazepam for immobilization of chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 41, n° 1, pp 50-62. [<https://doi.org/10.1638/2009-0096.1>]
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (2008) Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC), National Academies Press (US).
- NIELSEN, L. (1999) Chemical immobilization of wild and exotic animals, Ames, Iowa State University Press.
- NOGUEIRA, G.P., SILVA, J.C. (1997) Plasma cortisol levels in captive wild felines after chemical restraint. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* vol. 30, n° 11, pp 1359-1361. [<https://doi.org/10.1590/s0100-879x1997001100016>]
- ODDEN, M., WEGGE, P. (2005) Spacing and activity patterns of leopards *Panthera pardus* in the Royal Bardia National Park, Nepal. *Wildlife Biology* vol. 11, n° 2, pp 145-152. [[https://doi.org/10.2981/0909-6396\(2005\)11\[145:SAAPOL\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2981/0909-6396(2005)11[145:SAAPOL]2.0.CO;2)]
- OFRI, R., HOROWITZ, I., JACOBSON, S., *et al.* (1998) The effects of anesthesia and gender on intraocular pressure in lions (*Panthera leo*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 29, n° 3, pp 307-310.
- OWEN, Y., AMORY, J.R. (2011) A case study employing operant conditioning to reduce stress of capture for red-bellied tamarins (*Saguinus labiatus*). *Journal of Applied Animal Welfare Science* vol. 14, n° 2, pp 124-137. [<https://doi.org/10.1080/10888705.2011.551625>]
- ÖZKAN, B., SONMEZ, K., KOENHEMSI, L., *et al.* (2018) Capture myopathy accompanied with severe enteritis in a female lion. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*, vol. 2 (1), pp 1-7.
- PARNELL, T., NARAYAN, E.J., MAGRATH, M.J.L., *et al.* (2014) Evaluating physiological stress in Sumatran tigers (*Panthera tigris* ssp. *sumatrae*) managed in Australian zoos. *Conservation Physiology* vol. 2, n° 1, p 38. [<https://doi.org/10.1093/conphys/cou038>]
- PATERSON, J. (2014) Capture Myopathy. In *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, pp 171-179. [<https://doi.org/10.1002/9781118792919.ch12>]
- PENIGUEL, J.A. (2020) Anesthésie par voie orale en faune sauvage : revue bibliographique, enquête auprès des vétérinaires de parc zoologique français et essais au parc zoologique de La Palmyre. Thèse Méd. Vét. Nantes.
- PLATT, S.R., RANDELL, S.C., SCOTT, K.C., *et al.* (2000) Comparison of plasma benzodiazepine concentrations following intranasal and intravenous administration of diazepam to dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 61, n° 6, pp 651-654. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.651>]
- POMERANTZ, O., PAUKNER, A., TERKEL, J. (2012) Some stereotypic behaviors in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) are correlated with both perseveration and the ability to cope with acute

stressors. *Behavioural Brain Research* vol. 230, n° 1, pp 274-280. [https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.019]

PRESCOTT, M., BUCHANAN-SMITH, H. (2003) Training Nonhuman Primates Using Positive Reinforcement Techniques. *Journal of Applied Animal Welfare Science* vol. 6, pp 157-61. [https://doi.org/10.1207/S15327604JAWS0603_01]

PRESTON, B.T., STEVENSON, I.R., LINCOLN, G.A., *et al.* (2012) Testes size, testosterone production and reproductive behaviour in a natural mammalian mating system. *The Journal of Animal Ecology* vol. 81, n° 1, pp 296-305. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2656.2011.01907.x]

PRYOR, K. (2009) *Reaching the Animal Mind: Clicker Training and What It Teaches Us About All Animals*. New York, Scribner.

PRYOR, K. (2002) *Don't Shoot the Dog!: The New Art of Teaching and Training*. Aurimont, Les Editions du Génie canin.

PUBCHEM (2022) Medetomidine. *In PubChem*. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68602] (consulté le 23/10/2022).

QUIRKE, T., O'RIORDAN, R.M., ZUUR, A. (2012) Factors influencing the prevalence of stereotypical behaviour in captive cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Applied Animal Behaviour Science* vol. 142, n° 3, pp 189-197. [https://doi.org/10.1016/j.applanim.2012.09.007]

RAMSAY, E.C. (2014) *Felids. In Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, pp 635-646. [https://doi.org/10.1002/9781118792919.ch45]

RAMSAY, E.C., GROVE, D., MILLER, M., *et al.* (1999) Immobilization of Felids Using Oral Detomidine and Ketamine. *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*, vol. 1, pp 47-48.

RIGAUX, G. (2021) *Zoo animal training: guide à l'usage de l'entraîneur en parc zoologique*. Lamain (Belgique), Editions R com'.

