



HAL
open science

Restriction hydrique utilisée chez les primates engagés en recherche : exploration des paramètres physiologiques et du comportement

Marthe Dargelos

► To cite this version:

Marthe Dargelos. Restriction hydrique utilisée chez les primates engagés en recherche : exploration des paramètres physiologiques et du comportement. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04810755

HAL Id: dumas-04810755

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04810755v1>

Submitted on 29 Nov 2024

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 2024

**RESTRICTION HYDRIQUE UTILISÉE CHEZ LES PRIMATES
ENGAGÉS EN RECHERCHE : EXPLORATION DES
PARAMÈTRES PHYSIOLOGIQUES ET DU
COMPORTEMENT**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 15 octobre 2024

par

Marthe DARGELOS

sous la direction de
Fanny PILOT-STORCK

JURY

Présidente du jury :	Mme Christelle MAUREY-GUÉNEC	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Fanny PILOT-STORCK	Professeur à VetAgro Sup
Examinatrice :	Mme Caroline GILBERT	Professeur à l'EnvA

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

version mai 2024



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

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benchenkroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
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	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fedenghi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	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
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	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	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Béguin	Jérémy	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
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
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	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	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
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
Mme	Mimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
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
M	Radière	Guéric	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

A la Présidente du Jury de cette thèse, Mme Christelle Maurey-Guénec, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté de présider la soutenance de cette thèse, pour votre relecture et pour l'attention portée à mon travail,

Sincères remerciements.

A Mme Fanny Pilot-Storck, Professeur à VetAgro Sup,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Votre soutien inestimable, vos conseils éclairés, et votre engagement constant tout au long de cette aventure ont été déterminants. Votre disponibilité, votre capacité à guider, corriger, et encourager m'ont permis d'aboutir à ce travail qui nous tenait à cœur. Vous avez été d'une aide inestimable et pour cela, je vous en suis profondément reconnaissante,

Sincères remerciements.

A Mme Caroline Gilbert, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté de relire ce travail, d'y avoir apporté votre précieuse expertise, et pour avoir accepté de participer à cette soutenance,

Sincères remerciements.

A l'équipe du Centre de recherche,

Pour m'avoir permis d'avoir accès à ses locaux, aux données zootechniques nécessaires à cette étude, aux données biologiques concernant les primates présents et offert la possibilité d'y installer des caméras dans le cadre d'analyses éthologiques. Merci de m'avoir fait confiance, merci pour votre aide précieuse et votre disponibilité tout au long de ce projet, pour vos conseils avisés et le temps que vous y avez généreusement consacré, qui ont été essentiels à la réalisation de cette thèse,

Sincères remerciements.

Table des matières

Liste des figures	5
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	9
Introduction	11
Première partie : bibliographie	13
1. Actualités et enjeux de l'utilisation des primates non humains pour la recherche biomédicale en France.....	13
A. <i>L'utilisation des primates non humains dans la recherche biomédicale en France</i>	13
a. L'histoire et la place de l'utilisation des primates non humains dans la recherche biomédicale.....	13
b. Infographie sur la place des primates non humains dans l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques....	14
c. Quelques chiffres concernant l'utilisation des primates non humains à des fins scientifiques.....	14
d. Les espèces de primates non humains concernées.....	16
e. Les domaines d'étude concernés.....	17
f. Origines des primates non humains et gestion des ressources.....	19
B. <i>Ethique et réglementations en Europe</i>	20
a. Réglementation actuelle.....	20
b. Réglementations zootechniques.....	23
2. Objectifs et enjeux de l'utilisation du contrôle hydrique chez les primates non humains engagés en recherche.....	24
A. <i>Définition et principe du contrôle hydrique</i>	24
a. Point sur le comportement physiologique des macaques en termes de prise hydrique.....	24
b. Définition et objectif d'un contrôle hydrique ou alimentaire dans le cadre de la recherche scientifique.....	25
c. Le contrôle hydrique en pratique.....	25
B. <i>Réglementation et enjeux autour du contrôle hydrique</i>	26
a. La réglementation actuelle.....	26
b. Recommandations du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale.....	27
3. Les conséquences du contrôle hydrique sur les primates non humains.....	31
A. <i>Rappels sur les mécanismes de l'équilibre hydrique et de la soif</i>	31
B. <i>Les conséquences du contrôle hydrique sur le plan physiologique</i>	33
a. Les conséquences physiologiques d'une déshydratation chez l'humain.....	33
b. Les conséquences physiologiques du contrôle hydrique chez les primates non humains.....	33
c. Les valeurs de références des paramètres physiologiques utilisées dans cette étude.....	35
C. <i>Les conséquences du contrôle hydrique sur le plan comportemental</i>	36
a. Les méthodes d'observation éthologiques.....	36
b. Les études déjà réalisées.....	37
Deuxième partie : étude expérimentale	39
1. Objectifs et définition de la population source de l'étude.....	39
A. <i>Objectifs de l'étude</i>	39
B. <i>Animaux et hébergement</i>	40
a. Description des primates non humains étudiés.....	40
b. Modalités d'hébergement.....	40
c. Entraînements et sessions de travail.....	41
C. <i>Les protocoles de contrôle hydrique</i>	41
2. Matériels et méthodes.....	43
A. <i>Analyse de la ration hydrique</i>	43
a. Méthode de collecte des données.....	43
b. Méthode d'analyse des données.....	43
c. Animaux étudiés.....	44

<i>B. Analyse des paramètres sanguins</i>	45
a. Méthode de collecte des données	46
b. Méthode d'analyse des données	46
<i>C. Analyse de la densité urinaire</i>	48
a. Méthode de collecte des données	49
b. Méthode d'analyse des données	49
<i>D. Analyse éthologique</i>	51
a. Méthode de collecte des données	52
b. Méthode d'analyse des données	52
c. Animaux étudiés	55
3. Résultats	57
<i>A. Analyse de la ration hydrique</i>	57
a. Tableaux répertoriant les quantités d'eau distribuées en 2022	57
b. Résultats individuels	57
c. Résultats pour l'ensemble des individus	62
<i>B. Analyse des paramètres sanguins</i>	63
a. Résultats de l'étude préliminaire sur le sexe.....	63
b. Résultats de l'analyse des paramètres sanguins	63
<i>C. Analyse de la densité urinaire</i>	65
a. Étude n°1 : comparaison des moyennes des densités urinaires des macaques sous contrôle hydrique et des macaques sous régime free ou semi-free.....	65
b. Étude n°2 : estimation de l'espérance de la valeur de densité urinaire en fonction de la quantité d'eau bue	67
c. Étude n°3 : détermination d'une valeur seuil de densité urinaire capable de discriminer les individus sous contrôle hydrique	68
<i>D. Analyse éthologique</i>	73
a. Individu A	73
b. Individu B	78
c. Individu C	84
d. Individu D	87
e. Individu E	90
f. Résumé de l'ensemble des résultats	93
4. Discussion.....	94
<i>A. Analyse de la ration hydrique</i>	94
a. D'un point de vue technique.....	94
b. D'un point de vue scientifique	94
<i>B. Analyse des paramètres sanguins</i>	97
a. D'un point de vue technique.....	97
b. D'un point de vue statistique	98
c. D'un point de vue scientifique	99
<i>C. Analyse de la densité urinaire</i>	103
a. D'un point de vue technique.....	103
b. D'un point de vue statistique	104
c. D'un point de vue scientifique	105
<i>D. Analyse éthologique</i>	108
a. D'un point de vue technique.....	108
b. D'un point de vue scientifique	109
Conclusion	121
Liste des références bibliographiques	123
Annexe 1 : Capacité d'hébergement des macaques	131
Annexe 2 : Tableaux répertoriant les quantités d'eau distribuées en 2022	133
Annexe 3 : Modèle du tableur Excel utilisé pour l'analyse éthologique d'une journée de 24 heures	139
Annexe 4 : Analyses positionnelles	141
Annexe 5 : Éthogrammes synthétisés de l'individu A	143

Annexe 6 : Éthogrammes synthétisés de l'individu B	145
Annexe 7 : Éthogramme synthétisé de l'individu C	147
Annexe 8 : Éthogramme synthétisé de l'individu D	149
Annexe 9 : Éthogramme synthétisé de l'individu E	151
Annexe 10 : Modèle des fiches de vie.....	153
Annexe 11 : Modèle des nouvelles fiches de vie	155
Annexe 12 : Exemple d'une feuille de suivi sanitaire	157
Annexe 13 : Résultats des prises de sang des macaques rhesus et cynomolgus de l'échantillon pour les paramètres sanguins étudiés.....	159
Annexe 14 : Fiche utilisée par le Centre de recherche résumant les recommandations du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale	161

Liste des figures

Figure 1 : Figure extraite du site internet du Gircor répertoriant les chiffres concernant l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques en 2022 dans les établissements français, issus de l'enquête du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (Gircor, 2024).....	14
Figure 2 : Code couleur utilisé pour l'ensemble des résultats, associé à la ration hydrique correspondante.	57
Figure 3 : Courbes et diagrammes circulaires de A, B, H, I, J, K, L, M, N, O, P, D, E, F et G.....	58
Figure 4 : Diagramme circulaire global représentant le pourcentage de jours passés par l'ensemble des individus en contrôle hydrique (A, B, H, I, J, K, L, M, N, O et P) dans chaque catégorie de ration hydrique, sur la période du 08/01/2022 au 27/05/2022.	62
Figure 5 : Histogramme représentant le nombre d'individus en contrôle hydrique (sur un total de 11 macaques) ayant été soumis aux différentes catégories de ration hydrique, sur la période du 08/01/2022 au 27/05/2022.....	62
Figure 6 : Graphiques associés à l'analyse des densités urinaires fournis par le site EasyROC pour les macaques rhésus.	70
Figure 7 : Graphiques associés à l'analyse des densités urinaires fournis par le site EasyROC pour les macaques cynomolgus.	72
Figure 8 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de A moyen sur la période n°1 : « TOTAL » puis les budgets-temps de A sur chaque jour de la période n°1.	77
Figure 9 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de A moyen sur la période n°2 : « TOTAL » puis les budgets-temps de A sur chaque jour de la période n°2.	78
Figure 10 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de B moyen sur la période n°1 : « TOTAL » puis les budgets-temps de B sur chaque jour de la période n°1.	83
Figure 11 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de B moyen sur la période n°2 : « TOTAL » puis les budgets-temps de B sur chaque jour de la période n°2.	84
Figure 12 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de C moyen : « TOTAL » puis les budgets-temps de C sur chaque jour de la période analysée.....	87
Figure 13 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de D moyen : « TOTAL » puis les budgets-temps de D sur chaque jour de la période analysée.....	90
Figure 14 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de E moyen : « TOTAL » puis les budgets-temps de E sur chaque jour de la période analysée.....	92
Figure 15 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps moyens de tous les individus observés sur les périodes analysées respectivement.....	93

Liste des tableaux

Tableau 1 : Origines des primates non humains sortis d'une procédure au cours de l'année 2022, extraits de l'enquête statistique 2022 réalisée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024a).	15
Tableau 2 : Lieu de naissance des primates non humains sortis d'une procédure au cours de l'année 2022, extrait de l'enquête statistique 2022 réalisée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024a).16	
Tableau 3 : Domaines d'utilisation des primates non humains sortis d'une procédure au cours de l'année 2022, d'après l'enquête statistique 2022 réalisée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024a).17	
Tableau 4 : Extrait du livre blanc du groupe de recherche BioSimia, répertoriant les principaux domaines de recherche dans lesquels sont utilisées certaines espèces de primates non humains (Procyk <i>et al.</i> , 2020).	18
Tableau 5 : Récapitulatif des individus étudiés pour l'analyse de la ration hydrique, associé à leur espèce, leur sexe (F = femelle et M = mâle), leur âge et le type de régime suivi sur la période analysée.....	45
Tableau 6 : Récapitulatif des individus de l'échantillon, associé à leur espèce, leur sexe (F = femelle et M = mâle), leur date de naissance et le type de régime hydrique suivi au moment du contrôle sanitaire.	47
Tableau 7 : Éthogramme utilisé pour l'observation des macaques hébergés seuls.	53
Tableau 8 : Analyse positionnelle des individus dans leur environnement.	55
Tableau 9 : Récapitulatif des individus étudiés lors de l'analyse éthologique, associés aux dates d'enregistrements vidéo et du type régime suivi par chaque individu sur la période analysée.	56
Tableau 10 : Moyennes \pm écarts types des paramètres sanguins des macaques rhésus de l'échantillon, des mâles rhésus et des femelles rhésus associés au degré de signification du test.	63
Tableau 11 : Moyennes \pm écarts types des paramètres sanguins des macaques rhésus de l'échantillon en contrôle hydrique (CH) et ceux en régime free, semi-free, avec ou sans contrôle alimentaire (non CH) associés au degré de signification du test.	64
Tableau 12 : Moyennes \pm écarts types des paramètres sanguins des macaques cynomolgus de l'échantillon en contrôle hydrique (CH) et ceux en régime free, semi-free, avec ou sans contrôle alimentaire (non CH) associés au degré de signification du test.	64
Tableau 13 : Moyennes, écarts types, variances, minimums et maximums des valeurs de densités urinaires des macaques rhésus de l'échantillon sous contrôle hydrique (CH) et ceux en régime free ou semi-free (non CH), associés au degré de signification du test.	66

Tableau 14 : Moyennes, écarts types, variances, minimums et maximums des valeurs de densités urinaires des macaques cynomolgus de l'échantillon sous contrôle hydrique (CH) et ceux en régime free ou semi-free (non CH), associés au degré de signification du test.....	66
Tableau 15 : Résultats fournis par le logiciel Epi Info du modèle de régression linéaire établi entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille (en mL/kg/j) chez les macaques rhésus.	67
Tableau 16 : Résultats fournis par le logiciel Epi Info du modèle de régression linéaire établi entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille (en mL/kg/j) chez les macaques cynomolgus.	68
Tableau 17 : Résultats et indicateurs statistiques concernant l'analyse des densités urinaires fournis par le site EasyROC pour les macaques rhésus (DU = densité urinaire).	69
Tableau 18 : Résultats et indicateurs statistiques concernant l'analyse des densités urinaires fournis par le site EasyROC pour les macaques cynomolgus (DU = densité urinaire).	71

Liste des abréviations

ADH : Hormone antidiurétique (ou vasopressine)

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APV : *Association of Primate Veterinarians*

CA : Contrôle alimentaire

CFN : Coût (clinique, sanitaire, sociétal ...) d'un individu Faux Négatif

CFP : Coût (clinique, sanitaire, sociétal ...) d'un individu Faux Positif

CA : Contrôle alimentaire

CH : Contrôle hydrique

CNEA : Commission nationale de protection des animaux utilisés à des fins scientifiques

CNREEA : Comité national de réflexion éthique en expérimentation animale

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DDPP : Direction Départementale de la Protection des Populations

DU : Densité urinaire

GDR : Groupement de recherche

NC3Rs : *National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research*

NIH : *National Institutes of Health* (Instituts nationaux de la santé des Etats-Unis)

OMSA : Organisation mondiale de la santé animale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PHV : Prise hydrique de la veille (en mL/kg/j)

PNH : Primates Non Humains

PUPD : Polyuro-polydipsie

RV+ : Rapport de vraisemblance positif

RV- : Rapport de vraisemblance négatif

SARS-CoV-2 : Syndrome respiratoire aigu sévère dû au Coronavirus 2

SBEA : Structure chargée du Bien-Être des animaux

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

UE : Union Européenne

UICN : Union internationale de la conservation de la nature

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

Introduction

Les primates non humains jouent un rôle essentiel dans la recherche biomédicale en France, grâce à leur proximité phylogénétique avec les humains. Leur similitude avec l'espèce humaine s'étend au patrimoine génétique, aux processus épigénétiques, à l'organisation fonctionnelle des systèmes nerveux et immunitaire, ainsi qu'aux principales caractéristiques physiologiques, cognitives et comportementales. Ils représentent donc des modèles d'étude précieux, dans un contexte où l'expérimentation animale reste une étape fondamentale dans de nombreux projets de recherche (Procyk *et al.*, 2020 ; Roelfsema et Treue, 2014).

Dans certains projets scientifiques, principalement en neurologie, les primates non humains sont amenés à accomplir des tâches, comme c'est souvent le cas dans les études lésionnelles, pharmacologiques, électrophysiologiques ou d'imagerie médicale. L'obtention de résultats scientifiquement pertinents repose donc sur la motivation de l'animal à exécuter ces tâches, et pour susciter cette motivation, une récompense est accordée à l'animal en échange d'une réponse correcte à la tâche demandée. Ainsi, la motivation de l'animal à accomplir la tâche dépend directement de son attrait pour la récompense offerte. Les récompenses utilisées sont souvent sous la forme de boissons ou d'aliments, ce qui nécessite que l'animal ressente un besoin suffisant de boire ou de manger lors de la réalisation de ces tâches. Pour garantir cet intérêt, des régimes de « contrôle hydrique » ou de « contrôle alimentaire » sont mis en place. Ces régimes consistent à rationner respectivement les quantités d'eau ou de nourriture offertes à l'animal, afin de renforcer son désir pour la récompense (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021 ; Prescott *et al.*, 2010 ; Toth et Gardiner, 2000).

Bien que ces contrôles assurent l'obtention de résultats scientifiquement satisfaisants, la pratique du contrôle hydrique sur les animaux soulève des questions éthiques et biologiques importantes. En restreignant l'accès à l'eau à un animal, on suscite des préoccupations non seulement physiologiques, mais aussi en matière de bien-être, car cette privation va à l'encontre du principe fondamental des cinq libertés sur lesquelles repose le bien-être animal. Bien que plusieurs études aient déjà traité le sujet du contrôle hydrique et tenté d'apporter un éclairage à ces réflexions, nous ne sommes à ce jour pas encore en mesure d'énoncer avec certitude et précision les impacts du contrôle hydrique sur la santé et le bien-être des primates non humains. Les dernières études n'omettent pas de souligner que la recherche sur ce sujet n'est pas encore achevée (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021 ; Gray, 2016 ; Prescott *et al.*, 2010 ; Toth et Gardiner, 2000 ; Yamada *et al.*, 2010). Cette thèse s'inscrit donc dans cette aspiration, pour apporter de nouveaux éléments, corroborer ou nuancer ceux déjà apportés, appliqués à un échantillon de macaques. Ce travail a donc pour objectif de faire naître ou faire murir des réflexions concernant le contrôle hydrique, en évaluant son impact sur des macaques au niveau de leur comportement et de leurs paramètres physiologiques, notamment la densité urinaire et les paramètres sanguins. Ce travail de thèse a été réalisé au sein d'un centre de recherche en neurosciences français, qui m'a permis d'avoir accès à ses locaux, aux données zootechniques nécessaires à cette étude, aux données biologiques concernant les primates présents et offert la possibilité d'y installer des caméras dans le cadre d'analyses éthologiques.

Première partie : bibliographie

1. Actualités et enjeux de l'utilisation des primates non humains pour la recherche biomédicale en France

Le terme "Primates Non Humains" englobe l'ensemble des espèces de primates, à l'exception de l'espèce humaine. Cette expression a pour origine la traduction littérale du terme anglais "Non Human Primates", qui permet d'inclure les espèces anthropoïdes désignées par l'anglais "apes" et les autres espèces de singes ou "monkeys". C'est aujourd'hui une expression fréquemment utilisée dans les textes réglementaires ainsi que dans toute documentation liée à l'utilisation de ce groupe d'animaux à des fins scientifiques, c'est pourquoi nous l'utiliserons dans le corps de ce travail de thèse, sous l'abréviation « PNH ».

A. L'utilisation des primates non humains dans la recherche biomédicale en France

Les PNH occupent une place majeure dans la recherche biomédicale en France. Leur utilisation dans les études scientifiques repose sur leur proximité phylogénétique avec l'espèce humaine. En effet, nous partageons avec les PNH de nombreuses similitudes, notamment en ce qui concerne notre patrimoine génétique, nos processus épigénétiques, l'organisation fonctionnelle de nos systèmes nerveux et immunitaire, et nos principales caractéristiques physiologiques, cognitives et comportementales. Les PNH représentent alors des modèles précieux pour étudier des processus physiologiques, neurologiques et pathologiques relatifs à l'espèce humaine, dans un monde où l'expérimentation animale est encore l'une des étapes de nombreux projets de recherche (Procyk *et al.*, 2020 ; Roelfsema et Treue, 2014).

a. L'histoire et la place de l'utilisation des primates non humains dans la recherche biomédicale

L'utilisation des PNH pour la recherche scientifique remonte à plusieurs siècles et a évolué au fil du temps, reflétant à la fois les avancées scientifiques et les évolutions sociales. Dans le monde, les premières références liées à leur utilisation à des fins expérimentales remontent à l'Antiquité, où des observations et expériences sur des PNH ont été rapportées dans des écrits médicaux et philosophiques. En France, l'histoire de l'utilisation des PNH pour la recherche biomédicale remonte au 19^{ème} siècle, où des chercheurs français ont commencé à les utiliser dans des expériences visant à comprendre les mécanismes de la physiologie et de la pathologie humaine. Cependant, ce n'est qu'au 20^{ème} siècle, avec l'émergence de disciplines telle que la pharmacologie, que l'utilisation des PNH dans la recherche biomédicale s'est généralisée en France et dans le monde (Friedman *et al.*, 2017 ; Procyk *et al.*, 2020 ; Roelfsema et Treue, 2014).