RIJNBERK, A., KINDEREN, P.J. der, THIJSSSEN, J.H.H. (1968) Investigations on the adrenocortical function of normal dogs. *Journal of Endocrinology* vol. 41, n° 3, pp 387-395. [https://doi.org/10.1677/joe.0.0410387]

RODAN, I. (2010) Understanding feline behavior and application for appropriate handling and management. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 25, n° 4, pp 178-188. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2010.09.001]

ROMANO, M.C., RODAS, A.Z., VALDEZ, R.A., *et al.* (2010) Stress in wildlife species: noninvasive monitoring of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* vol. 17, n° 3, pp 209-212. [https://doi.org/10.1159/000258726]

ROMERO, L., BUTLER, L. (2007) Endocrinology of Stress. *International Journal of Comparative Psychology* vol. 20, pp 89-95. [https://doi.org/10.46867/IJCP.2007.20.02.15]

ROOS, J. (2015) *Le stress lié à la relation homme-animal objectivé par des méthodes non invasives (dosage des glucocorticoïdes fécaux par dosage radioimmunologique et immunoenzymatique sur les félins de la Ménagerie du Jardin des Plantes*. Thèse Méd. Vét. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

- SAJJAD, S., FAROOQ, U., ANWAR, M.M., *et al.* (2011) Effect of Captive Environment on Plasma Cortisol Level and Behavioral Pattern of Bengal Tigers (*Panthera tigris tigris*). *Pakistan Veterinary Journal* vol. 31, pp 253-8318.
- SALARPOUR, M., SAKHAEI, E., SAMIMI, A.S., *et al.* (2022) Comparative evaluation of the sedative and physiological effects of medetomidine alone and in combination with pethidine, morphine, tramadol, and methadone in goats. *Veterinary Medicine and Science* vol. 8, n° 4, pp 1664-1670. [<https://doi.org/10.1002/vms3.806>]
- SANTANGELO, B., HAREL, M., FOUREL, I., *et al.* (2019) Intranasal dexmedetomidine in healthy beagles: An echocardiographic and pharmacokinetic/pharmacodynamic study. *Veterinary Journal* vol. 251, p 105346. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105346>]
- SANTANGELO, B., MICIELI, F., MARINO, F., *et al.* (2016a) Plasma concentrations and sedative effects of a dexmedetomidine, midazolam, and butorphanol combination after transnasal administration in healthy rabbits. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 39, n° 4, pp 408-411. [<https://doi.org/10.1111/jvp.12282>]
- SANTANGELO, B., MICIELI, F., MOZZILLO, T., *et al.* (2016b) Transnasal administration of a combination of dexmedetomidine, midazolam and butorphanol produces deep sedation in New Zealand White rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 43, n° 2, pp 209-214. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12278>]
- SAPOLSKY, R.M., ROMERO, L.M., MUNCK, A.U. (2000) How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews* vol. 21, n° 1, pp 55-89. [<https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>]
- SCHAEFER, A.L., JONES, S.D., STANLEY, R.W. (1997) The use of electrolyte solutions for reducing transport stress. *Journal of Animal Science* vol. 75, n° 1, pp 258-265. [<https://doi.org/10.2527/1997.751258x>]
- SELVARAJ, K., GOWTHAMARAJAN, K., KARRI, V.V.S.R. (2018) Nose to brain transport pathways an overview: potential of nanostructured lipid carriers in nose to brain targeting. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* vol. 46, n° 8, pp 2088-2095. [<https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1420073>]
- SEMJONOV, A., ANDRIANOV, V., RAATH, J.P., *et al.* (2017) Evaluation of BAM (butorphanol-azaperone-medetomidine) in captive African lion (*Panthera leo*) immobilization. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 44, n° 4, pp 883-889. [<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.02.001>]
- SERRES-CORRAL, P., FERNÁNDEZ-BELLON, H., PADILLA-SOLÉ, P., *et al.* (2021) Evaluation of Fecal Glucocorticoid Metabolite Levels in Response to a Change in Social and Handling Conditions in African Lions (*Panthera leo bleyenberghi*). *Animals* vol. 11, n° 7, p 1877. [<https://doi.org/10.3390/ani11071877>]
- SHERIFF, M.J., DANTZER, B., DELEHANTY, B., *et al.* (2011) Measuring stress in wildlife: techniques for quantifying glucocorticoids. *Oecologia* vol. 166, n° 4, pp 869-887. [<https://doi.org/10.1007/s00442-011-1943-y>]
- SHURY, T. (2014) Physical Capture and Restraint. *In Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, pp 109-124. [<https://doi.org/10.1002/9781118792919.ch7>]