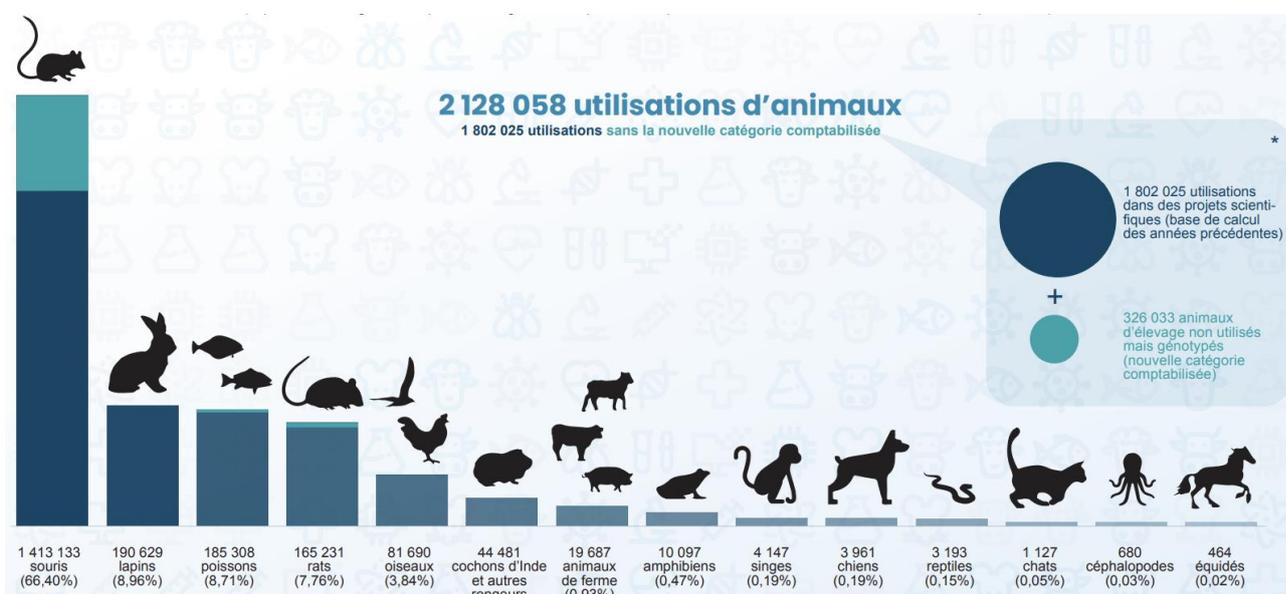
Bien que de plus en plus critiquée par l'opinion publique, l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques, notamment des PNH, demeure cruciale. Malgré l'existence d'alternatives telles que l'expérimentation *in vitro*, certaines maladies et certains traitements nécessitent une observation et

leur évaluation à l'échelle de l'organisme, système complexe composé de différents organes pouvant interagir entre eux. Par ailleurs, les modèles animaux peuvent également contribuer à des avancées bénéfiques pour la société dans son ensemble, comme le développement de techniques d'apprentissage plus efficaces grâce à la compréhension du fonctionnement cérébral (Coleman, 2011 ; Procyk *et al.*, 2020).

b. Infographie sur la place des primates non humains dans l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques

Bien que leur contribution à la recherche scientifique reste aujourd'hui cruciale, les primates utilisés à cette fin sont en réalité peu nombreux comparés aux autres espèces utilisées, et restent minoritaires. La figure 1 illustre la proportion numérique des primates utilisés à des fins scientifiques, soit 0,19%, par rapport aux autres espèces.

Figure 1 : Figure extraite du site internet du Gircor répertoriant les chiffres concernant l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques en 2022 dans les établissements français, issus de l'enquête du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (Gircor, 2024).



c. Quelques chiffres concernant l'utilisation des primates non humains à des fins scientifiques

Dans le cadre des obligations réglementaires européennes (article 54.2 de la directive 2010/63/UE et décision d'exécution 2012/707/UE), le ministère chargé de la recherche en France réalise depuis 2014, et chaque année, une enquête statistique sur l'utilisation des animaux à des fins scientifiques (vertébrés et céphalopodes). Ces enquêtes annuelles sont indépendantes de celles réalisées tous les cinq ans et publiées par la Commission européenne (article 54.1 de la directive 2010/63/UE). La dernière étude statistique mise en ligne sur le site du gouvernement date de 2022, et est conduite et publiée par le département des pratiques de recherche réglementées (direction générale de la recherche et de l'innovation) et repose sur les données transmises par l'ensemble des établissements utilisant des animaux à des fins scientifiques. Les données présentées prennent en compte tous les animaux sortis d'une procédure au cours de l'année

2022. Le dénombrement porte sur des utilisations d'animaux : un animal peut être compté plusieurs fois s'il est impliqué dans plusieurs procédures (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024a).

Les résultats sont les suivants :

- Les primates représentent 0,2 % des utilisations animales à des fins scientifiques en France (contre 0,19% en 2021 et 0,24% en 2020), ce qui représente un total de 4147 individus (contre 3593 en 2021 et 3996 en 2020).
- Les macaques (cynomolgus et rhesus) représentent environ 88% des PNH utilisés en 2022, dont 99% sont des macaques cynomolgus.
- Les primates utilisés pour la première fois sont dans 68 % des cas de génération F2 ou plus, c'est-à-dire nés en captivité de parents eux-mêmes nés en captivité (contre 76% en 2021 et 69% en 2020).
- Les animaux provenant de colonies autonomes (colonies entretenues sans apport d'effectifs extérieurs) correspondent à 54 % des utilisations de primates (contre 34% en 2021 et 2% en 2020), ce qui est en forte augmentation.
- Le taux de réutilisation est de 27% pour les primates, ce qui a permis d'éviter d'utiliser 1 126 nouveaux primates (contre 21,5% en 2021 et 44% en 2020). La réutilisation n'étant possible qu'après un examen vétérinaire attestant de la bonne santé de l'animal.
- Un groupe de vingt prosimiens de génération F0 a été déclaré en 2022. Cette déclaration correspond à un projet de recherche visant la préservation des espèces effectué dans un département d'outre-mer sur des animaux non captifs.
- Aucun grand singe (chimpanzé, bonobo, orang-outang, gorille ...) n'est inclus dans des procédures expérimentales.

Le tableau 1, extrait de l'enquête statistique 2022 réalisée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche sur l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques dans les établissements français, présente les chiffres concernant les origines des primates non humains sortis d'une procédure au cours de l'année 2022, selon les espèces.

Tableau 1 : Origines des primates non humains sortis d'une procédure au cours de l'année 2022, extraits de l'enquête statistique 2022 réalisée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024a).

Primate	Total	Réutilisation	F0	F1	F2 ou plus
Macaque cynomolgus	3 603	1 043		946	1 614
Marmoset and tamarins	297	29			268
Macaques rhesus	43	27		2	14
Prosimiens	65		20		45
Babouins	73	19		1	53
Saimiri	15	5		4	6
Singes vervets	51	3		4	44
Total	4 147	1 126	20	957	2 044

Concernant les lieux de naissances, les PNH utilisés en 2022 à des fins scientifiques dans les établissements français sont essentiellement nés en Afrique, en particulier à l'île Maurice pour 64 %, et en Asie pour 19 % d'entre eux. Les vingt animaux nés dans l'Union européenne hors

élevage agréé sont des prosimiens (*Eulemur fulvus*) d'un département d'outre-mer ayant intégré un projet visant à la préservation de leur espèce et n'ont jamais été extraits de leur habitat naturel. Ces chiffres sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Lieu de naissance des primates non humains sortis d'une procédure au cours de l'année 2022, extrait de l'enquête statistique 2022 réalisée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024a).

Primate	Union européenne, élevage agréé	Union européenne hors élevage agréé	Asie	Amérique	Afrique
Macaque cynomolgus	50		580		1 930
Marmoset and tamarins	268				
Macaques rhesus	14		2		
Prosimiens	45	20			
Babouins	54				
Saimiri	10				
Singes vervets	2			46	
Total	443	20	582	46	1 930

d. Les espèces de primates non humains concernées

L'ordre taxonomique des Primates regroupe à la fois les PNH et les humains. Il est divisé en deux sous-ordres : les Prosimiens et les Anthropoïdes. Ce dernier sous-ordre comprend les singes de l'Ancien Monde et les singes du Nouveau Monde, différenciés par la forme de leur nez. Les singes de l'Ancien Monde, les plus proches génétiquement des humains, possèdent un pouce opposable et sont subdivisés en deux superfamilles : les Cercopithèques, autorisés en recherche, et les Hominoïdes, ou grands singes, dont l'utilisation à des fins scientifiques est aujourd'hui interdite et requiert une dérogation justifiée. Les modèles PNH utilisés dans la recherche biomédicale comprennent des espèces de primates de l'Ancien Monde, du Nouveau Monde, ainsi que des lémuriniens. Les recherches menées en France impliquent des espèces telles que les macaques cynomolgus (*Macaca fascicularis*), les macaques rhésus (*Macaca mulatta*), les marmousets (*Callithrix jacchus*), les babouins (*Papio papio*, *Papio anubis*), les saimiris (*Saimiri sciureus*), les singes vervets (*Chlorocebus sabaeus*) et les microcèbes (*Microcebus murinus*). Néanmoins, les macaques (rhésus et cynomolgus) restent l'espèce la plus représentée parmi les PNH engagés en recherche. Ils représentent plus de 85% des primates utilisés à cet effet en Europe (European Commission, 2024a ; Friedman *et al.*, 2017).

Si les macaques rhésus et cynomolgus, modèles d'étude de cette thèse, sont les espèces les plus représentées, c'est parce qu'ils possèdent notamment une organisation anatomique et fonctionnelle du système nerveux très similaire à celle des humains. De plus, la taille et l'organisation du cerveau des primates de l'Ancien Monde (dont ils font partie) permettent le développement et l'utilisation de dispositifs neurologiques similaires à ceux utilisés en médecine humaine. Les macaques sont également particulièrement adaptés aux études en infectiologie basées sur l'aérosolisation des agents pathogènes et aux recherches sur les transplantations en raison de leur taille. Leurs systèmes immunitaire et sanguin présentent également une grande similitude avec ceux de l'espèce humaine (Coleman, 2011 ; Friedman *et al.*, 2017 ; Procyk *et al.*, 2020).

e. Les domaines d'étude concernés

Dans de nombreux domaines scientifiques, les PNH sont utilisés aussi bien pour enrichir nos connaissances d'un point de vue fondamental, que pour développer de nouvelles thérapies ou outils d'étude adaptables à l'humain. Il est cependant nécessaire de rappeler que les structures de recherche doivent obtenir une autorisation du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, ainsi qu'un agrément de l'établissement utilisateur par le Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire, avant de pouvoir utiliser des animaux à des fins scientifiques. Cela passe notamment par l'élaboration du résumé non technique, qui doit permettre la justification de l'utilisation d'animaux pour le projet en question et plus particulièrement la justification de l'utilisation de l'espèce animale choisie, ainsi que la justification de la formation réglementaire des personnes impliquées (European Commission, 2024a ; Phillips *et al.*, 2014).

Les domaines d'études dans lesquels les PNH sont les plus utilisés sont les études toxicologiques et réglementaires avec la mise au point, la production ou les essais de qualité et d'innocuité de médicaments ou de vaccins par exemple. Vient ensuite le domaine de la recherche appliquée, puis de la recherche fondamentale ou translationnelle. Les chiffres issus de l'enquête statistique 2022 réalisée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche sur l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques dans les établissements français sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Domaines d'utilisation des primates non humains sortis d'une procédure au cours de l'année 2022, d'après l'enquête statistique 2022 réalisée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024a).

Espèces	Recherche fondamentale	Etudes toxicologiques et réglementaires	Recherche translationnelle
Macaque cynomolgus (<i>Macaca fascicularis</i>)	175	2802	626
Macaques rhesus (<i>Macaca mulatta</i>)	18	19	6
Singes vervets (<i>pygerythrus, sabaesus</i>)		5	46
Babouins (<i>Papio</i>)	21		52
Saïmiri (<i>Saimiri sciureus</i>)	5	10	

Chacune des espèces de PNH est sélectionnée selon ses particularités anatomiques, physiologiques et comportementales en adéquation avec les objectifs scientifiques des domaines ou des projets de recherche (Procyk *et al.*, 2020). Les domaines de recherche principaux, dans lesquels les modèles de PNH les plus représentés sont utilisés, sont présentés dans le tableau 4. En général, les macaques cynomolgus, largement plus utilisés que les macaques rhesus, sont préférés dans les études toxicologiques ou immunologiques, tandis que les macaques rhesus sont souvent préférés en neurosciences fondamentales.

Tableau 4 : Extrait du livre blanc du groupe de recherche BioSimia, répertoriant les principaux domaines de recherche dans lesquels sont utilisées certaines espèces de primates non humains (Procyk *et al.*, 2020).

	Babouins	Macaque rhesus	Macaque cynomolgus	Marmouset	Microcèbe
Maladies infectieuses	✓	✓	✓ ✓	✓ ✓	✓
Système immunitaire		✓	✓	✓	
SARS et COVID-19		✓	✓		
Toxicologie		✓	✓ ✓		
Neurosciences		✓ ✓	✓	✓	✓
Cognition et éthologie	✓	✓ ✓	✓	✓	✓
Neuropathologie	✓	✓	✓ ✓	✓ ✓	✓
Métabolisme	✓	✓			✓
Génétique	✓		✓	✓ ✓	✓
Développement		✓	✓	✓	

✓ modèle utilisé ✓ ✓ modèle très utilisé

La pharmacologie, la toxicologie et l'infectiologie sont les domaines d'études dans lesquels les PNH sont le plus utilisés. Ils jouent par exemple un rôle crucial dans la plupart des phases finales de développements thérapeutiques et prophylactiques juste avant les premières phases de tests chez l'humain ou en complément des essais cliniques. D'autres espèces telles que le porc ou le chien peuvent être utilisées mais les PNH peuvent être préférés pour les raisons citées précédemment. C'est le cas pour la recherche sur les vaccins, pour évaluer de nouveaux médicaments ou pour des tests d'appareillages invasifs (implants cérébraux, rétinien, stimulations cérébrales profondes ...). Les macaques ont été engagés comme modèles particulièrement adaptés à l'étude des virus SARS-COV2 de la COVID-19, et sont notamment au centre des recherches sur le VIH (Lu *et al.*, 2020 ; Messaoudi *et al.*, 2011 ; Phillips *et al.*, 2014 ; Procyk *et al.*, 2020).

De plus, les PNH sont largement représentés dans les domaines tels que l'éthologie et les neurosciences. Les recherches se portent entre autres sur des aspects très spécifiques tels que la motricité des membres supérieurs (pointage, préhension, manipulation d'objet, etc.), le contrôle moteur général, la perception visuelle, la motricité oculaire, les processus sensoriels, multisensoriels et attentionnels, la prise de décision et les capacités d'apprentissage par essai-erreur, les fonctions mnésiques et exécutives et la cognition sociale. Les PNH sont également pertinents dans la recherche sur les maladies neurodégénératives en raison de leur développement cognitif et de leur longue espérance de vie. Ils ont permis des avancées significatives dans la compréhension et la prévention de maladies telles que les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer (Camus *et al.*, 2015 ; Phillips *et al.*, 2014 ; Procyk *et al.*, 2020).

D'autres domaines tels que la cancérologie, la reproduction et le développement, l'ophtalmologie ou encore les affections cardiovasculaires ou métaboliques sont des domaines d'études où les PNH sont des modèles particulièrement adaptés et utilisés (Phillips *et al.*, 2014 ; Procyk *et al.*, 2020).

f. Origines des primates non humains et gestion des ressources

En France, seuls les babouins, les microcèbes et une partie des marmosets proviennent d'élevages français. Presque tous les macaques sont quant à eux obtenus par importations depuis des pays tiers (Île Maurice, Asie, Barbades, ...) et représentent environ 80% des utilisations de PNH en France. Une fois importés, les PNH séjournent dans des stations de primatologie spécialisées, qui jouent un rôle d'intermédiaire incontournable gérant la relation avec les centres d'élevage exportateurs et le transfert des PNH vers les centres de recherche. Ces organismes assurent notamment le statut sanitaire des PNH au moment de leur importation en provenance de pays tiers, avant leur implication dans des études. Les procédures impliquent une période d'acclimatation et de contrôles sanitaires des lots importés avec une mise en quarantaine dans des locaux spécialisés. Ensuite, ils sont transférés en groupes sociaux dans des hébergements standards puis transférés aux centres de recherche (Procyk *et al.*, 2020).

Aujourd'hui, l'utilisation des PNH, et notamment des macaques, pour la recherche biomédicale en France devient de plus en plus compromise en raison de leur très faible disponibilité et des prix qui ont augmenté de manière considérable (laissant place au développement du braconnage). Par exemple, le prix d'achat d'un macaque est passé d'environ 5000€ avant la pandémie de la COVID-19 à presque 30 000€ aujourd'hui. Cette crise résulte de plusieurs phénomènes. D'abord, l'augmentation de la demande pour la recherche, notamment par les Etats-Unis d'Amérique et la Chine, est en inadéquation avec l'offre de cette ressource vivante dont la reproduction ne peut évidemment pas être accélérée. Cette raréfaction a été d'autant plus aggravée par les travaux de recherche menés dans le cadre de la crise de la COVID-19. De plus, la Chine a interdit depuis janvier 2020 l'exportation d'animaux sauvages vers d'autres pays, notamment des PNH. Or, la Chine est un des pays qui détient le plus de PNH destinés à la recherche et les utilise désormais pour soutenir ses propres recherches et projets de développements académiques et industriels. L'importation de PNH en Europe depuis d'autres pays est envisageable, mais compromise car les infrastructures d'élevages de certains pays d'Asie du Sud-Est notamment, ne sont pas toujours conformes à nos exigences réglementaires (comme celle de ne travailler qu'avec des primates élevés et nés en captivité) ce qui rend leur importation en Europe parfois impossible. Par ailleurs, les macaques figurent sur la liste rouge de l'Union internationale de la conservation de la nature (UICN) au niveau mondial, ce qui implique un encadrement des prélèvements dans la nature, qui doivent se limiter au strict nécessaire pour le renouvellement du pool génétique des élevages (Le Monde, 2024 ; Lopresti-Goodman et Villatoro-Sorto, 2022).

Le risque à long terme serait que la recherche biomédicale en Europe soit ralentie et compromise scientifiquement, économiquement et intellectuellement au profit de pays tiers comme la Chine, sur laquelle nous n'avons aucun regard ni contrôle sur le cadre expérimental, réglementaire et éthique encadrant l'expérimentation animale.

B. Ethique et réglementations en Europe

a. Réglementation actuelle

- *Considérations générales*

Avant d'aborder la réglementation encadrant l'utilisation des animaux à des fins scientifiques, il est essentiel de rappeler les principes fondamentaux du bien-être animal sur lesquels ces règles sont fondées. Le bien-être d'un animal se définit comme un état mental et physique positif, résultant de la satisfaction de ses besoins physiologiques, comportementaux et de ses attentes. Cet état dépend de la perception que l'animal a de sa situation. Ainsi, la notion de bien-être englobe à la fois l'état physique et le bien-être mental de l'animal (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2018).

Le concept de bien-être animal repose sur le principe fondamental des 5 libertés individuelles, reconnu mondialement. L'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA) a adopté ce principe directeur pour identifier les besoins essentiels au bien-être des animaux. Ces 5 libertés, introduites pour la première fois en 1979 par le conseil britannique sur le bien-être des animaux d'élevage, sont aujourd'hui intégrées dans les codes de l'OMSA (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2018 ; Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté Alimentaire, 2023).

Ces libertés définissent les conditions que les humains doivent garantir pour assurer le bien-être des animaux en captivité :

- Absence de faim, de soif et de malnutrition : l'animal doit avoir accès à une alimentation et à de l'eau en quantité suffisante et adaptées à ses besoins spécifiques ;
- Absence de peur et de détresse : les conditions de vie ne doivent pas provoquer de souffrances psychiques ;
- Absence de stress physique et/ou thermique : l'animal doit bénéficier d'un confort physique adéquat ;
- Absence de douleur, de blessures et de maladies : l'animal doit être protégé contre les mauvais traitements et recevoir des soins appropriés en cas de besoin ;
- Liberté d'expression des comportements naturels de son espèce : l'environnement doit être adapté pour permettre à l'animal de se comporter normalement, par exemple en vivant en groupe si c'est une espèce sociale.

- *Concernant l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques*

D'une façon générale et depuis plus de 25 ans, l'utilisation des animaux à des fins scientifiques fait non seulement l'objet d'une réglementation spécifique encadrée par plusieurs textes législatifs et réglementaires, mais également l'objet d'un devoir moral, notamment dans le cadre général de la loi de protection des animaux et de la nature de 1976. Récemment, la directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 visant à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques et qualifiant cette utilisation comme "demeurant nécessaire pour protéger la santé humaine, la santé animale et l'environnement", a été transposée dans le code rural en 2013 par la publication d'une ordonnance, d'un décret et de plusieurs arrêtés d'application. Ces textes stipulent que « les pratiques doivent être limitées aux expérimentations strictement

nécessaires et prendre en compte le fait que les animaux sont des êtres sensibles, sujets à la douleur et ayant des besoins physiologiques et comportementaux propres à chaque espèce ». Cette directive européenne établit un cadre réglementaire sur de nombreux domaines : les espèces autorisées, les conditions d'élevage, d'utilisation et d'euthanasie selon les espèces et les obligations, compétences et formations requises pour toutes les personnes travaillant au contact de ces animaux (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024b ; Parlement Européen, 2019).