- SINCLAIR, M. (2003) A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian veterinary journal* vol. 44, pp 885-97.
- SJAHFIRDI, L., TUMBELAKA, L., YANA, A., *et al.* (2021) Positive Reinforcement Conditioning as Sumatran Tiger's (*Panthera tigris sumatrae*) Social Enrichment at Tambling Wildlife Nature Conservation Rescue Centre, Lampung, Indonesia. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity* vol. 23, pp 55-61. [<https://doi.org/10.13057/biodiv/d230107>]
- SLEEMAN, J.M., CARTER, W., TOBIN, T., *et al.* (1997) Immobilization of domestic goats (*Capra hircus*) using orally administered carfentanil citrate and detomidine hydrochloride. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 28, n° 2, pp 158-165.
- SONTAKKE, S., UMAPATHY, G., KUMAR, D., *et al.* (2017) A manual on Chemical Immobilization of wild animals. Technical report. *Central Zoo Authority and Laboratory for the Conservation and Endangered Species (LaCONES), India, pp 1-77.* [[https://cza.nic.in/uploads/documents/publications/english/Final%20Manual%20Chemical%20Immobilization%20of%20Wild%20Animals%20\(1\).pdf](https://cza.nic.in/uploads/documents/publications/english/Final%20Manual%20Chemical%20Immobilization%20of%20Wild%20Animals%20(1).pdf)] consulté la dernière fois le 19/12/2022.
- SONTAKKE, S.D., UMAPATHY, G., SHIVAJI, S. (2009) Yohimbine antagonizes the anaesthetic effects of ketamine-xylazine in captive Indian wild felids. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 36, n° 1, pp 34-41. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00427.x>]
- SPENCER, R.L., KALMAN, B.A., DHABHAR, F.S. (2011) Role of Endogenous Glucocorticoids in Immune System Function: Regulation and Counterregulation. *In Comprehensive Physiology*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, pp 381-423. [<https://doi.org/10.1002/cphy.cp070418>]
- STANDER, P.E., MORTEL, P.vdB. (1991) Field immobilization of lions using disassociative anaesthetics in combination with sedatives. *African Journal of Ecology* vol. 29, n° 2, pp 137-148. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2028.1991.tb00994.x>]
- STANTON, L.A., SULLIVAN, M.S., FAZIO, J.M. (2015) A standardized ethogram for the felidae: A tool for behavioral researchers. *Applied Animal Behaviour Sciences*, vol. 173 pp 3-16. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.applanim.2015.04.001>]
- TAATI, M., RAISI, A. (2017) Electrocardiogram Assessment in Chough (*Pyrrhocorax pyrrhocorax*) Following Intranasal Administration of Anesthetics. *Iranian Journal of Veterinary Surgery* vol. 12, n° 2, pp 1-8. [<https://doi.org/10.22034/ivsa.2018.106258.1129>]
- TERIO, K.A., CITINO, S.B., BROWN, J.L. (1999) Fecal cortisol metabolite analysis for noninvasive monitoring of adrenocortical function in the cheetah (*Acinonyx jubatus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* vol. 30, n° 4, pp 484-491.
- THORNE, R.G., PRONK, G.J., PADMANABHAN, V., *et al.* (2004) Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience* vol. 127, n° 2, pp 481-496. [<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.05.029>]
- THORPE, W.H. (1969) Learning and instinct in animals, 2ème ed., London, Methuen.
- TOMIZAWA, N., TSUJIMOTO, T., ITOH, K., *et al.* (1997) Chemical restraint of African lions (*Panthera leo*) with medetomidine-ketamine. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 59, n° 4, pp 307-310. [<https://doi.org/10.1292/jvms.59.307>]

- TRANQUILLI, W.J., THURMON, J.C., GRIMM, K.A., *et al.* (Éd.) (2015) *Veterinary anesthesia and analgesia*, Fifth edition. Ames, Iowa, Wiley Blackwell.
- VAN HAAFTEN, K.A., FORSYTHE, L.R.E., STELOW, E.A., *et al.* (2017) Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 251, n° 10, pp 1175-1181. [<https://doi.org/10.2460/javma.251.10.1175>]
- VAZ, J., NARAYAN, E.J., DILEEP KUMAR, R., *et al.* (2017) Prevalence and determinants of stereotypic behaviours and physiological stress among tigers and leopards in Indian zoos. *PloS One* vol. 12, n° 4, p 174711. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174711>]
- VESAL, N., ESKANDARI, M.H. (2006) Sedative effects of midazolam and xylazine with or without ketamine and detomidine alone following intranasal administration in Ring-necked Parakeets. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 228, n° 3, pp 383-388. [<https://doi.org/10.2460/javma.228.3.383>]
- VESAL, N., TABATABAEI NAEINI, A. (2007) Immobilization and Anesthesia of African lion (*Panthera leo*) 5 Cases. *Iranian Journal of Veterinary Surgery* vol. 02, n° 3, pp 77-83.
- VESAL, N., ZARE, P. (2006) Clinical evaluation of intranasal benzodiazepines, alpha-agonists and their antagonists in canaries. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 33, n° 3, pp 143-148. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00244.x>]
- VLERICK, L., DEVREESE, M., PEREMANS, K., *et al.* (2020) Pharmacokinetics, absolute bioavailability and tolerability of ketamine after intranasal administration to dexmedetomidine sedated dogs. *PloS One* vol. 15, n° 1, p e0227762. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227762>]
- VOLPATO, J., MATTOSO, C.R.S., BEIER, S.L., *et al.* (2015) Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in combination with ketamine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 17, n° 6, pp 500-506. [<https://doi.org/10.1177/1098612X14549214>]
- VON DER OHE, C.G., SERVHEEN, C. (2002) Measuring Stress in Mammals Using Fecal Glucocorticoids: Opportunities and Challenges. *Wildlife Society Bulletin (1973-2006)* vol. 30, n° 4, pp 1215-1225.
- WARDZYNSKI, C. (2004) Contention des mammifères en parc zoologique. Thèse de Médecine vétérinaire, Maisons-Alfort, Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort.
- WEILAND, L.C., KLUGE, K., KUTTER, A.P.N., *et al.* (2017) Clinical evaluation of intranasal medetomidine-ketamine and medetomidine-S(+)-ketamine for induction of anaesthesia in rabbits in two centres with two different administration techniques. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 44, n° 1, pp 98-105. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12408>]
- WELLER, S.H., BENNETT, C.L. (2001) Twenty-four hour activity budgets and patterns of behavior in captive ocelots (*Leopardus pardalis*). *Applied Animal Behaviour Science* vol. 71, n° 1, pp 67-79. [[https://doi.org/10.1016/s0168-1591\(00\)00169-6](https://doi.org/10.1016/s0168-1591(00)00169-6)]
- WENGER, S., BUSS, P., JOUBERT, J., *et al.* (2010) Evaluation of butorphanol, medetomidine and midazolam as a reversible narcotic combination in free-ranging African lions (*Panthera leo*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 37, n° 6, pp 491-500. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00569.x>]

WIELEBNOWSKI, N. (2003) Stress and distress: evaluating their impact for the well-being of zoo animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 223, n° 7, pp 973-977. [<https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.973>]

WIELEBNOWSKI, N.C., FLETCHALL, N., CARLSTEAD, K., *et al.* (2002) Noninvasive assessment of adrenal activity associated with husbandry and behavioral factors in the North American clouded leopard population. *Zoo Biology* vol. 21, n° 1, pp 77-98. [<https://doi.org/10.1002/zoo.10005>]

WINGFIELD, J.C., ROMERO, L.M. (2011) Adrenocortical Responses to Stress and Their Modulation in Free-Living Vertebrates. In *Comprehensive Physiology*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, pp 211-234. [<https://doi.org/10.1002/cphy.cp070411>]

YOUNG, K.M., WALKER, S.L., LANTHIER, C., *et al.* (2004) Noninvasive monitoring of adrenocortical activity in carnivores by fecal glucocorticoid analyses. *General and Comparative Endocrinology* vol. 137, n° 2, pp 148-165. [<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2004.02.016>]

ZEILER, G., RIOJA, E., BOUCHER, C., *et al.* (2013) Anaesthetic management of two Bengal tiger (*Panthera tigris tigris*) cubs for fracture repair. *Journal of the South African Veterinary Association* vol. 84. [<https://doi.org/10.4102/jsava.v84i1.995>]

Annexe 1

Classification ASA (American Society of Anesthesiologists, 2020)