Voici la liste des textes législatifs et réglementaires encadrant actuellement l'utilisation des animaux à des fins scientifiques :

- Directive 2010/63/UE du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques
- Code rural et de la pêche maritime - article L. 214-3
- Code de l'environnement – Article L. 412-2
- Code rural et de la pêche maritime – article R. 214-87 à R. 214-137 Section 6 : Utilisation d'animaux vivants à des fins scientifiques
- Arrêté du 1er février 2013 fixant les conditions de fourniture de certaines espèces animales utilisées à des fins scientifiques aux établissements utilisateurs agréés
- Arrêté du 1er février 2013 relatif à l'acquisition et à la validation des compétences des personnels des établissements utilisateurs, éleveurs et fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques
- Arrêté du 1er février 2013 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, éleveurs ou fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques et leurs contrôles
- Arrêté du 1er février 2013 relatif à l'évaluation éthique et à l'autorisation des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales. Il définit une procédure comme « toute utilisation, invasive ou non, d'un animal à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, ou à des fins éducatives, susceptible de causer à cet animal une douleur, une souffrance, une angoisse ou des dommages durables équivalents ou supérieurs à ceux causés par l'introduction d'une aiguille conformément aux bonnes pratiques vétérinaires ».

De plus, depuis 2016, le Code civil reconnaît également que les animaux sont des êtres vivants doués de sensibilité. L'application de tous ces dispositifs réglementaires relève conjointement du ministère en charge de l'agriculture et du ministère en charge de la recherche. Elle implique notamment l'obtention d'autorisations spécifiques pour tous projets ou procédures souhaitant avoir recours à l'utilisation d'animaux et une évaluation par un comité éthique agréé (il en existe plus d'une centaine en France). L'évaluation par un comité éthique vise notamment à vérifier que l'application du principe des 3R soit bien respectée. Le principe des 3R fait référence à une approche éthique dans la recherche scientifique, et se base sur trois principes (European Commission, 2024b) :

- Remplacement : implique de remplacer autant que possible l'utilisation d'animaux par des méthodes alternatives, telles que des modèles cellulaires ou informatiques.
- Réduction : vise à réduire le nombre d'animaux utilisés dans les expériences au strict minimum nécessaire pour obtenir des résultats scientifiquement valables.

- Raffinement : concerne l'amélioration des conditions de vie et de traitement des animaux utilisés dans la recherche afin de garantir au mieux les cinq piliers du bien-être animal (présentées ci-avant).

Pour chaque projet, des « points limites » doivent être prédéfinis et correspondent à un moment où la procédure doit être interrompue pour éviter la souffrance de l'animal, parfois même en recourant à l'euthanasie (mise à mort compassionnelle). Ces points limites sont établis en tenant compte du rapport entre les bénéfices attendus du projet et les risques pour l'animal. Selon certaines conditions et en fonction de la gravité des procédures et de son état de santé, l'animal peut être euthanasié, réutilisé ou bien placé dans un environnement adapté à son espèce, comme un centre de réhabilitation. Autrement, à chaque fin de procédure, un vétérinaire attitré décide du devenir de l'animal dont les possibilités sont les mêmes que citées précédemment (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, 2024 ; Roussel, 2021).

Régulièrement, le Comité national de réflexion éthique en expérimentation animale (CNREEA) émet des avis sur les questions éthiques soulevées par celle-ci (articles R.214-134 et suivants du code rural et de la pêche maritime) et formule des recommandations aux comités d'éthique. Le CNREEA, placé auprès de la Commission nationale de protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (CNEA), est placé sous la double tutelle du ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire et du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Ce comité a d'ailleurs publié récemment, en 2021, un avis destiné à la communauté scientifique utilisant les PNH (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021 ; Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt et Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2021). Nous y reviendrons ultérieurement.

- *Concernant l'utilisation des primates non humains*

Plus particulièrement en ce qui concerne les PNH, bien qu'ils contribuent largement à l'avancée scientifique dans de nombreux domaines de recherches notamment sur la compréhension des mécanismes et l'élaboration de stratégies thérapeutiques de nombreuses maladies comme le VIH, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson et bien d'autres, leur utilisation soulève des questions éthiques et sociétales de plus en plus importantes. En effet, pour des raisons évidentes et inhérentes à ce modèle animal complexe, l'utilisation des PNH à des fins scientifiques est finement et strictement réglementée et s'accompagne d'une réflexion constante visant à concilier l'intérêt scientifique, le bien-être et le respect des animaux (Coleman, 2011 ; Friedman *et al.*, 2017).

D'abord, il est important de rappeler que conformément à la directive européenne 2010/63/UE, l'utilisation des grands singes et des hominoïdes tels que les chimpanzés, les bonobos, les orangs-outans, les gorilles et les gibbons, est interdite. Par ailleurs, les PNH utilisés dans des procédures doivent être spécifiquement élevés dans cet objectif. Plus précisément, dans le but de mettre un terme à la capture d'animaux dans la nature et de minimiser les pratiques de braconnage, la directive européenne prévoit un passage à l'utilisation de PNH élevés à des fins scientifiques issus de colonies entretenues sans apport d'effectifs extérieurs (les colonies dites « autonomes ») ou issus de parents qui ont eux-mêmes été élevés en captivité, c'est-à-dire de deuxième génération ou plus (F2 / F2 +). Actuellement, tous les établissements d'élevage

autorisés dans l'Union Européenne ne fournissent déjà que des animaux F2 / F2+. Cette condition de provenance était prévue pour fin 2022, mais les résultats des études statistiques concernant la provenance des animaux pour l'année 2023 ne sont pas encore publiés. Pour le moment, seuls les ouistitis (*Callithrix jacchus*) remplissent depuis janvier 2013 cette obligation (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024b). De plus, dans le cadre de l'utilisation des PNH, les procédures ne sont autorisées que si aucune autre espèce non primate ne peut répondre aux mêmes objectifs.

Enfin, les personnes travaillant avec les PNH ou toutes autres espèces animales, sont sujettes à une réglementation, comme participer à une formation initiale et continue, contrôlée par un responsable du suivi des compétences (Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt et Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2014).

b. Réglementations zootechniques

Les conditions d'hébergement des PNH font également l'objet de nombreuses réglementations. En France, une inspection des locaux et installations par les services de la Direction Départementale de la Protection des Populations (DDPP) est effectuée annuellement. Les mesures d'hébergement sont conçues de manière à assurer un environnement approprié tenant compte des besoins physiologiques et éthologiques des espèces hébergées. Elles sont définies dans la Directive 2010/63/UE, dont certaines ont été révisées ou mises à jour par l'Arrêté du 28/12/2014 (Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt et Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2014b).

Concernant les normes en termes de dimensions d'hébergement, elles sont définies selon chaque espèce et sont donc très variables. Pour les hébergements fermés, appelés « volières » (à l'opposé d'hébergements extérieurs), il faut compter par exemple un volume de 0,2 m³ par animal pour les marmousets, 1,8 m³ par animal adulte pour les macaques, ou encore 6 m³ par animal adulte pour les babouins. La surface au sol et la hauteur des volières sont également soumises à des normes minimales à respecter selon chaque espèce. De plus, les PNH, tout comme les autres espèces, doivent être logés en groupes sociaux compatibles hormis ceux naturellement solitaires ou pour qui aucun partenaire compatible n'a été trouvé (Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt et Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2014b).

Concernant la réglementation en termes d'enrichissement, il est stipulé que « tous les animaux doivent disposer d'un espace suffisant présentant une complexité adéquate pour leur permettre d'exprimer un large répertoire de comportements normaux ». Cela concerne aussi bien les PNH que les autres espèces. Ces mesures d'enrichissement doivent permettre le développement des capacités propres à chaque espèce, en encourageant l'exercice physique, l'exploration, la manipulation et les activités cognitives, et ainsi d'éviter les comportements induits par le stress. Les stratégies d'enrichissement doivent également faire l'objet de mises à jour régulières. Les mesures d'hygiène, de température, de ventilation, d'éclairage et de volume sonore font également l'objet de réglementations bien précises (Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt et Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2014b).

2. Objectifs et enjeux de l'utilisation du contrôle hydrique chez les primates non humains engagés en recherche

A. Définition et principe du contrôle hydrique

a. Point sur le comportement physiologique des macaques en termes de prise hydrique

Le comportement physiologique des macaques rhésus et cynomolgus (qui sont les deux espèces de macaques les plus utilisées en recherche et qui nous intéressent dans le cadre de cette thèse) en termes de prise hydrique en milieu naturel, est directement influencé par leur répartition géographique et leur habitat naturel, où la disponibilité en eau peut varier considérablement. Les macaques rhésus sont répartis en Asie du Sud, de l'Est et du Sud-Est, tandis que les macaques cynomolgus habitent principalement le continent et les îles d'Asie du Sud-Est. Ces populations sont partiellement séparées géographiquement et ont ainsi pu développer des adaptations comportementales et physiologiques spécifiques à leur habitat. Les macaques cynomolgus vivent principalement dans des forêts tropicales, riveraines ou côtières, des zones arbustives et des mangroves. Les macaques rhésus quant à eux, habitent dans des zones chaudes et plus arides, parfois dans des montagnes jusqu'à 3000 mètres d'altitude. Ils sont donc habitués à parcourir de longues distances pour chercher de la nourriture et de l'eau, et sont ainsi plus familiers de périodes restreintes en apport d'eau (Bruijnesteijn *et al.*, 2020 ; The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, 2024 ; Yamada *et al.*, 2010).

Concernant la quantité physiologique d'eau bue quotidiennement par ces deux espèces, il n'y a pas de consensus. La prise hydrique quotidienne spontanée des macaques est en effet très variable d'un individu à l'autre, et admet également des variations d'un jour à l'autre chez un même individu (Hamilton, 1972). Comme l'ont noté Newsome et Stein-Aviles en 1999, les besoins hydriques de base des primates varient en fonction de la taille, de l'âge et de divers facteurs physiologiques propres à chaque animal. Tout comme chez les humains, les singes régulent leur hydratation avec une efficacité variable, ce qui entraîne des différences significatives dans les apports en eau nécessaires chaque jour. Par ailleurs, des facteurs non physiologiques, tels que les préférences comportementales, jouent également un rôle. Ils n'ont d'ailleurs jamais identifié de formule universelle permettant de calculer les besoins hydriques qui conviendrait à tous les singes, ou même à une majorité substantielle d'entre eux (Newsome et Stein-Aviles, 1999 ; Prescott *et al.*, 2010).

Pour citer quelques exemples, une étude de Suzuki *et al.* réalisée en 1989 a déterminé la consommation d'eau journalière moyenne chez 61 macaques cynomolgus mâles et 192 femelles, dans des conditions de laboratoire standard en intérieur. En moyenne, la consommation d'eau *ad libitum* était de l'ordre 50 ml/kg/jour, mais il existait une très grande variabilité entre les animaux. En effet, la consommation d'eau journalière par animal variait de 3 à 406 mL/kg/jour, mais ne comprenait pas l'eau contenue dans la nourriture. Si celle-ci était prise en compte, les mâles consommaient en moyenne 76 mL/kg/jour d'eau et les femelles 100 mL/kg/jour, avec une variabilité allant de 25 à 474 mL/kg/jour par individu (Suzuki *et al.*, 1989). Plus récemment, une étude menée par Gray *et al.* en 2016 sur quatre macaques rhésus mâles hébergés en laboratoire, a déterminé le volume d'eau quotidien consommé en libre accès à l'eau, sur une période d'au

moins cinq jours (non nécessairement consécutifs). Les quantités d'eau spontanément bues par les quatre macaques étaient respectivement de 48 mL/kg/jour, 82 mL/kg/jour, 67 mL/kg/jour et 35 mL/kg/jour (Gray *et al.*, 2016).

b. Définition et objectif d'un contrôle hydrique ou alimentaire dans le cadre de la recherche scientifique

Lorsqu'ils sont recrutés dans certains projets scientifiques, les PNH doivent réaliser des tâches, qui consistent en un enchaînement rapide d'essais. C'est notamment le cas lors d'études lésionnelles, pharmacologiques, électrophysiologiques ou encore d'imagerie médicale. L'obtention de résultats scientifiquement pertinents dépend donc de la motivation de l'animal dans la réalisation de ces tâches. Afin de provoquer cette motivation, une récompense est délivrée à l'animal en échange d'une réponse correcte à la tâche demandée. Aucune récompense n'est délivrée en cas de réponse incorrecte. Le degré de motivation de l'animal à réaliser le travail attendu est donc directement dépendant de son intérêt pour la récompense en question (Gray, 2016 ; Toth et Gardiner, 2000).

Les récompenses utilisées sont sous forme de boisson ou d'aliments, et nécessitent ainsi que l'animal ait suffisamment envie de boire ou de manger lorsqu'il est en session de travail (moment de réalisation des tâches dans le cadre de la procédure). C'est dans ce cadre que des régimes dits de « contrôle alimentaire » ou de « contrôle hydrique » sont mis en place. Ils consistent à rationner les quantités en eau ou en aliments distribuées à l'animal pendant et en dehors de sa session de travail et permettent d'induire un intérêt suffisant pour sa récompense lors de sa session et ainsi l'obtention de résultats scientifiquement satisfaisants. Ces contrôles sont toutefois délicats à mettre en place et nécessitent une connaissance accrue des besoins physiologiques individuels de l'animal car ils ne doivent pas être à l'origine d'une altération de leur bien-être (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021 ; Prescott *et al.*, 2010 ; Toth et Gardiner, 2000).

Le choix du type de contrôle utilisé sur chaque animal dépend du projet scientifique dans lequel il est engagé. Par exemple, il n'est pas possible de mastiquer pour certains projets, auquel cas le contrôle hydrique sera choisi. Le contrôle hydrique est donc largement préféré au contrôle alimentaire notamment dans le cadre d'études neurologiques, nécessitant que la tête de l'animal reste immobile pendant l'acquisition des données. C'est d'ailleurs pour cette raison que certains macaques utilisés en recherche neurologique possèdent un implant de fixation, directement fixé sur le haut de leur crâne (fixé sous anesthésie général), afin de maintenir leur tête immobile pendant l'acquisition des données.

c. Le contrôle hydrique en pratique

Le contrôle hydrique, au même titre que le contrôle alimentaire, est une stratégie de motivation utilisée en France et en Europe. Il consiste à rationner l'apport en eau (et liquides en général) selon les besoins hydriques propres à l'individu afin de créer une sensation de soif permettant la réalisation satisfaisante des tâches demandées à l'animal, sans altération de son bien-être (CNREEA, 2021). Plusieurs méthodologies de contrôle hydrique existent. Elles peuvent consister en une restriction dans le temps du libre accès quotidien à l'eau, ou bien en une restriction du

volume de fluide distribué par jour (Gray, 2016 ; Prescott et al., 2010). Cette thèse traitera surtout de protocoles suivant la deuxième méthode, de loin la plus utilisée. En règle générale, le degré de contrôle hydrique nécessaire est corrélé à la difficulté de l'apprentissage et à la réussite de la tâche effectuée, et est ainsi ajusté en fonction du projet d'étude et des besoins hydriques propres à l'animal en question (Toth et Gardiner, 2000). Le type de fluide utilisé en récompense pendant la session de travail de l'animal peut également être de plusieurs types : eau, jus de fruits, sirop ... (Gray et al., 2016). Dans la majorité des cas, le contrôle hydrique implique une diminution de la quantité de fluides ingérés par l'animal et nécessite donc un suivi de santé et de bien-être des individus y étant soumis et fait ainsi l'objet de recommandations spécifiques.

B. Réglementation et enjeux autour du contrôle hydrique

a. La réglementation actuelle

D'après la directive européenne 2010/63/UE et conformément à l'arrêté du 1er février 2013 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, « tous les animaux doivent disposer en permanence d'eau potable non contaminée » (Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt et Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2014b ; Parlement Européen, 2019). Or, par définition, les protocoles de contrôle hydrique ne sont pas conformes à cette réglementation, ni au respect du principe des cinq libertés individuelles fondant les piliers du bien-être animal, garantissant notamment aux animaux une absence de soif et un apport en eau suffisant.

Etant donné le manque de données et de recul sur les conséquences du contrôle hydrique en termes de bien-être, de santé physique et mentale sur les PNH, et l'absence de consensus sur la méthode de contrôle hydrique à privilégier par rapport à une autre (Prescott et al., 2010), aucun texte législatif ni réglementation officielle n'encadre cette pratique. Cependant, le contrôle hydrique fait tout de même l'objet de plusieurs recommandations faisant office de réglementation. Ce sont donc sur ces recommandations que les comités d'éthique en expérimentation animale s'appuient lors de l'évaluation et la validation des procédures impliquant des PNH. C'est pourquoi le respect de ces recommandations par la communauté scientifique utilisant les PNH et le contrôle hydrique conditionne l'obtention d'une autorisation à mener ces études.

Plusieurs institutions comme le *National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research* (NC3Rs) au Royaume-Uni et l'*Association of Primate Veterinarians* (APV) aux Etats-Unis, bien qu'ayant reconnu la nécessité du contrôle hydrique en réponse à des besoins scientifiques précis, ont émis, en conséquence, des recommandations permettant d'encadrer le recours à cette méthode (Prescott et al., 2010). Cependant, ils ont souligné qu'il était à ce jour impossible de privilégier une méthodologie spécifique de contrôle hydrique plutôt qu'une autre, en raison du manque de données publiées sur les impacts des différentes approches sur le bien-être des animaux.

A l'échelle de la France et comme évoqué précédemment, le CNREEA émet régulièrement des avis sur les questions éthiques soulevées par l'expérimentation animale en France (articles R.214-134 et suivants du code rural et de la pêche maritime) et formule également des recommandations aux comités d'éthique. Récemment, le CNREEA a publié, le 12 mars 2021, un

avis concernant l'utilisation du contrôle hydrique dans les processus d'apprentissage chez les PNH, dont les recommandations associées doivent servir de référence pour la conception, l'évaluation et la mise en œuvre de projets (CNREEA, 2021). Le contenu de cette publication, présenté dans la partie suivante, se base notamment sur les recommandations préexistantes faites par le NC3Rs et l'APV.

b. Recommandations du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale

Les principales informations figurant dans les recommandations du CNREEA de 2021 et décrivant les pratiques attendues en termes de contrôle hydrique sont explicitées et résumées dans les sous-parties suivantes (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021). Elles concernent les PNH en général, mais ce sont les macaques les plus concernés par les pratiques de contrôle hydrique.

- *La justification du contrôle hydrique*

L'emploi du contrôle hydrique comme stratégie de motivation des PNH doit être rigoureusement justifié et évité lorsque d'autres méthodes, moins contraignantes pour l'animal, permettent d'atteindre des résultats scientifiquement comparables. Il incombe aux chercheurs de démontrer en quoi leurs objectifs scientifiques nécessitent des sessions de travail quotidiennes longues et complexes, ne pouvant être réalisées sans recours au contrôle hydrique. De plus, les modalités de ce contrôle hydrique doivent être exposées de manière rigoureuse et transparente devant le comité d'éthique chargé d'évaluer la procédure. Il est crucial de minimiser cette restriction en précisant clairement dans le projet le nombre de répétitions quotidiennes imposées à l'animal, afin de déterminer le niveau de privation appliqué, tout en assurant une quantité minimale d'eau journalière.

Les points limites, définis dans la première partie (C. a.), doivent être établis de manière précise et faire l'objet d'une méthodologie rigoureuse pour leur évaluation. À cet effet, l'utilisation de systèmes tels que des grilles d'évaluation des signes comportementaux, physiologiques ou cliniques est recommandée. Par exemple, le refus de consommer des aliments secs pourrait indiquer une déshydratation potentielle et pourrait ainsi être intégré comme point limite.

- *Choix de la méthode d'apprentissage*

Il a été montré que le bien-être, la réduction du stress et la bonne santé des PNH engagés en recherche biomédicale étaient autant de facteurs permettant de contribuer aux efforts scientifiques et à la qualité des résultats obtenus (Coleman, 2011). Par conséquent, les interactions positives entre les primates et les humains revêtent une importance cruciale, tant pour le bien-être des animaux que pour l'avancée de la recherche scientifique (Jennings et al., 2009).

Le contrôle hydrique, par sa nature même, peut induire un stress chez l'animal en raison de la restriction de l'accès à l'eau, tant en termes de disponibilité dans le temps que de quantité. Pour cette raison, il est d'autant plus crucial que les méthodes d'apprentissage soient fondées sur le renforcement positif, surtout lorsque le contrôle hydrique est employé. L'entraînement basé sur ces principes est d'ailleurs recommandé par de nombreuses publications, notamment celles du

NC3Rs. Parmi les techniques pouvant être utilisées, le « clicker training » se distingue en facilitant la coopération des singes pour des procédures brèves et simples, telles que le déplacement d'une cage à l'autre, l'entrée dans une chaise de transport (utilisée pour déplacer les PNH d'une pièce à l'autre, par exemple pour leurs sessions de travail), la pesée, ou l'acceptation d'un traitement. Pour que cet entraînement soit efficace et positif, les récompenses offertes à l'animal doivent être des éléments qu'il apprécie particulièrement, tels que des fruits ou des friandises. Un programme d'entraînement structuré doit donc être mis en place, incluant les objectifs fixés, les méthodes employées, les tâches apprises ou en cours d'apprentissage, ainsi que les récompenses utilisées.

- *Etablissement du protocole de contrôle hydrique*

Le protocole de contrôle hydrique doit être clairement établi et doit faire preuve d'un ajustement selon le type d'étude, dans le temps, et être fait sur mesure selon chaque individu. Il doit tenir compte à la fois du bien-être de l'animal et des objectifs de l'étude. Lors de la demande d'autorisation de projet, le protocole hydrique doit être décrit en détail : durée, planning, accès à la boisson hors session de travail, rations minimales et méthodes de suivi des animaux. Il doit être prévu que de l'eau soit systématiquement distribuée lorsque l'animal a sa ration alimentaire. Enfin, le protocole détaillé doit également être présenté à la structure chargée du bien-être animal (SBEA) de l'établissement.

Le contrôle hydrique doit être instauré de manière progressive, sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines, afin de permettre à l'animal de s'adapter progressivement à cette nouvelle routine de consommation (Prescott et al., 2010). Le CNREEA, s'inspirant de la thèse de H. Gray (2016), recommande de réduire la quantité de liquide distribuée par paliers de 10 à 15 % jusqu'à ce que la motivation de l'animal soit suffisante pour atteindre les objectifs scientifiques fixés. Toute réduction supplémentaire ne devrait intervenir qu'au moins trois jours après la précédente, et uniquement après une évaluation des performances de l'animal en session de travail, ainsi que de son état de santé. La ration de travail finale doit être déterminée individuellement pour chaque animal et maintenue par la suite, en veillant à ce qu'elle n'ait pas d'impact négatif sur le bien-être de l'individu.

Il est également recommandé d'inclure des périodes de pause de contrôle hydrique, spécialement sur des protocoles longs. Tout comme la mise en place du contrôle hydrique, son arrêt doit lui aussi être progressif. En effet, la remise en accès libre à l'eau brutale favoriserait les comportements tels que la potomanie et d'autres affections comme une hyponatrémie ou une dilatation aiguë de l'estomac (Toth et Gardiner, 2000 ; Wood et al., 1982).

Pendant le week-end, les PNH peuvent soit suivre un contrôle hydrique sur 7 jours sans pause, soit sur 5 jours avec un accès libre à l'eau le week-end. Le CNREEA s'est à nouveau appuyé sur la thèse de H. Gray (2016), qui n'a révélé aucune différence significative en termes d'effets physiologiques ou comportementaux entre ces deux approches. Cependant, dans le cadre d'un protocole sur 5 jours, il est possible que les animaux ne parviennent pas à atteindre les objectifs scientifiques dès le début de la semaine, tandis qu'un protocole sur 7 jours permet d'obtenir les données nécessaires plus rapidement, réduisant ainsi la durée totale pendant laquelle les animaux sont soumis au contrôle hydrique.

Il est enfin stipulé que toutes les pratiques et les procédures scientifiques ayant recours au contrôle hydrique doivent faire l'objet d'une réflexion et d'un raffinement constant, et doivent être facilement accessibles dans la littérature afin que chaque équipe puisse continuer à raffiner les procédures.

- *Les rations de référence, de travail et minimales*

Tous les animaux doivent recevoir de l'eau et de la nourriture tous les jours et ne doivent jamais passer plus de 24 heures sans apport hydrique (Wood et al., 1982). Un accès à l'eau au moins deux fois par jour est recommandé et il est nécessaire lors des périodes de repos (périodes où le contrôle hydrique est mis en pause).

D'abord, la ration de référence doit être définie pour chaque animal et correspond à la consommation propre à l'individu en libre accès à la boisson. La détermination de la ration de référence peut impliquer une séparation temporaire de l'animal de son groupe. Dans ce cas, les animaux doivent être préalablement habitués à cette séparation pour garantir une mesure valable de la ration de référence, sachant que la séparation des animaux doit être réduite autant que possible.

La ration de travail est ensuite mesurée à partir de la ration de référence, selon les besoins scientifiques et selon l'animal d'après la méthode explicitée précédemment (en diminuant la ration par paliers de 10 à 15%). Chez les macaques, la ration de travail ne doit pas être inférieure à 18-20 mL/kg ; ration minimale au-delà de laquelle il est démontré que les macaques sont capables de moduler efficacement leur osmolarité sanguine (Yamada et al., 2010). Ainsi, si le niveau de prise hydrique n'atteint pas les 18-20 mL/kg pendant la session de travail de l'individu, une ration d'eau complémentaire doit être distribuée après la session. L'utilisation d'une ration de travail inférieure à 18-20 mL/kg/j doit faire l'objet d'une dérogation explicite du vétérinaire et être justifiée dans la demande d'autorisation de projet. La nature des liquides donnés doit également être spécifiée et évaluée pour chaque animal. Les fruits et les légumes donnés font partie de la ration d'hydratation et doivent également être notés.

La ration de travail guide la consommation attendue de liquide pendant la session de travail, mais la priorité demeure l'accomplissement de l'objectif scientifique. Ainsi, si l'animal atteint efficacement cet objectif, la ration de travail peut être graduellement augmentée, tout en surveillant sa performance. Au contraire, en cas de mauvaise performance de l'animal, il convient d'abord de trouver une explication et des solutions avant de réduire la ration hydrique, par exemple en modifiant la difficulté de la tâche ou en variant la nature des boissons utilisées selon les préférences de l'animal, qui doivent donc être identifiées au préalable. Différents programmes de récompense peuvent également être testés pour trouver celui qui convient le mieux à l'animal (Gray et al., 2019). Exceptionnellement, la ration hydrique peut être inférieure à la ration de travail, mais ces cas doivent rester rares et être justifiés. En toutes circonstances, la ration quotidienne ne doit pas être inférieure à la ration minimale de 18-20 mL/kg.

- *Méthodes de suivi de l'animal en contrôle hydrique*

Pendant et même après la procédure, tout animal inclus et soumis à un contrôle hydrique doit faire l'objet d'un suivi comportemental et d'un suivi vétérinaire régulier. Plus particulièrement, d'après

les recommandations du NC3Rs, les risques de soif, de déshydratation, de perte de poids ou de retard de croissance ou d'inaptitude individuelle doivent être attentivement suivis (Prescott et al., 2010). D'un point de vue éthique, il est attendu d'adopter une méthodologie appréciant l'impact global du contrôle hydrique sur le bien-être des animaux. Cela implique de prendre en considération non seulement ses effets immédiats, mais aussi ses répercussions potentielles en termes de douleur, de souffrance, d'angoisse ou de dommages durables, tout en les comparant aux bénéfices scientifiques attendus.

En pratique, cela consiste à établir un protocole de suivi des animaux clairement défini et planifié, permettant de contrôler différents paramètres physiologiques et comportementaux. Pour cela, une fiche de suivi doit être tenue pour chaque animal en contrôle hydrique et doit indiquer la ration de référence, la ration de travail et la ration minimale propres à l'animal en question. La quantité de liquide distribuée pendant la session de travail et sa nature doivent être indiquées, tout comme la quantité de liquide complémentaire distribuée ou non après la session de travail. Les fruits et légumes donnés doivent également être notés pour permettre le calcul du volume de liquide total distribué. Chaque jour, le volume total de liquide distribué doit ainsi être évalué selon la ration de référence et la ration de travail propres à l'animal, en veillant à toujours rester au-delà de la ration minimale recommandée. Sur ces fiches, des observations quotidiennes telles que les indices de l'état d'hydratation, comme le pli de peau, l'hydratation des matières fécales, la quantité d'urine, l'hydratation des muqueuses et l'enfoncement des globes oculaires ou encore telles que des indices de santé générale, comme l'état des poils, la consommation de nourriture et le niveau d'activité générale, doivent être rapportées. Des pesées régulières (au moins une fois par semaine) doivent également être effectuées et comparées au poids de référence de l'animal (poids avant la mise en place d'un contrôle hydrique). Ces fiches de suivi doivent être accessibles et évaluables à tout moment par les services vétérinaires de la structure.

De plus, des analyses héματο-biochimiques du sang et des urines doivent être réalisées avant chaque procédure afin de déterminer si l'état de santé de l'animal ne contre-indique pas la réalisation d'un contrôle hydrique. Ces analyses doivent ensuite être poursuivies tout au long de la période de contrôle hydrique, par exemple tous les 6 mois. Dans le cas d'analyses (ou de procédures chirurgicales) devant être réalisées sous anesthésie générale, les animaux en contrôle hydrique doivent avoir un accès libre à l'eau au moins 24 à 48 heures avant, selon le type de procédure. Après l'anesthésie, un accès libre à l'eau doit être garanti à l'animal pendant au moins 24 heures et le contrôle hydrique peut reprendre après accord du vétérinaire référent.

Des paramètres comportementaux doivent également être inclus dans le suivi quotidien des animaux en contrôle hydrique. Les comportements pouvant être reliés à des manifestations de soif doivent être finement identifiés, comme un animal qui boit son urine ou lèche la moindre goutte d'eau présente. L'activité journalière des animaux doit également être évaluée afin de déceler les modifications comportementales depuis la mise en place du contrôle hydrique et d'identifier la présence de comportements indicateurs de mal-être ou de stress, comme l'apathie, l'agressivité ou encore les stéréotypies. Pour ce faire, les équipes en lien avec les animaux doivent compter des personnes qualifiées et capables de différencier les comportements physiologiques des comportements anormaux. Le planning de suivi comportemental doit être détaillé dans le protocole. Un programme d'enrichissement doit également être prévu et adapté à chaque animal.

Les individus qui ne sont pas en contrôle hydrique mais pouvant être impactés par ce dernier (par exemple étant hébergés avec un animal en contrôle hydrique) doivent également faire l'objet d'un suivi régulier. En effet, ces derniers peuvent voir leur ration hydrique modifiée (en ayant accès libre à l'eau seulement quand leur partenaire est parti en session de travail par exemple). On pourrait alors imaginer qu'il serait plus simple de séparer les animaux en contrôle hydrique des autres, mais le CNREEA rappelle que les interactions sociales sont un des principaux facteurs influençant le bien-être des primates, en favorisant l'expression de comportements physiologiques, diminuant ainsi le risque de développement de comportements anormaux ou réduisant leur durée et leur fréquence (Prescott et al., 2010).

Toute anomalie clinique ou comportementale telles que citées précédemment, notamment une perte de poids supérieure à 10 % par rapport à la moyenne des trois derniers mois, nécessite une notification au vétérinaire et entraînera une adaptation du contrôle hydrique, voire le retrait de l'animal de la procédure.

3. Les conséquences du contrôle hydrique sur les primates non humains

Aujourd'hui, quelques études ont évalué les conséquences du contrôle hydrique sur les PNH. L'objectif de ces études semble en effet tout à fait pertinent puisque le principe même du contrôle hydrique consiste à diminuer l'apport hydrique à l'animal dans le but de susciter son intérêt pour la boisson. Il est donc légitime de se demander si cet apport hydrique en dessous des valeurs physiologiques peut entraîner un effet délétère à la fois sur le bien-être des PNH, mais aussi sur leur organisme. Les principaux risques suspectés du contrôle hydrique sont : la soif, la déshydratation et la perte de poids (Prescott et al., 2010 ; Toth et Gardiner, 2000).

Bien que plusieurs réponses aient pu être apportées et que certaines conséquences biologiques et comportementales du contrôle hydrique aient été démontrées, certaines études décrivent aussi des protocoles de contrôle hydrique sans effets délétères, mais les effets à long terme ne sont pas toujours évalués (Gray et al., 2016 ; Hage et al., 2014). De plus, au-delà des effets physiologiques, les impacts psychologiques sur les animaux soumis au contrôle hydrique restent souvent peu évalués, mal compris ou controversés (Gray, 2016).

A. Rappels sur les mécanismes de l'équilibre hydrique et de la soif

Le corps humain, au même titre que celui des PNH, est principalement constitué d'eau, essentielle à notre survie. Ainsi, un manque d'eau dans notre organisme, soit une déshydratation, est perçu par divers mécanismes neuroendocriniens qui transforment cette information en stimuli nerveux motivant notre consommation de liquide. Chez l'humain, les mécanismes de la soif ont été étudiés et sont aujourd'hui bien compris. Il a été montré que la soif était le résultat de deux facteurs pouvant être indépendants ou associés : la déshydratation intracellulaire et la déshydratation extracellulaire. La déshydratation intracellulaire correspond à la perte d'eau à l'intérieur des cellules en réponse à une augmentation de l'osmolarité sanguine. Elle peut être corrigée par la simple consommation d'eau. La déshydratation extracellulaire correspond à une

diminution du volume sanguin total, soit une hypovolémie. Cette dernière est, quant à elle, corrigée par un apport d'eau associé à un apport en sels minéraux. En général, déshydratations intra et extracellulaires sont souvent associées et simultanées dans les situations physiologiques, et sont toutes deux à l'origine de la sensation de soif. Cependant, notre organisme utilise des mécanismes distincts pour les détecter (Antunes-Rodrigues et al., 2004 ; Leib et al., 2016).

D'une part, les variations de l'osmolarité sanguine - à l'origine d'une déshydratation intracellulaire - sont détectées principalement par deux petites structures cérébrales, l'organe vasculaire de la lame terminale et l'organe subfornical (Académie nationale de médecine, 2024). Ces deux structures, situées à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique, sont ainsi activées par une augmentation de l'osmolarité sanguine par un mécanisme aujourd'hui encore étudié, à l'origine de la sensation de soif. Cette baisse d'osmolarité est le signal le plus sensible perçu par notre organisme motivant la consommation d'eau (Leib et al., 2016).

D'autre part, la déshydratation extracellulaire entraîne une hypovolémie et une hypotension détectées par les reins qui, en réponse, produisent une enzyme : la rénine. Par le biais de plusieurs étapes, la rénine permet la formation d'angiotensine II qui possède de nombreux effets afin de restaurer la volémie et la pression artérielle. L'angiotensine II stimule notamment le centre de la soif au niveau du cerveau, en particulier l'organe subfornical. L'angiotensine II stimule également la réabsorption et la rétention d'eau par les reins par le biais de la libération de deux hormones : l'ADH et l'aldostérone (Antunes-Rodrigues et al., 2004).

L'ADH, hormone antidiurétique ou vasopressine, est libérée par la neurohypophyse suite à l'activation des régions cérébrales précédemment citées sous l'action de l'angiotensine II ou d'une augmentation de l'osmolarité sanguine. L'ADH agit notamment au niveau des reins en activant le recrutement d'aquaporines sur les tubules collecteurs médullaires, permettant ainsi la réabsorption d'eau (Antunes-Rodrigues et al., 2004).

L'aldostérone est, quant à elle, une hormone minéralocorticoïde sécrétée par la zone glomérulée du cortex des glandes surrénales, principalement en réponse à une stimulation par l'angiotensine II ou à une élévation de la kaliémie. Son action au niveau rénal repose sur la réabsorption du sodium et la sécrétion de potassium au niveau des tubes contournés distaux, entraînant indirectement la réabsorption et la rétention d'eau (Antunes-Rodrigues et al., 2004).

Chez les PNH, les facteurs à l'origine de la soif sont sensiblement identiques aux nôtres et mettent en jeu les mêmes mécanismes neuroendocriniens (Arnauld et al., 1977 ; Simonnet et al., 1979 ; Toth et Gardiner, 2000 ; Yamada et al., 2010). Une étude réalisée par Wood *et al.* en 1982 a montré que la soif chez les macaques rhésus était principalement secondaire à une déshydratation intracellulaire plutôt qu'à une déshydratation extracellulaire, de façon plus importante que chez les espèces non-primates, bien que les deux processus restent liés. Ils ont pour cela montré qu'en augmentant l'osmolarité sanguine à l'aide de perfusions de sodium ou de glucose administrées à l'animal, et donc en induisant une déshydratation intracellulaire, ils provoquaient la sensation de soif chez celui-ci. Plus précisément, une augmentation de l'osmolarité sanguine de 2,3% entraînait la sensation de soif (Wood et al., 1982), ce qui correspond à une réponse très sensible.

B. Les conséquences du contrôle hydrique sur le plan physiologique

a. Les conséquences physiologiques d'une déshydratation chez l'humain

Aujourd'hui, plusieurs études se sont intéressées aux méthodes d'évaluation de la déshydratation chez l'humain. En ce qui concerne les paramètres hématologiques, l'évaluation du pourcentage d'hématocrite, du taux d'hémoglobine et le calcul de l'osmolarité plasmatique figurent parmi les méthodes les plus utilisées (Armstrong, 2005). Par exemple, il a été montré que chez un humain correctement hydraté, l'osmolarité sanguine ne variait que de 1 ou 2 % maximum, sachant qu'une augmentation de 1% suffisait à induire la sensation de soif et était corrélée à une augmentation d'environ 100% du taux basal d'ADH (Armstrong, 2005). De plus, les concentrations sanguines en protéines plasmatiques, en urée, en créatinine ou en ions comme le sodium et le potassium varient selon le taux d'hydratation (Francesconi et al., 1987).

Par ailleurs, afin de maintenir l'homéostasie sanguine, des changements compensatoires sont identifiés au niveau urinaire, notamment par le biais de mécanismes osmotiques et endocriniens, impliquant l'ADH et l'aldostérone comme expliqué précédemment. Il a ainsi été montré que, chez l'humain, le volume d'urine, l'osmolarité urinaire, la densité urinaire et l'évaluation subjective de la couleur des urines pouvaient constituer des indicateurs d'hydratation (Armstrong, 2005 ; Francesconi et al., 1987). La densité urinaire est l'examen le plus précis et le plus accessible, car il nécessite simplement l'utilisation d'un réfractomètre, et c'est un indicateur significativement corrélé à l'osmolarité sanguine, ce qui en fait une bonne méthode d'évaluation du taux d'hydratation (Armstrong, 2005).

La mesure de la variation de la masse corporelle est également une technique utilisée chez l'humain pour évaluer l'état d'hydratation (Armstrong, 2005).

Enfin, il a été montré que, chez l'humain, une déshydratation secondaire à une exposition aiguë à la chaleur, à la réalisation d'un exercice physique intense ou à une restriction hydrique de 24 heures provoquait généralement des augmentations marquées des taux circulants d'hormones telles que l'ADH et l'aldostérone (Convertino et al., 1980 ; Finberg et Berlyne, 1977 ; Francesconi et al., 1983 ; Geelen et al., 1984 ; Geysant et al., 1981). Comme expliqué précédemment, ces hormones ont en effet pour fonction de restaurer la volémie par la rétention et la réabsorption d'eau au niveau des reins lors de déshydratation.

b. Les conséquences physiologiques du contrôle hydrique chez les primates non humains

Comme évoqué précédemment, la déshydratation figure parmi les risques majeurs du contrôle hydrique utilisé chez les PNH (Prescott et al., 2010). En effet, on ne sait toujours pas avec certitude si les PNH sont capables de maintenir de façon satisfaisante leur équilibre hydrique lorsqu'ils sont engagés dans des protocoles de contrôle hydrique de façon chronique. On ne sait pas non plus exactement quelles sont les conséquences biologiques d'une potentielle soif chronique sur leur organisme, car nous manquons encore de recul. Ce sont ces considérations qui ont motivé la réalisation de plusieurs études, testant notamment plusieurs paramètres biologiques chez des PNH en contrôle hydrique, tout en sachant que les mécanismes de la soif et l'évaluation

de la déshydratation chez les PNH sont sensiblement identiques à ceux des humains résumés dans les parties précédentes (Leib et al., 2016 ; Toth et Gardiner, 2000 ; Wood et al., 1982).

En 1982, l'étude réalisée par Wood *et al.* - précédemment évoquée - avait mis en évidence qu'une privation d'eau pendant 24 heures chez des macaques rhésus entraînait une augmentation de l'osmolarité sanguine de 5,8%, soit plus de deux fois le seuil entraînant la soif (qui était de 2,3%). Cette augmentation s'accompagnait également d'une hypovolémie significative, mesurable par une augmentation de l'hématocrite et des protéines plasmatiques (Wood et al., 1982).

En s'appuyant sur ces résultats, en 2010, une étude de Yamada *et al.* a démontré pour la première fois que le niveau d'hydratation des PNH sous contrôle hydrique se reflétait au niveau de leur osmolarité sanguine. Ils ont par ailleurs montré que la valeur de leur osmolarité sanguine pouvait prédire la quantité d'eau qu'ils choisiraient de consommer pendant leur session de travail. Par exemple, les PNH en contrôle hydrique travailleraient plus dur les jours où leur osmolarité sanguine était élevée (traduisant un état de déshydratation intracellulaire). Cette preuve indique que l'osmolarité sanguine est non seulement un des facteurs biologiques impactés lors d'un contrôle hydrique mais contrôle aussi directement le comportement des PNH en termes de prise hydrique (Yamada et al., 2010).

De plus, une étude réalisée par Gray *et al.* en 2016 sur quatre macaques rhésus mâles engagés en recherche, a comparé les paramètres sanguins et urinaires impactés lors d'une déshydratation entre les macaques en contrôle hydrique et les autres. Dans le cadre des protocoles hydriques étudiés dans cette étude, aucune différence significative n'a été identifiée sur les paramètres sanguins tels que le sodium, l'hématocrite, l'urée et la créatinine. Cependant, les résultats étaient significatifs sur certains paramètres comme l'osmolarité urinaire, la densité urinaire et la concentration en créatinine dans les urines (Gray *et al.*, 2016 ; Gray, 2016). Gray a alors émis l'hypothèse selon laquelle les macaques mâles s'adapteraient physiologiquement aux périodes de restriction hydrique, en maintenant leurs paramètres sanguins dans les normes de leur espèce grâce à la concentration de leur urine. Cependant, aucun effet sur la fonction rénale n'a été détecté, que ce soit à court terme ou à long terme, sur des macaques sujets à des contrôles hydriques depuis plus de 4 ans. Leur capacité à maintenir leur équilibre hydrique pourrait être, selon la littérature, une adaptation aux précipitations saisonnières et aux périodes d'accès restreint à l'eau dans leur environnement naturel (Lindburg, 1977). Elle souligne néanmoins que d'autres travaux seraient nécessaires pour déterminer si les mêmes résultats sont observés chez des macaques femelles et sur d'autres types de protocoles de contrôle hydrique.

Au même titre que chez l'humain, la perte de poids est un risque majeur lié au contrôle hydrique chez les PNH (Prescott et al., 2010). L'étude de Gray a montré que les protocoles de contrôle hydrique de 5 jours (arrêt du contrôle hydrique le week-end) et 7 jours ne conduisaient pas à une perte de poids rapide pouvant représenter un problème en termes de santé sur le court terme. Elle souligne néanmoins que des données supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer l'impact à long terme.