Current Definitions and ASA-Approved Examples

ASA PS Classification	Definition	Adult Examples, Including, but not Limited to:	Pediatric Examples, Including but not Limited to:	Obstetric Examples, Including but not Limited to:
ASA I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use	Healthy (no acute or chronic disease), normal BMI percentile for age	
ASA II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity (30<BMI<40), well-controlled DM/HTN, mild lung disease	Asymptomatic congenital cardiac disease, well controlled dysrhythmias, asthma without exacerbation, well controlled epilepsy, non-insulin dependent diabetes mellitus, abnormal BMI percentile for age, mild/moderate OSA, oncologic state in remission, autism with mild limitations	Normal pregnancy*, well controlled gestational HTN, controlled preeclampsia without severe features, diet-controlled gestational DM.
ASA III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity (BMI ≥40), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, history (>3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.	Uncorrected stable congenital cardiac abnormality, asthma with exacerbation, poorly controlled epilepsy, insulin dependent diabetes mellitus, morbid obesity, malnutrition, severe OSA, oncologic state, renal failure, muscular dystrophy, cystic fibrosis, history of organ transplantation, brain/spinal cord malformation, symptomatic hydrocephalus, premature infant PCA <60 weeks, autism with severe limitations, metabolic disease, difficult airway, long term parenteral nutrition. Full term infants <6 weeks of age.	Preeclampsia with severe features, gestational DM with complications or high insulin requirements, a thrombophilic disease requiring anticoagulation.
ASA IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Recent (<3 months) MI, CVA, TIA or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, shock, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis	Symptomatic congenital cardiac abnormality, congestive heart failure, active sequelae of prematurity, acute hypoxic-ischemic encephalopathy, shock, sepsis, disseminated intravascular coagulation, automatic implantable cardioverter-defibrillator, ventilator dependence, endocrinopathy, severe trauma, severe respiratory distress, advanced oncologic state.	Preeclampsia with severe features complicated by HELLP or other adverse event, peripartum cardiomyopathy with EF <40, uncorrected/decompensated heart disease, acquired or congenital.
ASA V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction	Massive trauma, intracranial hemorrhage with mass effect, patient requiring ECMO, respiratory failure or arrest, malignant hypertension, decompensated congestive heart failure, hepatic encephalopathy, ischemic bowel or multiple organ/system dysfunction.	Uterine rupture.
ASA VI	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes			

* Although pregnancy is not a disease, the parturient's physiologic state is significantly altered from when the woman is not pregnant, hence the assignment of ASA 2 for a woman with uncomplicated pregnancy.

**The addition of "E" denotes Emergency surgery: (An emergency is defined as existing when delay in treatment of the patient would lead to a significant increase in the threat to life or body part)

Annexe 2

Questionnaire à remplir lors d'une manipulation

Thèse véto : Tranquillisation par voie intra-nasale Félins – Juliette DEBAR

A remplir avant l'intervention :

Identification :

Nom de l'animal	
Espèce	
Poids (estimé ou réel : à entourer)	
Date	
Nom de la personne réalisant le suivi	

Anamnèse et commémoratifs :

Infos complémentaires :

1^{ère} intervention ? Ou n° sur total prévu (n° X / Y) ?	
Date de la dernière intervention ?	
Manipulation entre ces deux interventions ?	
Problèmes médicaux (avant/pendant/après) ?	

Intervention :

Type d'intervention (entourer)			
Mise en caisse	Examen complémentaire (radio, écho, ...) : préciser	Injections	Sortie (trappes)
(Transport)	(Anesthésie)	Autre : préciser	

Dispositif d'injection utilisé				
Seringue	Dispositif Pneumodog	Canule	Cathéter	Autre (préciser)

Échantillon utilisé : n°

Protocole utilisé (si connu) : Midazolam / Butorphanol / Médétomidine forte dose / Médétomidine faible dose

Commentaire :

Avant l'injection/la manipulation :

Caractère de l'animal :

Habituellement :

Probabilité qu'il soit agressif envers un autre animal en chargeant, grognant, mordant ? 1 = pas du tout ; 5 = extrêmement	
Probabilité qu'il soit agressif envers une personne (autre que son soigneur) en venant à la grille, en chargeant, et en grognant ? 1 = pas du tout ; 5 = extrêmement	
Caractère global ? (Entourer)	Très paisible, Paisible, <i>Manipulable</i> , Agressif, Très agressif

Aujourd'hui :

Probabilité qu'il soit agressif envers un autre animal en chargeant, grognant, mordant ? 1 = pas du tout ; 5 = extrêmement	
Probabilité qu'il soit agressif envers une personne (autre que son soigneur) en venant à la grille, en chargeant, et en grognant ? 1 = pas du tout ; 5 = extrêmement	
Caractère global ce jour ? (Entourer)	Très paisible, Paisible, <i>Manipulable</i> , Agressif, Très agressif

Commentaires :

Description de l'environnement :

Environnement (entourer)	Très calme / Calme / Bruyant / Très bruyant
Nombre de personnes présentes	
Présence du public ?	
Autres animaux présents ? Si oui, lesquels ?	
Autres facteurs environnementaux ? (Travaux, musique, conditions météorologiques, ...)	

10 minutes avant l'injection :

Évaluation du stress :

Echelle utilisée : (Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in combination with ketamine in cats – Volpato et al – JFMS – Table 1)

Note	Degré de stress	Modifications observées
0	Absence de stress	Aucune résistance à la manipulation réalisée
1	Faible	Légère résistance à la manipulation, effectue quelques mouvements ou devient anxieux

2	Modéré	Résistance modérée à la manipulation réalisée, effectuée des mouvements constants mais pas vigoureux, devient anxieux, peut vocaliser.
3	Sévère	Résistance sévère à la manipulation réalisée, effectuée des mouvements constants et vigoureux, devient anxieux et vocalise. Peut devenir agressif (peut mordre et griffer), peut uriner ou déféquer.