Enfin, aucune étude n'a, à notre connaissance, évalué le taux d'hormones impliquées dans l'équilibre hydrique, telles que l'aldostérone ou l'ADH dans le cadre d'un contrôle hydrique chez les PNH, bien que leur augmentation ait déjà été démontrée chez l'humain soumis à une restriction

hydrique (Geelen et al., 1984) ou à une perte hydrique (Convertino et al., 1980 ; Finberg et Berlyne, 1977 ; Francesconi et al., 1983 ; Geyssant et al., 1981). Néanmoins, le dosage d'ADH est fastidieux, car c'est une molécule instable possédant une demi-vie courte. Des études récentes ont montré cependant que la sécrétion d'ADH était corrélée à celle d'un peptide plus stable, la copeptine. La copeptine est la partie C-terminale de la provasopressine et s'est révélée être un bon facteur indicateur de la concentration d'ADH chez les humains (Fenske et al., 2011 ; Morgenthaler et al., 2006 ; Szinnai et al., 2007). Bien que les macaques possèdent la même structure de copeptine que l'humain (Centers for Disease Control and Prevention, 2021), son dosage était peu disponible et n'a pas pu être étudié dans le cadre de cette thèse. Concernant l'aldostérone, cette hormone a déjà été dosée dans diverses études chez les macaques pour étudier les mécanismes endocriniens, mais jamais dans le cadre d'un contrôle hydrique (Brown et al., 1982 ; DeForrest et al., 1989 ; Wintour et al., 1974). Son dosage est quant à lui plus accessible.

c. Les valeurs de références des paramètres physiologiques utilisées dans cette étude

Dans la continuité des études déjà réalisées, cette thèse s'intéresse aux paramètres hématologiques et urinaires pouvant être impactés lors de déshydratation. Des valeurs de référence de ces paramètres établies, sur des PNH ayant un accès libre à l'eau, ont donc été utilisées.

Dans cette étude, nous nous sommes notamment appuyés sur les valeurs de références de paramètres hématologiques et biochimiques établies par le *Primate Medicine Department of California National Primate Research Center* (University of California). Ce sont celles utilisées dans le centre de recherche au sein duquel ce travail de thèse a été réalisé, et c'est ainsi qu'elles ont été obtenues. Ces valeurs sont classées et diffèrent selon l'espèce, l'âge, le sexe et les conditions de vie.

En ce qui concerne les paramètres urinaires, ce travail de thèse s'est appuyé sur :

- Les valeurs établies par Lee *et al.* en 2012, sur 70 macaques rhesus utilisés en recherche biomédicale. Concernant la densité urinaire, la moyenne était de 1,013 et était la même chez les mâles et les femelles (Lee et al., 2012).
- Les valeurs établies par Park *et al.* en 2016, sur 113 macaques cynomolgus utilisés en recherche biomédicale. Concernant la densité urinaire, la moyenne était de 1,017 chez les femelles et de 1,020 chez les mâles (Park et al., 2016).

Ces deux études ont également publié des valeurs de référence pour les paramètres hématologiques et biochimiques, sur lesquels nous nous sommes également appuyés (Lee *et al.*, 2012 ; Park *et al.*, 2016).

Concernant les hormones impliquées dans l'équilibre hydrique telles que l'ADH ou l'aldostérone, aucune valeur de référence chez les PNH n'est à notre connaissance accessible dans la littérature.

C. Les conséquences du contrôle hydrique sur le comportement

En plus de l'impact physiologique du contrôle hydrique sur les PNH lié aux risques de déshydratation et de perte de poids, il est important de prendre en compte l'impact comportemental lié à un troisième enjeu majeur : la soif (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021 ; Prescott *et al.*, 2010). En effet, l'absence de soif fait partie de l'un des cinq principes fondamentaux permettant d'assurer le bien-être d'un animal. Cependant, la soif étant une sensation interne à l'animal, les impacts psychologiques et l'expérience subjective des animaux soumis au contrôle hydrique restent non évalués (Gray *et al.* 2016). Or, il est admis que la soif étant une sensation aversive dans la mesure où l'animal s'efforce de l'éliminer, elle constitue un problème de bien-être animal pouvant être considéré comme un facteur de stress chronique. Ainsi, les changements comportementaux des individus sous contrôle hydrique peuvent nous renseigner sur une potentielle altération de leur état de bien-être liée à la sensation de soif (Camus *et al.*, 2013 ; Gray, 2016 ; Lutz *et al.*, 2003, 2022 ; Prescott *et al.*, 2010).

a. Les méthodes d'observation éthologiques

Diverses méthodes d'observation des animaux à des fins d'analyses éthologiques sont utilisées, comme l'observation focale, les scans, ou encore l'observation continue (Brereton *et al.*, 2022 ; Lutz *et al.*, 2022).

L'observation focale reste la technique la plus utilisée. Elle consiste à observer les individus pendant une certaine durée, à intervalles réguliers, par exemple 15 minutes une fois par jour pendant 10 jours. Sur chaque période d'observation, les comportements observés sont notés. Dans ce cas, les observations peuvent être faites par une personne ou par une caméra. La technique de scan consiste, quant à elle, à observer l'animal à un moment précis, où l'activité effectuée par ce dernier à cet instant est notée, par exemple en faisant un scan toutes les 2 min pendant 30 minutes une fois par jour. Les avantages de ces deux méthodes sont qu'elles ne sont pas très chronophages et qu'elles permettent d'établir une approximation du budget-temps de l'animal. Elles sont donc fréquemment utilisées notamment en routine car elles représentent peu de contraintes en termes techniques et en termes de disponibilité. Cependant, les méthodes d'observation focale ou de scans présentent des failles méthodologiques par leur manque de standardisation et répétabilité. De plus, les durées et fréquences réelles des comportements observés ne sont pas déterminées, et des comportements rares ou anormaux peuvent être surestimés ou sous-estimés, voire jamais observés. Enfin, la présence humaine lors de ces observations, faites parfois directement devant la cage des primates, peut influencer leur comportement (Brereton *et al.*, 2022 ; Lutz *et al.*, 2022).

Une autre méthode d'observation est l'enregistrement continu, qui est considérée comme le « gold-standard » de l'observation comportementale, car cette technique permet d'observer tous les comportements et leur durée. Cette méthode est assez peu utilisée car elle implique des contraintes techniques lourdes en termes de matériel et d'espace de stockage des vidéos. De plus, c'est une technique particulièrement chronophage en termes d'analyse des enregistrements (Brereton *et al.*, 2022 ; Lutz *et al.*, 2022).

Une fois la méthode d'observation choisie, la première étape est l'élaboration d'un éthogramme (liste des comportements observés). Bien que les primates partagent un grand

nombre de comportements, il est important que l'éthogramme choisi soit spécifique de l'espèce (Brereton et al., 2022 ; Lutz et al., 2022). En ce qui concerne les macaques, un certain nombre d'éthogrammes ont déjà été publiés, pouvant être utilisés et adaptés (Camus et al., 2013 ; Gray, 2016 ; Lutz et al., 2003).

De plus, il est important pour l'observateur en charge d'analyser les comportements des animaux, de se familiariser au préalable avec le répertoire comportemental de l'espèce, notamment en effectuant des observations préliminaires. Elles permettent à l'observateur de s'exercer et de standardiser ses observations afin de garantir la fiabilité intra-observateur durant toute l'étude. Enfin, il conviendra pour chaque étude, de définir les méthodes d'analyse des comportements observés, soit en fréquence d'apparition, soit en durée, ainsi que les méthodes de présentation des données (Brereton et al., 2022 ; Lutz et al., 2022).

b. Les études déjà réalisées

L'appréciation de l'état de bien-être des PNH vivant en captivité a été de nombreuses fois réalisée par le biais d'analyses éthologiques. Aujourd'hui, nous savons interpréter certains comportements indicateurs de mal-être. Par exemple, l'apparition de stéréotypies (comportement répétitif et invariant, sans but ou fonction établis) est souvent corrélée à une altération du bien-être, tout comme l'automutilation, l'inactivité ou la baisse d'énergie. En effet, ce sont des comportements rarement observés en milieu naturel et qui peuvent donc être indicateurs d'une inadéquation entre l'individu et son environnement. L'origine de ces comportements peut être multiple, et comprend notamment le stress, l'ennui ou la frustration. Le lien entre anxiété et stéréotypie a d'ailleurs été établi chez le macaque rhesus objectivant que les individus stressés sont plus aptes à développer des stéréotypies ou des comportements d'automutilation. Parmi les autres signes d'émotions négatives, on peut citer le grattage, les ébrouements (semblables à celle d'un chien mouillé), le frottement des yeux ou encore les bâillements (Camus *et al.*, 2013 ; Coleman et Pierre, 2014 ; Hage *et al.*, 2014 ; Hinde et Rowell, 1962 ; Smith *et al.*, 2006).

Bien que le comportement des PNH en captivité ait fait l'objet de nombreuses études, très peu d'entre elles ont aujourd'hui tenté d'évaluer l'impact du contrôle hydrique sur leur comportement. En 2014, Hage *et al.* ont réalisé une étude comportementale sur des macaques rhesus en période de contrôle hydrique et d'autres sans contrôle hydrique. Pour cela, ils ont effectué des scans éthologiques une fois toutes les minutes sur 30 minutes chaque jour, et ce sur plusieurs jours. Une autre méthode utilisée dans cette étude était d'observer chaque individu pendant une minute à une heure aléatoire de la journée pendant plusieurs jours, afin d'avoir une idée globale du budget temps des individus. Toutes les observations étaient faites par une personne présente dans la pièce, qui observait directement les macaques. Ils n'ont cependant pas réussi à détecter de changements dans le comportement des animaux pendant une période de contrôle hydrique de 12 jours (Hage et al., 2014). Bien que cette étude ait contribué à atténuer certaines inquiétudes concernant les protocoles de contrôle hydrique, il est absolument nécessaire, d'après H. Gray, d'évaluer le bien-être sur une période plus longue ou en utilisant une combinaison de mesures plus adaptées, afin d'obtenir une image complète des effets potentiels du contrôle hydrique (Gray, 2016).

C'est dans cette optique que plus récemment, H. Gray a comparé, lors de son étude en 2016, le comportement de macaques rhésus lors de périodes sans contrôle et lors de périodes sous contrôle hydrique. Les données étaient collectées grâce à une caméra qui filmait les individus trois fois par semaine, pendant environ deux heures le matin et deux heures le soir, sur des plages horaires minimisant la présence humaine. Les résultats de ces analyses ont finalement révélé des changements de comportements minimes entre les différentes périodes, dont certains pouvaient être reliés à un mal-être et d'autres non (Gray, 2016).

Ainsi, bien que certains comportements observés chez les PNH en contrôle hydrique puissent être indicateurs d'une altération du bien-être, des recherches supplémentaires sont à ce jour nécessaires sur l'effet comportemental et physiologique de ces protocoles (Gray, 2016 ; Prescott et Lidster, 2017).

Deuxième partie : étude expérimentale

1. Objectifs et définition de la population source de l'étude

A. Objectifs de l'étude

Comme le suggèrent les études et documents traitant le sujet du contrôle hydrique présentés en première partie, un grand nombre de questions se posent encore. Nous ne sommes à ce jour pas encore en mesure d'énoncer avec certitude et précision les impacts du contrôle hydrique sur la santé et le bien-être des PNH, notamment sur le long terme. Des premiers éléments de réponses ont été fournis grâce à certaines études, mais ces dernières n'omettent pas de souligner que la recherche sur ce sujet n'est pas encore achevée. Cette thèse s'inscrit donc dans cette aspiration, pour apporter de nouveaux éléments, ou encore corroborer ou nuancer ceux déjà apportés, appliqués à un échantillon de PNH. Ce travail a donc pour objectif, comme ceux déjà menés précédemment sur ce sujet, de faire naître ou faire murir des réflexions en termes de santé et de bien-être animal sur la question du contrôle hydrique et de sa gestion.

Ce travail de thèse a été réalisé au sein d'un centre de recherche en neurosciences français, qui héberge notamment des primates utilisés à des fins scientifiques et utilisant le contrôle hydrique dans certaines procédures. Ce centre de recherche m'a permis d'avoir accès à ses locaux, aux données zootechniques nécessaires à cette étude, aux données biologiques concernant les primates présents et offert la possibilité d'y installer des caméras dans le cadre d'analyses éthologiques. Grâce à toutes ces données fournies et aux libertés permises en termes d'étude de nouveaux paramètres, cette thèse a pu répondre à l'objectif initial qui était d'étudier l'impact du contrôle hydrique sur les paramètres physiologiques et le comportement des PNH engagés en recherche biomédicale dans ce centre. Pour cela, les quantités d'eau distribuées, des paramètres sanguins et urinaires (la densité urinaire en particulier) et des données éthologiques ont été analysés.

Pour des soucis de conservation de l'anonymat, nous nommerons le centre de recherche grâce auquel j'ai effectué cette thèse : « le Centre de recherche » pour le reste de la rédaction. Dans cette même optique, les macaques étudiés seront renommés dans cette étude par une lettre, bien qu'ils aient tous un prénom qui leur permet d'être individuellement identifié, en plus de leur tatouage ou puce électronique.

Toutes les procédures expérimentales sur les PNH utilisés au Centre de recherche répondent aux exigences fixées par la directive européenne 2010/63/UE, par le code rural et par les arrêtés ministériels relatifs à l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques, et sont autorisées par le Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

B. Animaux et hébergement

a. Description des primates non humains étudiés

Afin d'étudier l'impact du contrôle hydrique, cette thèse s'est intéressée à une population de macaques cynomolgus (*Macaca fascicularis*) et macaques rhésus (*Macaca mulatta*), hébergés au Centre de recherche. Certains étaient soumis à des périodes de contrôle hydrique dans le cadre de procédures, d'autres à un contrôle alimentaire, et d'autres à aucun contrôle. Les données des macaques présents dans les locaux du Centre de recherche sur cette période ont été collectées de 2022 à 2024.

Au Centre de recherche, les macaques rhésus étaient principalement utilisés dans le cadre d'études comportementales et neurologiques, tandis que les macaques cynomolgus étaient plus utilisés dans le cadre d'études toxicologiques ou précliniques, avec des durées d'hébergement plus courtes. La majeure partie des macaques du Centre de recherche étaient des macaques rhésus.

Leurs âges variaient entre 3 ans et 19 ans et leurs poids entre 4 kg et 15 kg. Les primates provenaient pour la majorité des stations de primatologie françaises. Ils étaient recrutés en général à partir de leurs 4 ans. Les femelles étaient toutes sous contraception par un implant sous cutané. Cet implant était changé au bout de trois ans si ces dernières étaient hébergées sans congénère. Les mâles étaient quant à eux non castrés.

b. Modalités d'hébergement

Les macaques étaient hébergés dans des cages individuelles ou collectives, à l'intérieur des bâtiments. Les cages utilisées étaient de trois types : les cages techniques, les cages d'enrichissements et les volières. Les cages techniques sont utilisées par exemple lors des entraînements ou nécessité de contention ou séparation des individus hébergés à plusieurs, car ce sont des cages facilement modulables. Les cages d'enrichissements ne sont quant à elles pas ajustables et proposent la possibilité d'aménagement de structures d'enrichissements comme des échelles, des perchoirs, des balançoires ou des hamacs. Les cages techniques peuvent cependant aussi être aménagées comme des cages d'enrichissement, et sont privilégiées pour les animaux peu entraînés ou difficiles à approcher. Enfin, les volières sont les structures les plus grandes mesurant 2 mètres de hauteur et proposent également des aménagements d'enrichissement avec une utilisation de la verticalité. En raison de leur taille, leur nombre reste limité et tous les PNH hébergés ne peuvent pas en bénéficier. Le document utilisé par le Centre de recherche pour l'aménagement de leurs salles d'hébergement (avec les normes et les dimensions des cages utilisées) est présenté en annexe 1.

Conformément aux recommandations, la cohabitation entre plusieurs PNH dans la même cage était privilégiée. Cependant, parfois, aucun partenaire compatible n'était trouvé pour certains macaques, qui étaient alors hébergés seuls. Les cages utilisées offraient en revanche aux PNH la possibilité d'avoir un contact auditif et visuel avec leur voisin, grâce aux salles d'hébergement communes et à l'utilisation de plaques en plexiglass transparent entre les cages.

L'environnement était toujours enrichi par divers aménagements (hamac, échelles, cordes ...) ou objets (miroirs, boîte renfermant de la nourriture ...). Ces enrichissements étaient régulièrement renouvelés selon un programme préétabli, conformément aux recommandations.

Les salles d'hébergement des macaques étaient maintenues à une température ambiante située entre 20°C et 24°C. Le taux d'humidité était variable, mais les données hygrométriques étaient relevées et vérifiées tous les jours. Concernant la luminosité, la lumière dans les salles d'hébergement provenait entièrement d'une source artificielle et suivait un cycle de lumière/obscurité de 12 heures. Les lumières s'allumaient progressivement (sur une minute environ) aux alentours de 7h30 le matin et s'éteignaient progressivement aux alentours de 19h30 le soir.

c. Entraînements et sessions de travail

Le choix des méthodes d'entraînements, couramment appelés « trainings », était basé sur le renforcement positif et était pratiqué dès l'arrivée d'un nouvel individu. Il était utilisé par exemple pour habituer l'animal aux nouveaux humains de son environnement, pour lui apprendre à venir dans la chaise de transport pour sortir de sa cage, pour se peser, etc. Les récompenses utilisées étaient basées sur les préférences alimentaires et en boisson de l'animal en question, qui devaient être préalablement définies. Certains trainings avaient cependant recours au contrôle hydrique.

Les procédures expérimentales impliquant les sessions de travail ne pouvaient débuter que lorsque l'animal avait suffisamment été entraîné au préalable. Cette étape nécessaire dépendait donc de la bonne coopération entre l'animal et les humains, et pouvait être longue et fastidieuse.

Chaque animal, lorsqu'il était engagé dans une procédure, réalisait ce qu'on appelle des sessions de travail, dont les tâches demandées dépendaient du projet de recherche dans lequel il était engagé. Chaque individu possédait son horaire de travail préférentiel. Les sessions de travail étaient en général quotidiennes et duraient quelques dizaines de minutes à un peu plus d'une heure. Ces sessions s'effectuaient hors de la cage, dans des salles spécialisées appelées box de manipulation. Pour cela, les PNH étaient transportés à l'aide d'une chaise de contention, dans laquelle ils avaient été préalablement entraînés à aller par eux-mêmes. Certains PNH possédaient cependant des colliers de contention, qui permettaient de les attraper à l'aide d'une perche, pour les accompagner dans la chaise (c'était seulement le cas d'animaux présents au Centre de recherche depuis longtemps et habitués à cette méthode, qui n'est aujourd'hui plus mise en place).

Comme expliqué en première partie, certains macaques du Centre de recherche possédaient un implant de fixation sur le haut de leur crâne, afin de maintenir leur tête immobile pendant l'acquisition des données lors de leur session de travail, dans le cadre d'études neurologiques. Cet implant était fixé chirurgicalement sous anesthésie générale.

C. Les protocoles de contrôle hydrique

Les macaques utilisés au Centre de recherche et étudiés dans cette thèse étaient soit soumis à un contrôle alimentaire (CA), ou à un contrôle hydrique (CH), soit n'étaient soumis à aucun contrôle (car engagés dans aucune procédure en cours ou dans une procédure n'ayant recours à aucun

contrôle). Nous appelons l'absence de contrôle comme le régime "free". Certains macaques étaient en régime qu'on appelle "semi-free", qui correspondait à un semi contrôle hydrique, mis en place lors de transition vers un premier contrôle hydrique ou pour des besoins de training en cage par exemple.

Le choix du type de contrôle utilisé sur chaque animal dépendait du projet scientifique dans lequel il était engagé. Par exemple, il n'était pas possible de mastiquer pendant l'acquisition des données pour certains projets, auquel cas le contrôle hydrique était choisi. Cela pouvait dépendre également de ce qui fonctionnait le mieux pour l'animal en termes de performances, entre le contrôle alimentaire et le contrôle hydrique. En général, les équipes scientifiques en charge de la procédure choisissaient sous quel type de contrôle serait l'animal, selon les données de littérature ou selon les habitudes des protocoles utilisés par l'équipe et sur l'animal en question.

Les individus en contrôle alimentaire ou free disposaient d'eau à volonté ou a minima d'un biberon de 1 litre d'eau par jour, rempli par le personnel animalier lorsqu'il était vide. Les individus en contrôle hydrique avaient également une ration alimentaire prédéfinie, distribuée en même temps que l'eau, mais ne disposaient jamais de fruits ou légumes riches en eau comme les concombres ou les kiwis. Autrement, ils disposaient de croquettes à volonté. Leur première ration d'eau leur était distribuée au moment de leur session de travail en box de manipulation (car constituait leur récompense) puis le reste de leur ration leur était donné dans leur cage juste après leur session de travail. Le week-end, les macaques n'avaient pas de session de travail. Une personne venait alors leur distribuer la totalité de leurs rations alimentaire et hydrique en une fois dans la journée. Les quantités d'eau distribuées aux macaques en contrôle hydrique étaient légèrement supérieures le week-end, et parfois, la ration du samedi était supérieure à celle du dimanche.

Depuis la publication des recommandations par le CNREEA, les protocoles de mise en place d'un contrôle hydrique sont en cours de changement conformément à ce qui a été publié. Cela comprend notamment la détermination de la ration de référence et de la ration de travail pour chaque individu, selon la méthode proposée par le CNREEA. Avant (les macaques étudiés dans cette thèse sont donc concernés), les protocoles de contrôle hydrique n'étaient pas mis en place selon les recommandations. Les rations de travail étaient définies sur des très courtes périodes en diminuant la ration quotidiennement jusqu'à obtenir des performances satisfaisantes, sans prendre en compte une ration minimale à ne pas franchir et sans modulation à la hausse en cas de bonne performance.

La remise en régime free après une procédure se fait désormais de façon progressive car des comportements liés à ce qu'on appelle l'effet rebond, telle que la potomanie, ont déjà été observés chez certains macaques du Centre de recherche lors d'arrêt brutal du contrôle hydrique, ce qui constitue un signe de mal-être.

2. Matériels et méthodes

A. Analyse de la ration hydrique

Dans un premier temps, une analyse des quantités d'eau distribuées, soit de la ration hydrique des macaques, a été faite sur l'année 2022. Cette analyse préliminaire avait pour objectif de réaliser un état des lieux de la gestion et de l'intensité du contrôle hydrique exercé chez les macaques hébergés au Centre de recherche sur cette période. Cette première phase d'analyse était également utile à la compréhension et à l'interprétation des données biologiques et comportementales réalisées dans cette étude, telles que les paramètres sanguins, la densité urinaire et les éthogrammes.

a. Méthode de collecte des données

Chaque jour, les équipes au Centre de recherche s'occupant des macaques remplissaient ce qu'on appelle une "fiche de vie" pour chaque animal. Chaque fiche de vie était individuelle et hebdomadaire, et permettait de noter toutes les informations concernant l'animal sur la semaine. Sur cette fiche, la quantité d'eau distribuée ainsi que la quantité et la nature des aliments donnés y étaient notées chaque jour. La quantité d'eau distribuée était notée en millilitres pour tous les animaux en contrôle hydrique, et correspondait au volume total d'eau distribué lors de la session de travail en box de manipulation ajoutée à la quantité d'eau complémentaire distribuée ensuite dans la cage (parfois, ces deux volumes étaient notés séparément). Pour les individus n'étant pas en contrôle hydrique et ayant donc *a minima* un biberon d'un litre, la quantité n'était pas relevée et la mention "*ad lib*", pour *ad libitum*, était simplement notée.

Sur les fiches de vie, étaient également notés le ou les enrichissements mis à disposition de l'animal dans la journée, s'il avait effectué une session de travail ou un training, ainsi que son poids du jour (lorsqu'il était relevé) et toutes les autres observations importantes de la journée (comme une activité particulière, un élément relatif à la santé ou au comportement de l'animal, la mise en place d'un traitement ...). Un modèle de fiche de vie des jours de semaine est présenté en annexe 10. Le week-end, les fiches de vie utilisées étaient plus succinctes et n'étaient pas individuelles.

Afin d'étudier les rations hydriques des macaques du Centre de recherche, j'ai scanné et stocké en format PDF toutes les fiches de vie des macaques présents sur l'année 2022, qu'ils soient en contrôle hydrique, en contrôle alimentaire ou en régime free.

b. Méthode d'analyse des données

Grâce aux fiches de vie scannées, toutes les quantités d'eau distribuées ont été répertoriées dans un tableur Excel pour chaque animal et pour chaque jour. Ces quantités ne comprenaient pas l'eau contenue dans les aliments distribués. Les données ont d'abord été rentrées dans le tableur, en millilitres, puis ont été rapportées en millilitres par kilogramme, pour tous les macaques présents sur l'année 2022. Ensuite, les valeurs des rations hydriques rapportées en mL/kg/j ont été catégorisées et associées à un code couleur dans le tableur Excel :

- Catégorie 1 en rouge : ration hydrique inférieure ou égale à 20 mL/kg/j
- Catégorie 2 en orange : ration hydrique comprise entre 20 mL/kg/j et 30 mL/kg/j

- Catégorie 3 en jaune : ration hydrique comprise entre 30 mL/kg/j et 40 mL/kg/j
- Catégorie 4 en vert clair : ration hydrique comprise entre 40 mL/kg/j et 50 mL/kg/j
- Catégorie 5 en vert foncé : ration hydrique supérieure ou égale 50 mL/kg/j

Pour rappel, selon les recommandations du CNREEA de 2021, la ration hydrique de travail ne devrait pas être inférieure à la ration minimale de 18-20 mL/kg/j (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021). Cette ration minimale recommandée comprend cependant également l'eau contenue dans les fruits et légumes. La catégorie 1 correspond donc à une ration hydrique quotidienne inférieure aux recommandations. De plus, comme précisé en première partie 2. A. a., dans des conditions de laboratoire standard, la prise hydrique quotidienne physiologique des macaques rhésus et cynomolgus dans des conditions de libre accès à l'eau peut être de l'ordre de 30 à 60 mL/kg/j, mais est très variable d'un individu à l'autre, et admet également des variations d'un jour à l'autre chez un même individu (Hamilton, 1972 ; Newsome et Stein-Aviles, 1999 ; Prescott *et al.*, 2010).

Ensuite, les rations hydriques de chaque individu présent au Centre de recherche sur le premier semestre de 2022, du 08/01/2022 au 27/05/2022, ont fait l'objet d'études graphiques (courbes et diagrammes circulaires). L'objectif était d'analyser l'intensité et la variation temporelle du contrôle hydrique pour chaque macaque sur une période de 6 mois environ, notamment la gestion des durées et fréquences des pauses permises aux animaux.

c. Animaux étudiés

Les rations hydriques de tous les macaques dont les fiches de vie ont été scannées sur l'année 2022 ont été étudiées. Cela représentait 15 macaques (rhésus et cynomolgus), âgés entre 4 et 19 ans dont le poids était compris entre 4 et 15 kg. Ils étaient soit en régime free, semi-free ou bien engagés dans des procédures ayant recours à un contrôle hydrique (CH) ou un contrôle alimentaire (CA). Le tableau 5 liste les macaques étudiés et leurs caractéristiques.

Tableau 5 : Récapitulatif des individus étudiés pour l'analyse de la ration hydrique, associé à leur espèce, leur sexe (F = femelle et M = mâle), leur âge et le type de régime suivi sur la période analysée.

Individu	Espèce	Sexe	Date de naissance	Type de régime : CH / CA / free / semi-free
A	Macaque rhesus	F	02/12/2007	CH (depuis plusieurs années)
B	Macaque cynomolgus	M	01/01/2009	CH (depuis 1,5 an)
D	Macaque rhesus	F	08/06/2014	Free (depuis toujours)
E	Macaque rhesus	F	21/05/2013	CA (depuis plusieurs années)
F	Macaque rhesus	F	01/05/2005	CA (depuis plusieurs années)
G	Macaque rhesus	F	08/10/2009	CA (depuis plusieurs années)
H	Macaque rhesus	M	17/01/2005	CH (depuis plusieurs années)
I	Macaque rhesus	M	16/06/2001	CH (depuis plusieurs années)
J	Macaque rhesus	F	24/06/2014	CH (depuis 1 an)
K	Macaque rhesus	M	19/06/2014	CH (depuis 5 ans)
L	Macaque rhesus	M	24/05/2014	CH (depuis plusieurs années)
M	Macaque cynomolgus	M	02/09/2010	CH (depuis 2 ans)
N	Macaque cynomolgus	M	01/12/2017	CH (depuis quelques mois)
O	Macaque cynomolgus	M	19/12/2016	CH (depuis quelques mois)
P	Macaque rhesus	M	03/06/2009	CH (depuis plusieurs années)

B. Analyse des paramètres sanguins

Dans cette seconde analyse, nous avons cherché à étudier l'impact du contrôle hydrique sur les paramètres sanguins des macaques. Nous avons effectivement vu en première partie qu'un des risques majeurs du contrôle hydrique était la déshydratation. Or, certains paramètres sanguins peuvent être impactés selon l'état d'hydratation, tels que le taux d'hématocrite, de protéines totales, d'urée, de créatinine, l'osmolarité sanguine ou encore les concentrations ioniques telles que la natrémie et la kaliémie. Cette analyse avait donc pour objectif de déterminer si certains de ces paramètres sanguins pouvaient être impactés chez les macaques rhesus et cynomolgus en contrôle hydrique au Centre de recherche.

Dans le cadre de cet objectif, nous avons également souhaité étudier un autre paramètre, l'aldostérone, qui n'avait encore jamais été dosé chez les macaques du Centre de recherche. En effet, comme évoqué en première partie, c'est une hormone qui n'a pas encore été étudiée chez les PNH dans un contexte de contrôle hydrique, mais dont sa valeur a des chances d'être impactée par une restriction hydrique. C'était un dosage accessible et réalisable par le laboratoire qui travaille déjà avec le Centre de recherche.

Pour rappel, des modifications de paramètres physiologiques tels que l'osmolarité sanguine, l'osmolarité urinaire, la densité urinaire et le taux de créatinine urinaire ont déjà été

démontrées chez des PNH en contrôle hydrique (Gray *et al.*, 2016 ; Yamada *et al.*, 2010). L'étude de paramètres urinaires comme la densité urinaire fait l'objet des analyses de la partie suivante.

a. Méthode de collecte des données

Deux fois par an, au cours des mois de mai et novembre, tous les macaques présents au Centre de recherche participaient à ce qui est appelé un « contrôle sanitaire ». Dans ce cadre-là, ils étaient anesthésiés afin d'effectuer un bilan sanguin complet pour évaluer leur état de santé général. Les contrôles sanitaires étaient également des occasions pour le vétérinaire d'effectuer des examens cliniques complets pour chaque individu. Ce bilan clinique permettait de suivre l'état de santé global de chaque primate, notamment des paramètres qui n'étaient pas évaluables lorsque l'animal était vigile. Une « feuille de suivi sanitaire » était complétée par le vétérinaire pour chaque individu et répertoriait ainsi toutes les observations cliniques effectuées. Un exemplaire d'une feuille de suivi sanitaire est fourni en annexe 12.

Chaque macaque était mis à jeun la veille et l'eau était retirée le matin de l'anesthésie (c'était le cas depuis un an environ car avant, l'eau était retirée la veille en même temps que la nourriture). Pour les animaux en contrôle hydrique, une quantité d'eau supérieure à leur ration habituelle leur était distribuée la veille. Ils étaient anesthésiés à l'aide d'un protocole anesthésique à base de kétamine (3 mg/kg) et de dexmédétomidine (15 µg/kg), par voie intramusculaire avec une réversion par de l'atipamézole par voie intramusculaire également.

Un échantillon de sang était alors prélevé sur tous les macaques anesthésiés, à la veine fémorale. Les échantillons étaient ensuite envoyés et analysés en laboratoire, qui effectuait les bilans sanguins suivants :

- Une numération formule sanguine complète associée à un frottis sanguin ;
- Un bilan biochimique comprenant un dosage des ALAT, ASAT, PAL, Gamma GT, de l'urée, de la créatinine et des protéines totales ;
- Un ionogramme comprenant un dosage du sodium, du potassium, du chlore et des bicarbonates.

Afin de répondre à notre objectif, nous nous sommes intéressés seulement aux paramètres ayant le plus de chances d'être impactés lors de déshydratation, soit le taux d'hématocrite, la concentration en protéines totales, en urée, en créatinine, en sodium, en potassium et le rapport sodium/potassium. De plus, dans le cadre de notre étude, un dosage de l'aldostérone a été réalisé sur tous les macaques lors des contrôles sanitaires de mai 2022 et novembre 2022.

b. Méthode d'analyse des données

• Animaux admis dans l'échantillon

Tous les macaques cynomolgus et rhesus du Centre de recherche ayant participé à un contrôle sanitaire entre mai 2022 et novembre 2024, et dont nous avons les résultats de la prise de sang, ont été admis dans l'étude. Les animaux ayant participé à plusieurs contrôles sanitaires sur cette période n'ont été comptabilisés qu'une seule fois afin de garantir l'indépendance des individus de l'échantillon. Pour ces cas-là et de façon arbitraire, les résultats de leur premier contrôle sanitaire sur cette période ont été utilisés. Cela représentait alors 22 macaques, dont 15 macaques rhesus

comprenant 9 mâles et 6 femelles et 7 macaques cynomolgus mâles. Au moment des analyses, ils étaient âgés entre 2 et 19 ans et leur poids était compris entre 3 et 15 kg. Ils étaient soit en régime free, semi-free ou engagés dans des procédures ayant recours à un contrôle hydrique (CH) ou un contrôle alimentaire (CA). Le tableau 6 résume les caractéristiques des individus de notre échantillon.

Tableau 6 : Récapitulatif des individus de l'échantillon, associé à leur espèce, leur sexe (F = femelle et M = mâle), leur date de naissance et le type de régime hydrique suivi au moment du contrôle sanitaire.

Individu	Espèce	Sexe	Date de naissance	Type de régime (CH / CA / free / semi-free) suivant au moment du contrôle sanitaire
A	Macaque rhésus	F	02/12/2007	CH (depuis plusieurs années)
C	Macaque rhésus	M	02/06/2011	Free (depuis toujours)
D	Macaque rhésus	F	08/06/2014	Free (depuis toujours)
E	Macaque rhésus	F	21/05/2013	CA (depuis plusieurs années)
F	Macaque rhésus	F	01/05/2005	CA (depuis plusieurs années)
G	Macaque rhésus	F	08/10/2009	CA (depuis plusieurs années)
H	Macaque rhésus	M	17/01/2005	CH (depuis plusieurs années)
I	Macaque rhésus	M	16/06/2001	CH (depuis plusieurs années)
J	Macaque rhésus	F	24/06/2014	CH (depuis 1 an)
K	Macaque rhésus	M	19/06/2014	CH (depuis 5 ans)
L	Macaque rhésus	M	24/05/2014	CH (depuis plusieurs années)
P	Macaque rhésus	M	03/06/2009	CH (depuis plusieurs années)
Q	Macaque rhésus	M	18/06/2019	Free (depuis toujours)
R	Macaque rhésus	M	09/07/2018	Free (depuis toujours)
T	Macaque rhésus	M	06/10/2020	Free (depuis toujours)
B	Macaque cynomolgus	M	01/01/2009	CH (depuis 1,5 an)
M	Macaque cynomolgus	M	02/09/2010	CH (depuis 2 ans)
N	Macaque cynomolgus	M	01/12/2017	CH (depuis quelques mois)
O	Macaque cynomolgus	M	19/12/2016	CH (depuis quelques mois)
S	Macaque cynomolgus	M	09/05/2020	Free (depuis toujours)
U	Macaque cynomolgus	M	12/05/2019	Free (depuis toujours)
V	Macaque cynomolgus	M	09/11/2019	Free (depuis toujours)

Les dosages des paramètres hématologiques et biochimiques ont été établis par le même laboratoire et sous les mêmes conditions de prélèvement pour tous les individus de l'échantillon, sous anesthésie avec le même protocole anesthésique.

Les données des macaques rhésus et des macaques cynomolgus ont été analysées séparément, bien que les valeurs de leurs paramètres sanguins ne diffèrent pas significativement entre les deux espèces (Lee *et al.*, 2012 ; Park *et al.*, 2016).

- *Etude préliminaire sur le sexe pour les macaques rhésus*

Une étude préliminaire a été réalisée afin de déterminer s'il existait une différence significative entre les moyennes des valeurs des mâles et des femelles rhésus pour les paramètres sanguins étudiés.

Nous avons utilisé pour cela des tests de Student pour séries non appariées réalisés à l'aide du site internet BiostaTGV et dont les conditions de validité ont été vérifiées au préalable (Desquilbet, 2023 ; Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique UMR S 1136, 2017).

Cette étude préliminaire n'a pas été réalisée chez les macaques cynomolgus étant donné que tous les individus de notre échantillon pour cette espèce étaient des mâles.

- *Etude des paramètres sanguins pour chaque espèce*

Afin de répondre à notre objectif qui était d'étudier l'impact physiologique du contrôle hydrique sur les paramètres sanguins des macaques, le taux d'hématocrite et les dosages d'urée, de créatinine, de protéines totales, d'aldostérone, de sodium et de potassium ont été étudiés.

L'objectif était de déterminer s'il existait une différence significative entre les moyennes des macaques rhésus sous contrôle hydrique et des macaques rhésus en régime free ou semi-free pour les paramètres sanguins cités ci-dessus. Cette même étude a également été réalisée chez les macaques cynomolgus mâles.

Nous avons utilisé pour cela des tests de Student pour séries non appariées réalisés à l'aide du site internet BiostaTGV et dont les conditions de validité ont été vérifiées au préalable (Desquilbet, 2023 ; Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique UMR S 1136, 2017).

C. Analyse de la densité urinaire

Dans cette troisième analyse, nous avons cherché à étudier l'impact du contrôle hydrique sur les paramètres urinaires des macaques du Centre de recherche. Nous avons effectivement vu en première partie que des modifications de l'osmolarité urinaire, de la densité urinaire et du taux de créatinine urinaire avaient déjà été démontrées chez des PNH en contrôle hydrique (Gray *et al.*, 2016).

Au Centre de recherche, le seul paramètre urinaire relevé chez les macaques était la densité urinaire. Or, la densité urinaire est l'examen le plus précis et le plus accessible car il nécessite simplement l'utilisation d'un réfractomètre. C'est de plus un indicateur significativement corrélé à l'osmolarité sanguine (Armstrong, 2005), et il a été démontré que le niveau d'hydratation des PNH sous contrôle hydrique se reflétait en plus au niveau de leur osmolarité sanguine (Yamada *et al.*, 2010). Nous nous sommes donc uniquement focalisés sur l'étude de la densité

urinaire dans cette partie, qui semblait être un bon indicateur de l'état d'hydratation des PNH du Centre de recherche sous contrôle hydrique.

Pour cela, nous avons réalisé trois études. Une première étude consistait d'abord à montrer qu'il existait effectivement une association statistique entre la valeur de la densité urinaire et le fait d'être soumis à un contrôle hydrique ou non chez les macaques du Centre de recherche. Une deuxième étude avait ensuite pour objectif d'établir une relation linéaire entre la valeur de la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille de l'analyse. Enfin, une troisième étude visait à déterminer une valeur seuil de densité urinaire capable de bien discriminer les individus sous contrôle hydrique de ceux étant en régime hydrique free ou semi-free.

a. Méthode de collecte des données

Les urines étaient collectées une fois par mois pour tous les macaques présents au Centre de recherche au moment de la collecte. Elles étaient collectées le matin dans des bacs dépourvus de substrat en dessous des cages. Les individus vivant en groupe ou par paire étaient séparés au préalable afin de pouvoir identifier à qui appartenait l'urine analysée. Les densités urinaires étaient ensuite déterminées pour chaque prélèvement d'urine à l'aide d'un réfractomètre, directement sur les urines fraîchement collectées ou bien réfrigérées quelques heures. Le réfractomètre permettait de donner des valeurs de densités urinaires comprises entre 1,000 et 1,050. Pour des densités urinaires supérieures à cette limite, elles étaient reportées par la notation « > 1,050 » sur le document Excel utilisé par le Centre de recherche pour le recensement des densités urinaires mensuelles.

Les individus sous contrôle hydrique recevaient leur ration d'eau pendant et après leur session de travail, qui avait lieu dans la très grande majorité des cas après la collecte des urines. Dans le cas contraire, cela a été précisé sur le document Excel utilisé par le Centre de recherche pour le recensement des densités urinaires mensuelles.

b. Méthode d'analyse des données

- *Définition de l'échantillon*

Ont été admis dans l'échantillon de notre études tous les macaques (rhésus et cynomolgus) mâles et femelles dont la densité urinaire a été déterminée entre janvier 2022 et février 2024 au Centre de recherche et dont nous connaissions le statut : sous contrôle hydrique, en régime free ou semi-free.

Notre échantillon se composait alors de 37 macaques différents, dont 15 macaques rhésus comprenant 9 mâles et 6 femelles, et 22 macaques cynomolgus comprenant 10 mâles et 12 femelles. Au moment des analyses, ils étaient âgés entre 2 et 19 ans et leur poids était compris entre 3 et 15 kg. Ils étaient soit en régime free, semi-free ou engagés dans des procédures ayant recours à un contrôle hydrique (CH) ou un contrôle alimentaire (CA).

Les individus diabétiques (1 seul) ou sous traitements le jour de la collecte susceptibles de modifier leur densité urinaire ont été exclus de l'échantillon. Les individus sous contrôle hydrique ou en régime semi-free dont la densité urinaire avait été collectée l'après-midi et ayant

potentiellement (ou de façon avérée) obtenu leur ration d'eau juste avant la collecte, ont également été retirés de l'échantillon.

Toutes les densités urinaires collectées entre janvier 2022 et février 2024 ont été admises dans l'étude. Deux groupes ont ainsi été constitués : les densités urinaires appartenant à un animal en contrôle hydrique pendant la collecte (groupe « CH »), et celles appartenant à un animal en régime semi-free ou free (avec ou sans contrôle alimentaire) au moment de la collecte (groupe « non CH »). Ainsi, les densités urinaires d'un même individu pouvaient apparaître dans les deux groupes si celui-ci avait été sous des régimes différents pendant la période entre janvier 2022 et février 2024.

Cela représentait en tout 191 valeurs de densités urinaires pour les macaques rhésus, dont 50 appartenaient à des individus sous contrôle hydrique pendant la collecte, et 88 valeurs de densités urinaires pour les macaques cynomolgus, dont 30 appartenaient à des individus sous contrôle hydrique pendant la collecte.

Pour les analyses des densités urinaires qui vont suivre, les données des macaques rhésus et des macaques cynomolgus ont été analysées séparément. Pour rappel, des études ont établi des valeurs de référence de densité urinaire :

- Valeurs établies par Lee *et al.* en 2012, sur 70 macaques rhésus utilisés en recherche biomédicale : la moyenne de densité urinaire était de 1,013 et était la même chez les mâles et les femelles (Lee *et al.*, 2012).
- Valeurs établies par Park *et al.* en 2016, sur 113 macaques cynomolgus utilisés en recherche biomédicale : la moyenne de densité urinaire était de 1,017 chez les femelles et de 1,020 chez les mâles (Park *et al.*, 2016).