Évaluation stress via éthogramme : entourer les comportements observés pendant 10 minutes.

Injection :

Heure de l'injection (= T0)			
Réaction à l'injection			
Absence de réaction	Réaction légère	Réaction modérée	Réaction importante
Commentaire :			
Facilité d'administration			
Facile	Quelques difficultés	De grandes difficultés	
Commentaire :			
Totalité du volume injecté ? Oui / Non (quel volume ?)			

Commentaire :

Commentaires sur intervention :

Suivi

Suivi de la fréquence respiratoire (FR) en mouvements par minute (mpm) pris sur 30 secondes :

	T0	T + 5 min	T+ 10 min	T + 15 min
FR (mpm)				

Évaluation de la sédation :

Échelle de Volpato (modifiée) :

Heure d'évaluation			T0	T + 5 min	T + 10 min	T + 15 min
Note	Degré de sédation	Modifications observées				
0	Absence de sédation	Pas de sédation observée, l'animal montre des mouvements normaux				
1	Absence de sédation avec perte d'attention	Pas de sédation observée, mais l'animal est moins réactif à son environnement				

2	Faible	Animal présente une légère ataxie mais reste debout				
3	Modéré	Animal présente une ataxie modérée, un décubitus, et montre de légères réactions (auditives, visuelles, tactiles)				
4	Intense	Animal présente un décubitus latéral, et aucune réponse aux stimuli (auditifs, visuels, tactiles)				

Score de sédation (Naples, 2010)

Catégorie	Description	Score	T0	T + 5 min	T + 10 min	T + 15 min
Posture	Déplacements continus	0				
	Position debout ou assise sans déplacement	1				
	Décubitus	2				
Neurologique	Non modifié	0				
	Incoordination des mouvements, paupières partiellement closes	1				
	Ataxie marquée	2				
	Tente de se mettre debout sans succès	3				
	Inconscient	4				
Stimulation à distance	Réactif même sans stimuli	0				
	Réactif aux sons de faible intensité ou aux mouvements dans la pièce	1				
	Réactif aux sons de forte intensité	2				
	Non réactif aux sons de forte intensité	3				
Stimulation tactile	Stimulus impossible	0				
	Réaction à la stimulation tactile (perche)	1				
	Retire le membre à la stimulation douloureuse seulement (pincement interdigité)	2				
	Pas de réaction au stimulus douloureux	3				

Evaluation du stress:

Echelle utilisée : (Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in combination with ketamine in cats – Volpato et al – JFMS – Table 1)

Heure d'évaluation			T0	T + 5 min	T + 10 min	T + 15 min
Note	Degré de stress	Modifications observées				
0	Absence de stress	Aucune résistance à la manipulation réalisée				

1	Faible	Légère résistance à la manipulation, effectue quelques mouvements ou devient anxieux				
2	Modéré	Résistance modérée à la manipulation réalisée, effectue des mouvements constants mais pas vigoureux, devient anxieux, peut vocaliser.				
3	Sévère	Résistance sévère à la manipulation réalisée, effectue des mouvements constants et vigoureux, devient anxieux et vocalise. Peut devenir agressif (peut mordre et griffer), peut uriner ou déféquer.				

Éthogramme : (Évaluation stress via éthogramme : entourer les comportements observés pendant 10 minutes)

Commentaires :

T	Commentaire
T0	
T + 5 min	
T + 10 min	
T + 15 min	

Suivi de la fréquence respiratoire (FR) en mouvements par minute (mpm) pris sur 30 secondes :

	T + 30 min	T + 45 min	T + 1 h	T + 2 h
FR (mpm)				

Évaluation de la sédation :

Échelle de Volpato :

Heure d'évaluation			T + 30 min	T + 45 min	T + 1 h	T + 2 h
Note	Degré de sédation	Modifications observées				
0	Absence de sédation	Pas de sédation observée, l'animal montre des mouvements normaux				
1	Absence de sédation avec perte d'attention	Pas de sédation observée, mais l'animal est moins réactif à son environnement				
2	Faible	Animal présente une légère ataxie mais reste debout				
3	Modéré	Animal présente une ataxie modérée, un décubitus, et montre de légères réactions (auditives, visuelles, tactiles)				

4	Intense	Animal présente un décubitus latéral, et aucune réponse aux stimuli (auditifs, visuels, tactiles)				
---	---------	---	--	--	--	--

Score de sédation (Naples, 2010):

Catégorie	Description	Score	T + 30	T + 45 min	T + 1 h	T + 2 h
Posture	Déplacements continus	0				
	Position debout ou assise sans déplacement	1				
	Décubitus	2				
Neurologique	Non modifié	0				
	Incoordination des mouvements, paupières partiellement closes	1				
	Ataxie marquée	2				
	Tente de se mettre debout sans succès	3				
	Inconscient	4				
Stimulation à distance	Réactif même sans stimuli	0				
	Réactif aux sons de faible intensité ou aux mouvements dans la pièce	1				
	Réactif aux sons de forte intensité	2				
	Non réactif aux sons de forte intensité	3				
Stimulation tactile	Stimulus impossible	0				
	Réaction à la stimulation tactile (perche)	1				
	Retire le membre à la stimulation douloureuse seulement (pincement interdigité)	2				
	Pas de réaction au stimulus douloureux	3				

Evaluation du stress:

Echelle utilisée: (Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in combination with ketamine in cats – Volpato et al – JFMS – Table 1)

Heure d'évaluation			T + 30 min	T + 45 min	T + 1 h	T + 2 h
Note	Degré de stress	Modifications observées				
0	Absence de stress	Aucune résistance à la manipulation réalisée				

1	Faible	Légère résistance à la manipulation, effectue quelques mouvements ou devient anxieux				
2	Modéré	Résistance modérée à la manipulation réalisée, effectue des mouvements constants mais pas vigoureux, devient anxieux, peut vocaliser.				
3	Sévère	Résistance sévère à la manipulation réalisée, effectue des mouvements constants et vigoureux, devient anxieux et vocalise. Peut devenir agressif (peut mordre et griffer), peut uriner ou déféquer.				

Éthogramme : (Évaluation stress via éthogramme : entourer les comportements observés pendant 10 minutes)

Commentaires :

T	Commentaire
T + 30 min	
T + 45 min	
T + 1h	
T + 2h	

Suivi de la fréquence respiratoire (FR) en mouvements par minute (mpm) pris sur 30 secondes :

	T + 6-8 h	T + 24 h	T + 48 h
FR (mpm)			

Évaluation de la sédation :

Échelle de Volpato :

Heure d'évaluation			T + 6-8 h	T + 24 h	T + 48 h
Note	Degré de sédation	Modifications observées			
0	Absence de sédation	Pas de sédation observée, l'animal montre des mouvements normaux			
1	Absence de sédation avec perte d'attention	Pas de sédation observée, mais l'animal est moins réactif à son environnement			
2	Faible	Animal présente une légère ataxie mais reste debout			
3	Modéré	Animal présente une ataxie modérée, un décubitus, et montre de légères réactions			

		(auditives, visuelles, tactiles)			
4	Intense	Animal présente un décubitus latéral, et aucune réponse aux stimuli (auditifs, visuels, tactiles)			

Score de sédation (Naples, 2010)

Catégorie	Description	Score	T + 6-8 h	T + 24 h	T + 48 h
Posture	Déplacements continus	0			
	Position debout ou assise sans déplacement	1			
	Décubitus	2			
Neurologique	Non modifié	0			
	Incoordination des mouvements, paupières partiellement closes	1			
	Ataxie marquée	2			
	Tente de se mettre debout sans succès	3			
	Inconscient	4			
Stimulation à distance	Réactif même sans stimuli	0			
	Réactif aux sons de faible intensité ou aux mouvements dans la pièce	1			
	Réactif aux sons de forte intensité	2			
	Non réactif aux sons de forte intensité	3			
Stimulation tactile	Stimulus impossible	0			
	Réaction à la stimulation tactile (perche)	1			
	Retire le membre à la stimulation douloureuse seulement (pincement interdigité)	2			
	Pas de réaction au stimulus douloureux	3			

Évaluation du stress:

Échelle utilisée: (Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in combination with ketamine in cats – Volpato et al – JFMS – Table 1)

Heure d'évaluation			T + 6-8 h	T + 24 h	T + 48 h
Note	Degré de stress	Modifications observées			

0	Absence de stress	Aucune résistance à la manipulation réalisée			
1	Faible	Légère résistance à la manipulation, effectue quelques mouvements ou devient anxieux			
2	Modéré	Résistance modérée à la manipulation réalisée, effectue des mouvements constants mais pas vigoureux, devient anxieux, peut vocaliser.			
3	Sévère	Résistance sévère à la manipulation réalisée, effectue des mouvements constants et vigoureux, devient anxieux et vocalise. Peut devenir agressif (peut mordre et griffer), peut uriner ou déféquer.			

Éthogramme : (Évaluation stress via éthogramme : entourer les comportements observés pendant 10 minutes)

Commentaires :

T	Commentaire
T + 6-8h	
T + 24h	
T + 48h	

Commentaires :

LA TRANQUILLISATION PAR VOIE INTRA-NASALE CHEZ LES GRANDS FÉLINS : UN MOYEN DE RÉDUIRE LE STRESS ?