Nous avons par ailleurs décidé d'analyser les données des mâles et des femelles de chaque espèce ensemble et non séparément. En effet, d'après les études citées ci-dessus, les moyennes des densités urinaires chez les macaques rhésus mâles et femelles étaient identiques et celles des macaques cynomolgus mâles et femelles étaient cliniquement proches et n'étaient pas significativement différentes d'après leurs tests statistiques (Lee *et al.*, 2012 ; Park *et al.*, 2016).

- *Étude n°1 : comparaison des moyennes des densités urinaires des macaques sous contrôle hydrique et des macaques sous régime free ou semi-free*

L'objectif de l'étude n°1 était de déterminer s'il existait une différence significative entre les moyennes des densités urinaires des macaques rhésus sous contrôle hydrique et des macaques rhésus en régime free ou semi-free (avec ou sans contrôle alimentaire). Cette même étude a ensuite été réalisée chez les macaques cynomolgus. Nous avons utilisé pour cela des tests de Student pour séries non appariées réalisés à l'aide du site internet BiostaTGV (Desquilbet, 2023 ; Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique UMR S 1136, 2017).

Les densités urinaires supérieures à 1,05 (valeur maximale mesurée par le réfractomètre) ont été conservées et attribuées à une valeur de 1,051.

- *Étude n°2 : estimation de l'espérance de la valeur de densité urinaire en fonction de la quantité d'eau bue*

L'objectif de l'étude n°2 était d'établir une relation linéaire entre la valeur de la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille de la collecte d'urine, en mL/kg/j, et ainsi d'estimer la valeur de l'espérance de la densité urinaire d'un individu en fonction de sa prise hydrique. Cette étude a été faite chez les macaques rhésus, puis chez les macaques cynomolgus. Nous avons utilisé pour cela un modèle de régression linéaire à l'aide du logiciel Epi Info (Centers for Disease Control and Prevention, 2021 ; Desquilbet, 2023, 2022).

Pour cette étude, seules les densités urinaires appartenant aux animaux dont nous connaissons la quantité exacte d'eau bue la veille ont été conservées. En effet, lorsque cela était possible, la quantité réelle d'eau bue (en plus de celle distribuée) par chaque individu la veille de la collecte des urines était relevée par les équipes de Centre de recherche. Dans le cas où cette quantité n'avait pas été indiquée, nous sommes partis du principe qu'un individu sous contrôle hydrique avait bu l'entièreté de la quantité d'eau qui lui avait été distribuée la veille, ce qui était vrai dans la très grande majorité des cas d'après les équipes du Centre de recherche. Enfin, les densités urinaires supérieures à 1,050 (valeur maximale mesurée par le réfractomètre) ont été retirées de l'étude afin de ne pas fausser le modèle de régression linéaire. Cela représentait en tout 47 valeurs de densités urinaires pour les macaques rhésus, et 35 valeurs de densités urinaires pour les macaques cynomolgus.

Conformément aux conditions de validité d'un modèle de régression linéaire, l'hypothèse de la linéarité de l'association entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille (en mL/kg/j) a été vérifiée selon la méthode établie par Loic Desquilbet en 2022 (Desquilbet, 2022).

- *Étude n°3 : détermination d'une valeur seuil de densité urinaire capable de discriminer les individus sous contrôle hydrique*

L'objectif de l'étude n°3 était de déterminer une valeur de densité urinaire capable de bien discriminer les individus en contrôle hydrique de ceux étant en régime hydrique free ou semi-free. Cette étude a été faite chez les macaques rhésus, puis chez les macaques cynomolgus. Nous avons utilisé pour cela des analyses de courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*), établies à l'aide du site internet EasyROC (Desquilbet, 2020 ; Goksuluk *et al.*, 2016).

Les densités urinaires supérieures à 1,050 (valeur maximale mesurée par le réfractomètre) ont été conservées et attribuées à une valeur de 1,051. De plus, notre analyse a fait en sorte de ne favoriser ni la sensibilité ni la spécificité, et de maximiser aussi bien la sensibilité que la spécificité de notre test.

D. Analyse éthologique

Dans cette quatrième et dernière analyse, nous avons cherché à étudier l'impact comportemental du contrôle hydrique chez les macaques du Centre de recherche. Nous avons pour cela comparé le comportement des macaques selon leur régime hydrique ou alimentaire, par le biais

d'observations continues. Cette analyse visait également à comparer le comportement d'un même individu lors de périodes sous contrôle hydrique et de périodes en libre accès à l'eau.

a. Méthode de collecte des données

Afin d'observer et analyser le comportement des macaques, nous nous sommes procuré une caméra de petite taille (Anlapus HD 1080 pixels modèle C202B), qui a été disposée devant les cages de telle sorte qu'on puisse obtenir des données exploitables en termes de qualité d'image.

La caméra permettait d'obtenir un enregistrement continu, jour et nuit pendant au moins une semaine. Les images obtenues en journée étaient en couleur et de bonne définition. Les images obtenues la nuit par technologie infra-rouge étaient également exploitables mais de moins bonne qualité. Il n'y avait pas de son sur les vidéos, aucune vocalise n'a donc pu être étudiée. La caméra permettait d'enregistrer les images d'un seul individu à la fois (ou plusieurs lors de cohabitation) et était donc changée de place chaque semaine.

b. Méthode d'analyse des données

- *Observations préliminaires*

L'observateur lors de cette analyse comportementale était moi-même. J'ai pu, lors de ce travail de thèse, me rendre à plusieurs reprises dans les salles d'hébergement des macaques. Ces visites au Centre de recherche m'ont permis de me familiariser avec le milieu de vie des macaques présents et ainsi observer leurs comportements. De plus, j'ai dans un premier temps passé du temps à visionner les vidéos enregistrées avec la caméra sans chercher à les analyser ou à remplir un éthogramme. En effet, il est important pour l'observateur de réaliser des observations préliminaires pour garantir une meilleure fiabilité à l'étude (cf. première partie 3.C.a. « Les méthodes d'observation »).

- *Ethogrammes utilisés*

L'éthogramme utilisé dans cette thèse, permettant notamment l'élaboration du budget-temps, s'est inspiré de ceux utilisés dans les études précédemment citées indiquant les pratiques courantes d'observations éthologiques des macaques (cf. première partie 3.C.a. « Les méthodes d'observation »). Bien que les animaux observés dans cette étude étaient des macaques rhesus et des macaques cynomolgus, un seul et même éthogramme a été utilisé. En effet, les éthogrammes déjà publiés pour ces deux espèces étaient semblables (Camus et al., 2013 ; Gray, 2016 ; Lutz et al., 2003).

L'éthogramme construit et utilisé pour l'analyse comportementale des individus hébergés seuls a également été établi en fonction de ce qu'il était possible d'observer avec la qualité d'image des enregistrements et est présenté dans le tableau 7. Certains macaques possédaient un implant de fixation sur le haut du crâne (fixé sous anesthésie générale). Cela permet que l'animal ne bouge pas la tête lors de ses sessions de travail, pour les études nécessitant que la tête de l'animal reste immobile lors de l'acquisition des données (notamment pour les études neurologiques). Cet implant de fixation est appelé « poste » dans l'éthogramme du tableau 7.

Tableau 7 : Éthogramme utilisé pour l'observation des macaques hébergés seuls.

Catégorie de comportement	Comportement	Description du comportement
Alimentation	Mange	Mâche de la nourriture, avec de la nourriture dans les mains
	Boit	A la bouche au niveau de la tétine du biberon d'eau plus de 2 secondes
	Essaye de boire	A la bouche au niveau de la tétine du biberon très furtivement et réessaye plusieurs fois de boire / lèche la tétine du biberon / touche la tétine du biberon en se léchant les doigts / secoue le biberon
	Reste devant le biberon sans boire	Est assis juste en face du biberon, sans nécessairement le regarder
Inactivité	N'est engagé dans aucune activité, les mains accrochées aux barreaux de la cage ou assis face aux barreaux	A le corps tourné vers la pièce, ne fait aucune activité avec ses mains et regarde ce qu'il se passe dans la pièce ou fixe un point
	N'est engagé dans aucune activité, assis dans sa cage	Est assis dans sa cage sans activité évidente identifiable, peut parfois bouger les mains mais sans toucher à aucun élément de la cage
	Regarde le dessin animé	Regarde l'écran ou bien en direction de l'écran lorsqu'un film ou dessin animé est mis à disposition face à la cage
	Dort / se repose	Est assis les yeux fermés ou somnole (yeux qui s'ouvrent et se ferment lentement) ou est allongé les yeux fermés ou ouverts et se repose
Activité	Manipule des objets dans sa cage ou de la nourriture	Manipule avec ses mains de la nourriture ou tout objet autre que de l'enrichissement
	Investigue sa cage / fourrage	Cherche, se déplace, renifle, fourrage
	Manipule des objets d'enrichissement	Manipule avec ses mains un objet d'enrichissement comme des jouets, un miroir, un bac de fourrage, des objets renfermant de la nourriture ...
Comportements physiologiques de maintenance	Urine, défèque	
	Se frotte aux barreaux	
	Fait sa toilette / s'auto-inspecte	Inspecte son corps, regarde entre ses poils, s'épouille
Interactions sociales	Toilette son voisin	
	Se fait toiletter par son voisin	
	Présente ses parties génitales	
	Autre comportement affiliatif	
	Comportement agressif / négatif	
	Comportement de soumission	
Interactions avec les humains	Training / session de travail	Est en séance de training dans sa cage ou bien est parti en session de travail en box de manipulation
	Interaction hors training affiliative	Interagit avec un humain de façon positive, sans montrer de signe d'agressivité ou de peur
	Interaction hors training négative	Montre des signes de peur ou d'agressivité envers un humain
Autres comportements	Secoue sa cage ou celle de son voisin	Accroche les barreaux de la cage avec ses mains et secoue la cage
	Se gratte le corps	
	Se gratte la tête/le poste	
	Auto-mutilation	S'inflige des plaies ou se mord
	Fixe son regard quelque part	
	Baille	
Stéréotypies	Touche son poste / collier de façon répétitive	Sa gratte ou touche l'implant de fixation sur sa tête pendant plus d'une minute puis mange les croutes retirées / se gratte ou touche au niveau du collier de contention pendant plus d'une minute
	Manipule autre chose de façon répétitive	
	Mord / lèche les barreaux de façon répétitive	
	Toilettage compulsif	Montre un comportement de toilettage plus intense et rapide qu'habituellement, pendant plus de 30 secondes, s'arrache les poils violemment, se gratte avec force
	Tourne en rond / fait des allers-retours de gauche à droite de façon répétitive	Tourne en rond dans sa cage ou marche de gauche à droite sans s'arrêter ni s'intéresser à son environnement
	Mouvements moteurs répétitifs	Effectue le même mouvement de façon répétitive sans but apparent
	Se touche les parties génitales compulsivement	
Comportement sexuel	Masturbation	
	Allo-masturbation (atypique)	
Autres	Activité indéterminée	Problème technique lié à la caméra ou impossibilité de voir l'animal car est caché dans sa cage

- *Durées et modalités d'observation*

Grâce à la possibilité d'enregistrer des vidéos en continu pendant une semaine pour chaque individu, c'est une méthode d'observation continue qui a pu être utilisée dans cette étude. Comme expliqué en première partie, c'est une méthode de choix car la plus fiable, bien que ce soit aussi la plus chronophage (cf. première partie 3.C.a. « Les méthodes d'observation »).

Chaque individu a été filmé pendant une semaine en continu, mais certaines journées n'étaient pas exploitables car parfois la caméra rencontrait des soucis techniques. C'est pourquoi une semaine complète n'a pas pu être analysée pour chaque individu, mais *a minima* trois jours de semaine ouvrés et un jour de week-end, soit 96 heures d'enregistrements par individu.

Lors du visionnage des enregistrements, la durée en minutes (et non la fréquence) des comportements observés était notée à la main d'abord, puis rentrée dans un tableur Excel incluant l'éthogramme préétabli. Afin de tout de même comptabiliser les comportements ayant une durée de moins d'une minute, une durée arbitraire d'une minute leur était attribuée.

Les vidéos étaient analysées par tranches de 45 minutes, car la caméra coupait l'enregistrement après cette durée puis en démarrait un nouveau. Chaque période de 45 minutes correspond à une colonne sur le tableur Excel. Ainsi, les durées (en minutes) de chaque comportement ont été comptabilisées toutes les 45 minutes puis additionnées à la fin de la journée, puis de nouveau additionnées à la fin des jours d'enregistrements.

Seules les durées des comportements observés en journée ont été calculées, c'est-à-dire sur les horaires d'éclairage de 7h30 à 19h30, soit pendant une durée totale de 12 heures par jour. La nuit, les enregistrements ont fait l'objet d'une analyse qualitative uniquement, où une conclusion sur les comportements observés était rédigée dans le tableur Excel.

Une feuille Excel correspond donc à l'analyse d'une journée complète de 24 heures, et est présentée en annexe 3.

Une fois les éthogrammes remplis, des budgets-temps ont été dressés sous forme de diagrammes circulaires, présentant le pourcentage de temps passé par l'individu pour chaque catégorie de comportements. Ces diagrammes représentent donc le budget-temps de l'individu seulement sur les heures d'éclairage.

En plus de l'analyse comportementale, une analyse de la position de chaque individu dans son environnement a été réalisée en parallèle, grâce au tableau 8. Cette seconde analyse permettait d'avoir une idée des déplacements de l'animal dans son environnement et de sa façon d'exploiter l'espace mis à sa disposition. Cette analyse positionnelle était approximative contrairement à l'analyse éthologique car les durées n'ont pas été précisément calculées mais simplement estimées sur chaque session de 45 minutes en fonction de l'éthogramme et de l'appréciation visuelle des enregistrements.

Tableau 8 : Analyse positionnelle des individus dans leur environnement.

Position dans l'environnement		Méthode d'analyse
Posture	Bipède	Durée approximative passée sur ses membres postérieurs
	Assis	Durée approximative passée assis
	Perché	Durée approximative passée accroché par les quatre membres aux barreaux de la cage ou sur un hamac, une échelle ou une corde
	Quatre-pattes (marche/exploration)	Durée approximative passée avec les quatre membres au sol lors de marche ou non
	Allongé	Durée approximative passée allongé
Position	Étage du haut	Durée approximative passée à l'étage supérieur de la cage
	Étage du bas	Durée approximative passée à l'étage inférieur de la cage
Locomotion	Nombre de déplacements	Nombre approximatif de déplacements dans sa cage, sans compter les déplacements liés aux allers-retours et lorsqu'il tourne en rond

c. Animaux étudiés

Les enregistrements ont été faits sur les mois de juillet, août et septembre 2023 puis sur janvier 2024. L'objectif était de filmer au moins un individu dans chaque type de régime : contrôle hydrique, contrôle alimentaire, free ou semi-free. Tous les individus hébergés seuls et dont les conformations de la salle le permettaient ont été filmés. En effet, il était très compliqué d'analyser le comportement d'individus hébergés par paire ou plus étant donné leur ressemblance sur les vidéos. Parmi les cinq macaques filmés, deux ont pu être filmés sur deux périodes différentes, une lorsque l'animal était en contrôle hydrique et l'autre pendant une période free ou semi-free.

Voici la liste des macaques observés avec une description de leur histoire et personnalité, et résumée dans le tableau 9 :

- Individu A : macaque rhesus femelle de 16 ans, sous contraception par implant, hébergée seule, arrivée au Centre de recherche en septembre 2012, soit il y a 12 ans. Elle était sous contrôle hydrique depuis plusieurs années dans le cadre de l'apprentissage de tâches visuelles couplées à des enregistrements électrophysiologiques. Elle avait donc un implant de fixation sur le haut du crâne lui permettant de ne pas bouger pendant ses sessions de travail ainsi qu'une chambre d'enregistrement de son activité cérébrale fixée sur la partie caudale de son crâne. Elle présentait depuis longtemps des comportements compulsifs notamment de l'automutilation par morsure au niveau des membres postérieurs, mais n'entraînant pas de plaies. De plus, elle était depuis quelques temps sous complémentation en fer car elle présentait des saignements chroniques au niveau de son implant de fixation.
- Individu B : macaque cynomolgus mâle entier de 15 ans, arrivé au Centre de recherche en août 2015, soit il y a 9 ans. Il a participé au départ à un projet impliquant un implant rétinien et participe aujourd'hui à des travaux sur le cortex visuel (électrophysiologie et échographie cérébrales), toujours sous contrôle hydrique. Il était hébergé seul depuis juillet 2021 en raison d'une mauvaise entente avec ses congénères précédents. Il possédait des antécédents de maladie inflammatoire chronique intestinale traitée de fin 2019 à 2021. C'était un individu au tempérament assez stressé, sensible à tous les changements quels qu'ils soient (humains, aménagements ...) selon les équipes s'occupant de lui.

- Individu C : macaque rhésus mâle entier de 11 ans, hébergé seul, arrivé au Centre de recherche il y a 6 mois, provenant d'un autre centre de recherche. Il a été transféré car ne participait à aucun projet scientifique dans son ancien lieu d'hébergement depuis plusieurs années et avait très peu d'interactions avec les humains. Il est arrivé au Centre de recherche avec de nombreuses stéréotypies et une alopecie marquée, aujourd'hui nettement améliorée depuis son déménagement. Il était en phase de training dans sa cage permettant l'habituation à la chaise de contention (qui lui permettra ensuite de se rendre en box de manipulation pour ses futures sessions de travail). Pour cette raison, il était en régime semi-free.
- Individu D : macaque rhésus femelle de 10 ans, sous contraception par implant, hébergée seule, arrivée au Centre de recherche en septembre 2017, soit il y a 7 ans. Elle participait encore peu aux projets scientifiques pour l'instant et n'était donc soumise à aucun contrôle, qu'il soit hydrique ou alimentaire. Elle était hébergée seule car les tentatives d'appariement n'avaient pas fonctionné. Elle était de nature assez stressée d'après les équipes.
- Individu E : macaque rhésus femelle de 11 ans, sous contraception par implant, arrivée au Centre de recherche en septembre 2019, soit il y a 5 ans. Elle a été hébergée avec un congénère jusqu'en septembre 2022, et était seule depuis. Pendant les observations, elle était impliquée dans un projet de recherche avec un contrôle alimentaire.

Tableau 9 : Récapitulatif des individus étudiés lors de l'analyse éthologique, associés aux dates d'enregistrements vidéo et du type régime suivi par chaque individu sur la période analysée.

Individu	Présentation	Jours ayant été analysés	Régime suivi
A	Macaque rhésus femelle de 16 ans, sous contraception par implant, hébergée seule	Mercredi 02/08/23, jeudi 03/08/23, vendredi 04/08/23, samedi 05/08/24	Contrôle hydrique
		Lundi 08/01/2024, mardi 09/01/2024, mercredi 10/01/2024	Free, contrôle hydrique arrêté progressivement fin décembre 2023
B	Macaque cynomolgus mâle entier de 15 ans, hébergé seul	Lundi 24/07/23, mardi 25/07/23, mercredi 26/07/23, jeudi 27/07/23	Contrôle hydrique
		Mardi 16/01/2024, mercredi 17/01/2024, jeudi 18/01/2024	Semi-free, phase de pause dans le contrôle hydrique
C	Macaque rhésus mâle entier de 11 ans, hébergé seul	Mercredi 23/08/23, jeudi 24/08/23, vendredi 25/08/23, samedi 26/08/24	Semi-free
D	Macaque rhésus femelle de 10 ans, sous contraception par implant, hébergée seule	Mardi 05/09/23, mercredi 06/09/23, jeudi 07/09/23, samedi 09/09/23	Free
E	Macaque rhésus femelle de 11 ans, sous contraception par implant, hébergée seule	Mardi 29/08/23, jeudi 31/08/23, vendredi 01/09/23	Contrôle alimentaire

3. Résultats

A. Analyse de la ration hydrique

a. Tableaux répertoriant les quantités d'eau distribuées en 2022

Grâce aux fiches de vie scannées, toutes les quantités d'eau distribuées chaque jour aux 15 macaques étudiés ont été répertoriées dans des tableurs Excel.

Ces tableurs contiennent les rations hydriques journalières distribuées sur les deux semestres de 2022, plus précisément sur les périodes du 08/01/2022 au 27/05/2022 et du 11/06/2022 au 21/11/2022. Les données brutes ont d'abord été rentrées dans le tableur en millilitres, puis ont été rapportées en millilitres par kilogramme (mL/kg).

Les valeurs des rations hydriques notées dans les tableurs sont catégorisées selon le code couleur présenté dans la partie « Matériels et méthodes A. b. », rappelé par la figure 2. Ce code couleur sera utilisé pour l'ensemble des résultats.

Figure 2 : Code couleur utilisé pour l'ensemble des résultats, associé à la ration hydrique correspondante.



Les deux tableaux ainsi obtenus pour les deux semestres de 2022 sont présentés en annexe 2.

b. Résultats individuels

À partir du tableau du premier semestre présenté précédemment et fourni en annexe 2, des graphiques ont été réalisés en utilisant le même code couleur (figure 2). Les résultats sont d'abord présentés individuellement et comprennent pour chaque individu deux types de graphiques : une courbe et un diagramme circulaire.

La courbe représente la ration hydrique journalière de l'individu concerné (en mL/kg/j), en fonction du temps (en jours) sur une période allant du 08/01/2022 au 27/05/2022, soit sur 6 mois environ. Le diagramme circulaire représente le nombre de jours (rapporté en pourcentage) passés par l'individu concerné dans chaque catégorie de ration hydrique, sur la même période que celle de la courbe.

La figure 3 ci-dessous illustre pour chaque individu sa courbe et le diagramme circulaire associé. Pour rappel, seuls les macaques D, E, F et G n'étaient pas en contrôle hydrique. Leurs courbes sont donc similaires et leurs diagrammes circulaires sont identiques. Ils sont présentés sous la forme d'une seule courbe et d'un seul diagramme.