AUTEUR : Juliette DEBAR

RÉSUMÉ :

L'anesthésie des grands félins est courante en parc zoologique, bien que risquée pour la santé de l'animal et la sécurité du personnel. Les anesthésies peuvent produire des effets secondaires, et un stress important. Le « medical training », ou entraînement médical, offre une alternative pour les éviter. Cependant, les animaux ne sont pas toujours coopératifs. En réduisant le stress et en facilitant les actes vétérinaires lors d'un entraînement médical, la tranquillisation présente un bon compromis. La voie intra-nasale, encore peu utilisée en médecine vétérinaire, est efficace avec peu d'effets secondaires.

Cette étude expérimentale prospective, à dimension observationnelle et descriptive, évalue les effets de tranquillisation du butorphanol (0,1 mg/kg) ou de la médétomidine (5 ou 10 µg /kg), la réduction du stress, et la faisabilité de ces administrations par voie intra-nasale. Les molécules ont été instillées à l'aide d'une seringue dans une narine de deux tigres (*Panthera tigris*) et quatre léopards (*Panthera pardus*). En double aveugle, différents paramètres cliniques, instrumentaux et comportementaux (fréquence respiratoire, scores de sédation de Volpato modifié, de Naples, d'évaluation du stress de Volpato, facilité d'administration et réaction, comportements) ont été étudiés.

Les instillations par voie intra-nasale sont réalisables, chez les tigres et les léopards, même si les réactions à l'administration sont individu-dépendantes. La médétomidine a produit ici des effets de tranquillisation, voire de sédation à plus forte dose. Ce résultat dépend des conditions de stress auxquelles les individus étaient soumis. Elle a produit des effets physiologiques visibles : baisse de la fréquence respiratoire, mydriase, vasoconstriction périphérique. De la nausée et un vomissement ont aussi été observés sans lien avéré. L'analyse des comportements et l'utilisation de l'échelle de Volpato traduisent une réduction du stress, suite à la tranquillisation par voie intra-nasale.

Il s'agit donc d'une voie alternative à la voie intramusculaire lors de tranquillisation pour des manipulations pouvant entraîner un stress modéré.

MOTS CLÉS :

INTRA-NASALE, MÉDÉTOMIDINE, TRANQUILLISATION, GRANDS FÉLINS, STRESS, ÉTHOGRAMME, ENTRAÎNEMENT MÉDICAL

JURY :

Président : Pr Patrick VERWAERDE

Directeur de thèse : Pr Christophe DEGUEURCE

Examineur : Dr Pascal ARNÉ

Invitée : Dr Mélissa PACE

INTRA-NASAL TRANQUILLISATION IN BIG CATS : A WAY TO REDUCE STRESS?

AUTHOR: Juliette DEBAR

SUMMARY:

Anaesthesia of big cats is common in zoos, although risky for the health of the animal and the safety of staff. Anaesthetics can produce side effects, and significant stress. Medical training offers an alternative to avoid anaesthesia. However, animals are not always cooperative. By reducing stress and facilitating veterinary procedures during medical training, it offers a good compromise. Intranasal administration, which is still not widely used in veterinary medicine, is effective with few side effects.

This prospective, observational and descriptive experimental study evaluates the tranquillisation effects of butorphanol (0.1 mg/kg) or medetomidine (5 or 10 µg/kg), the reduction of stress, and the feasibility of these intra-nasal administrations. The molecules were instilled into the nostrils of two tigers (*Panthera tigris*) and four leopards (*Panthera pardus*) using a syringe. In a double-blind design, different clinical, instrumental and behavioural parameters (respiratory rate, modified Volpato sedation score, Naples score, Volpato stress score, ease of administration and response, temperament, behaviour) were studied at different times during the protocol.

Intranasal instillations are feasible in both tigers and leopards, although reactions to administration are self-dependent. Medetomidine produced tranquillising and even sedating effects at higher doses. This result depends on the stress conditions to which the individuals were subjected. It produced visible physiological effects: decrease in respiratory rate, mydriasis, peripheral vasoconstriction. Nausea and vomiting were also observed but not linked. Behavioural analysis and the use of the Volpato scale indicate a reduction in stress following intra-nasal tranquillisation.

This is therefore an alternative route to intramuscular tranquillisation for manipulations that may cause moderate stress.

KEYWORDS:

INTRA-NASAL, MEDETOMIDINE, TRANQUILLISATION, BIG CATS, STRESS, ETHOGRAM, MEDICAL TRAINING

JURY:

Chairperson: Pr Patrick VERWAERDE

Thesis Director: Pr Christophe DEGUEURCE

Reviewer: Dr Pascal ARNÉ

Guest: Dr Mélissa PACE