Figure 3 : Courbes et diagrammes circulaires de A, B, H, I, J, K, L, M, N, O, P, D, E, F et G.

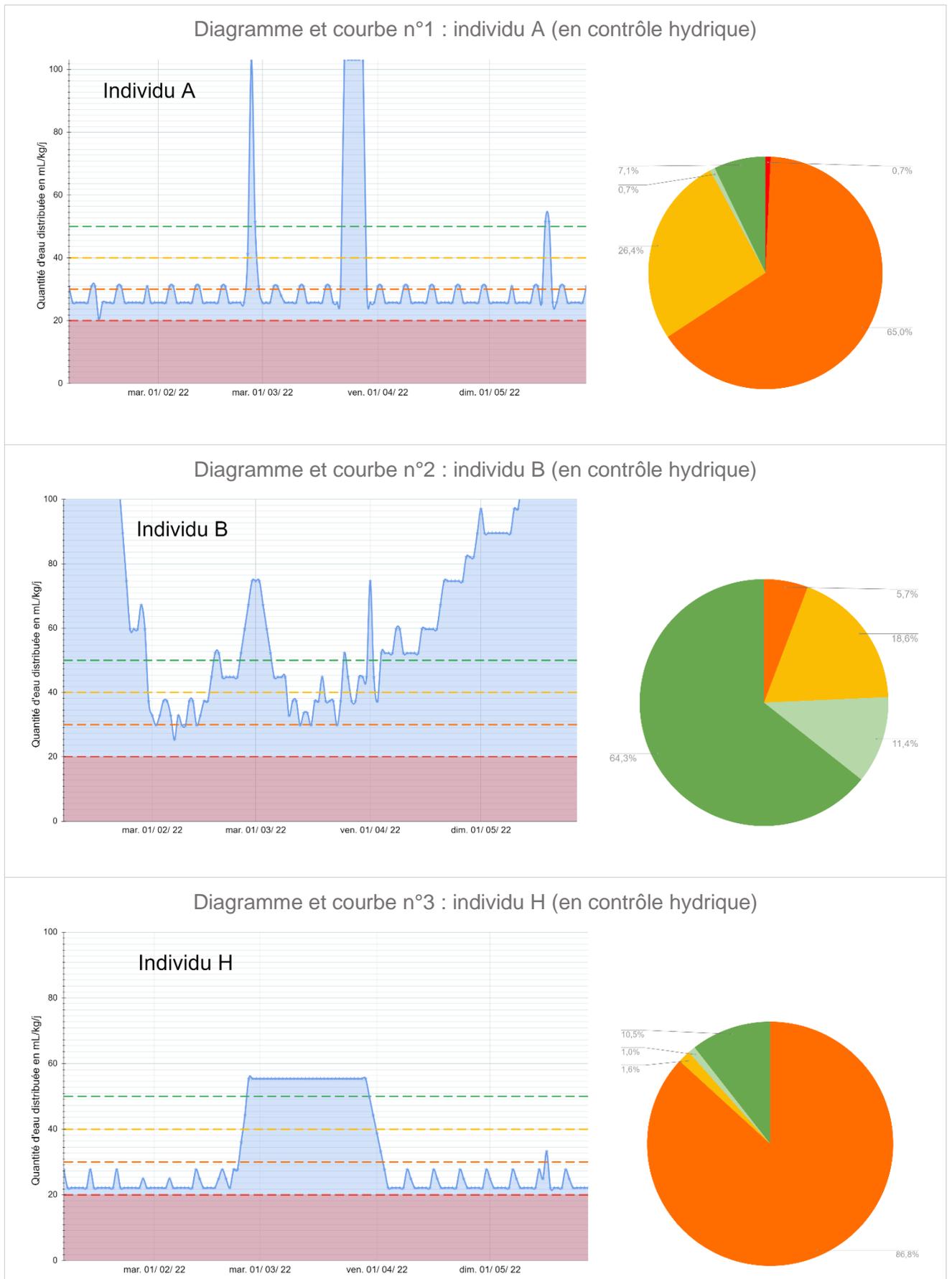


Diagramme et courbe n°4 : individu I (en contrôle hydrique)

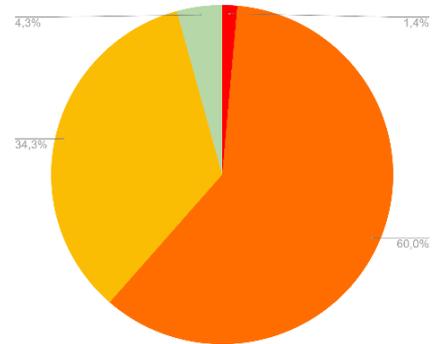
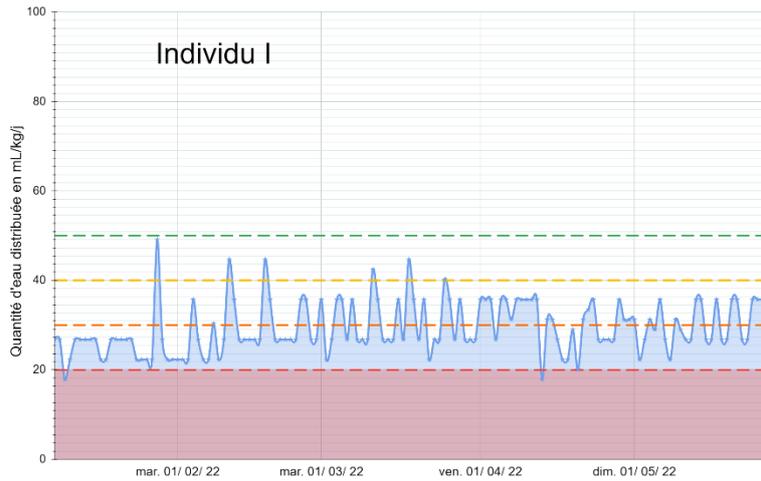


Diagramme et courbe n°5 : individu J (en contrôle hydrique)

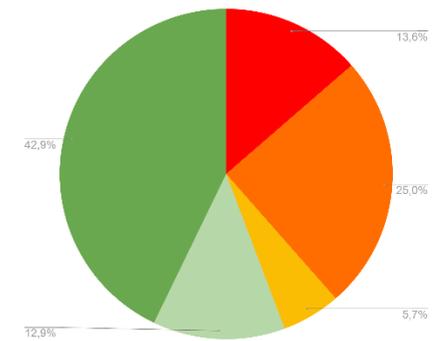
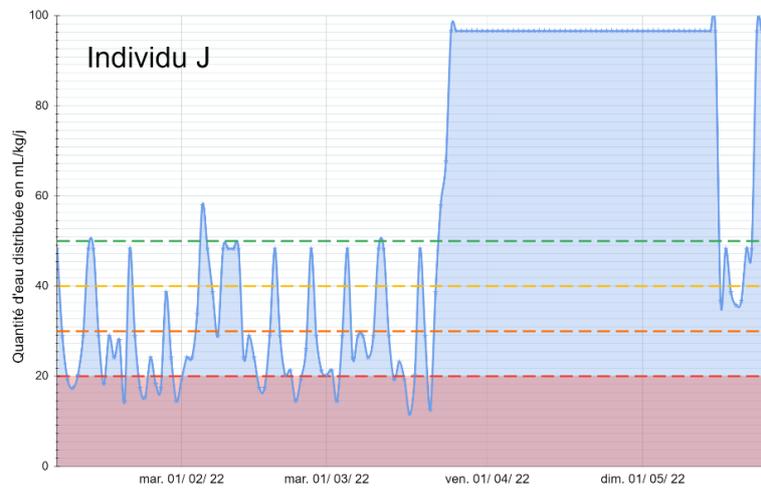


Diagramme et courbe n°6 : individu K (en contrôle hydrique)

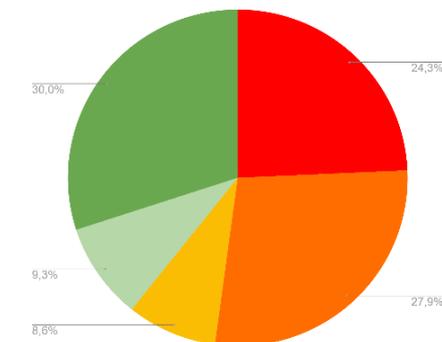
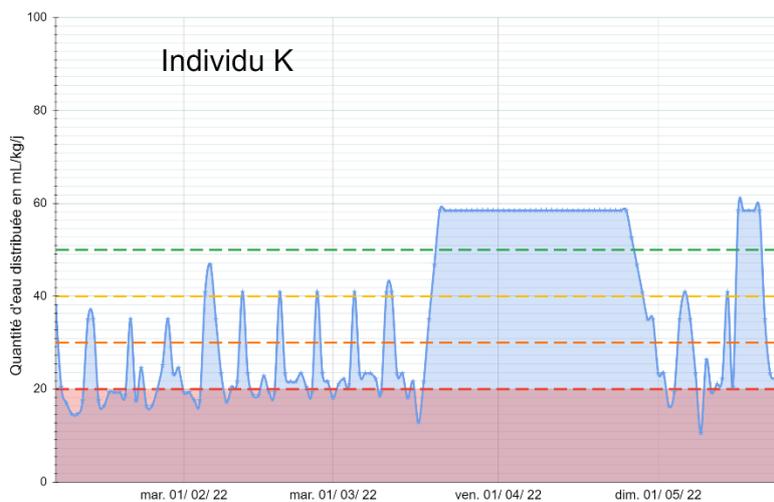


Diagramme et courbe n°7 : individu L (en contrôle hydrique)

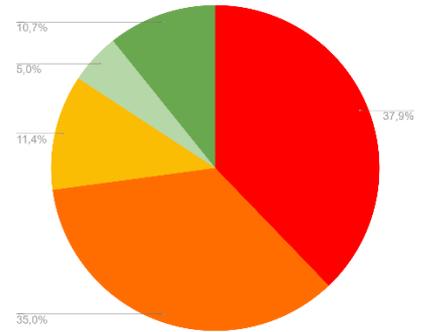
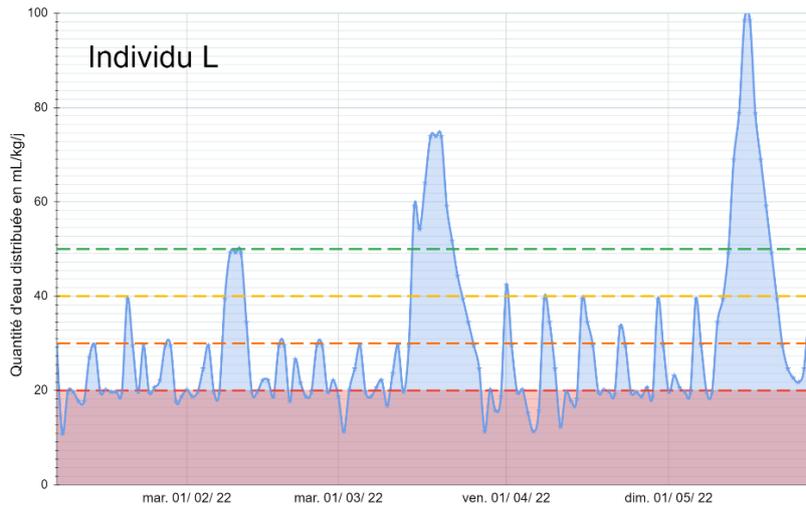


Diagramme et courbe n°8 : individu M (en contrôle hydrique)

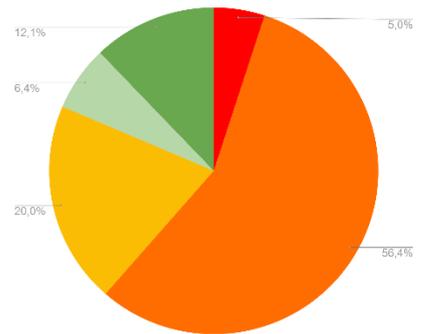
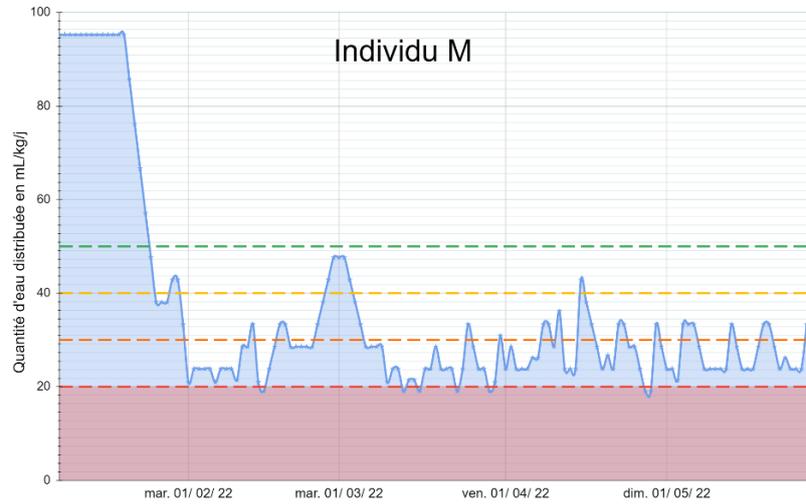


Diagramme et courbe n°9 : individu N (en contrôle hydrique)

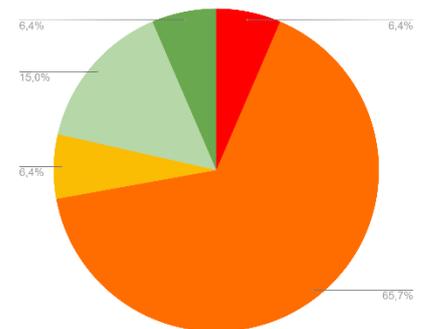
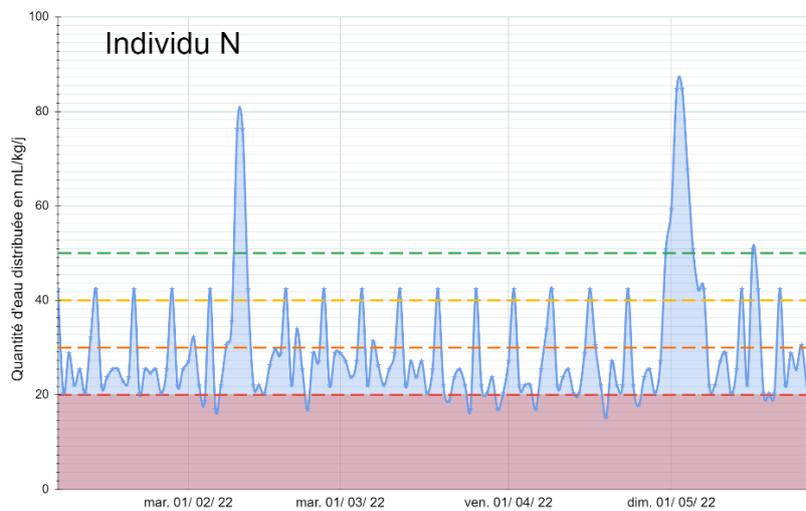


Diagramme et courbe n°10 : individu O (en contrôle hydrique)

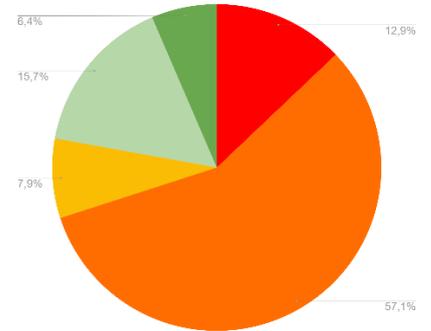
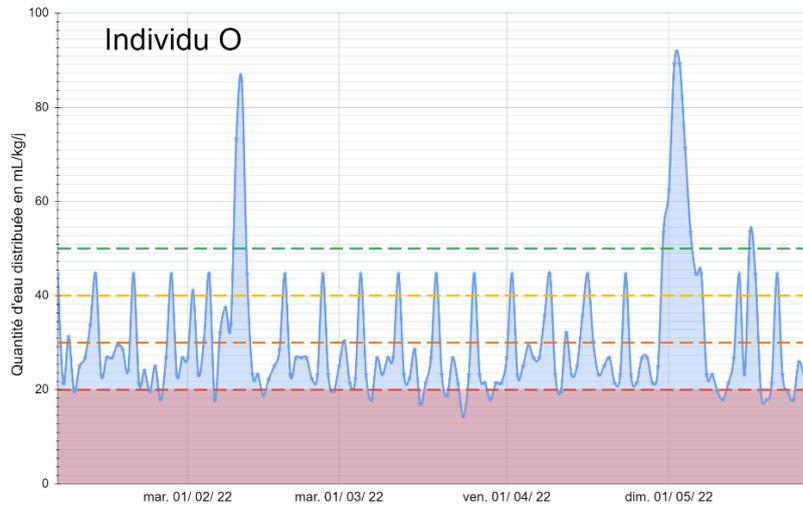


Diagramme et courbe n°11 : individu P (en contrôle hydrique)

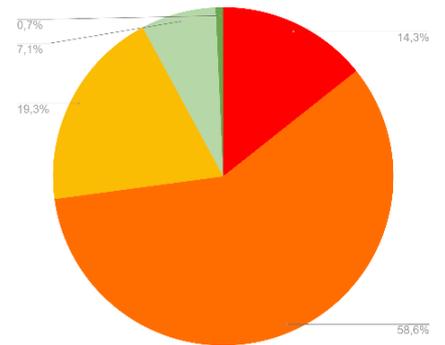
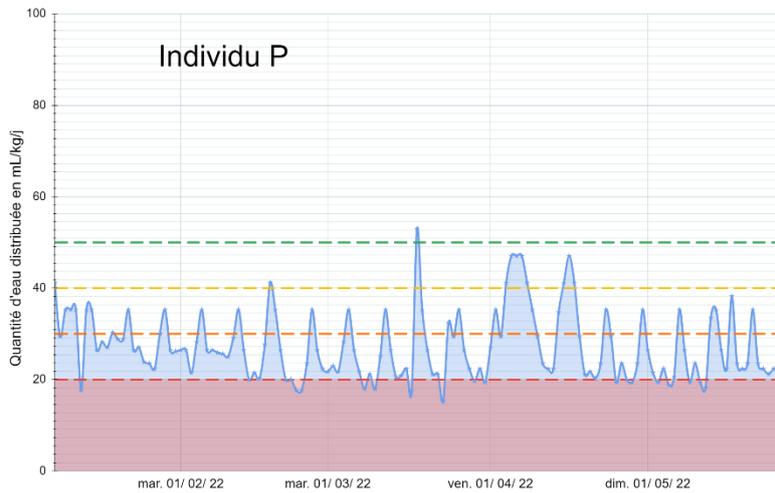
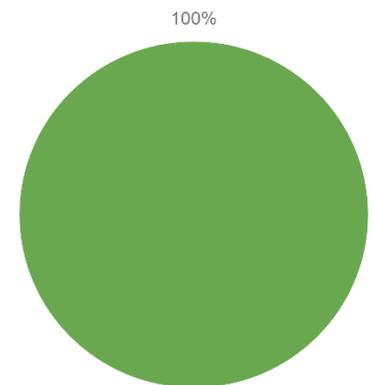
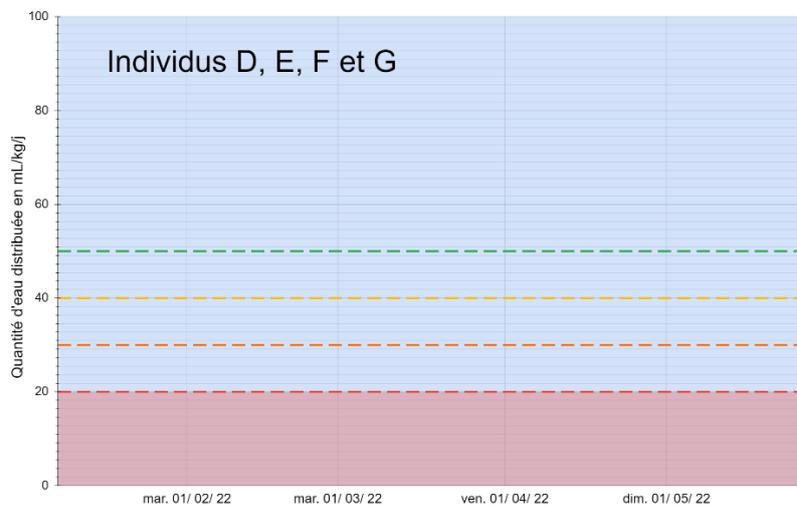


Diagramme et courbe n°12 : individus D, E, F et G (en régime free)



c. Résultats pour l'ensemble des individus

Ensuite, d'autres graphiques ont été réalisés grâce à l'ensemble des données du tableau du premier semestre de 2022 (annexe 2) et de la figure 3. Ces graphiques utilisent également le même code couleur (figure 2). La figure 4 est un diagramme circulaire global représentant le pourcentage de jours passés par l'ensemble des individus en contrôle hydrique (A, B, H, I, J, K, L, M, N, O et P) dans chaque catégorie de ration hydrique, sur la période du 08/01/2022 au 27/05/2022. La figure 5 est un histogramme représentant le nombre d'individus en contrôle hydrique (sur un total de 11 macaques) ayant été soumis aux différentes catégories de ration hydrique sur la même période. Ces dernières figures permettent d'avoir une idée plus globale de l'intensité du contrôle hydrique exercé chez les macaques hébergés au Centre de recherche sur cette période.

Figure 4 : Diagramme circulaire global représentant le pourcentage de jours passés par l'ensemble des individus en contrôle hydrique (A, B, H, I, J, K, L, M, N, O et P) dans chaque catégorie de ration hydrique, sur la période du 08/01/2022 au 27/05/2022.

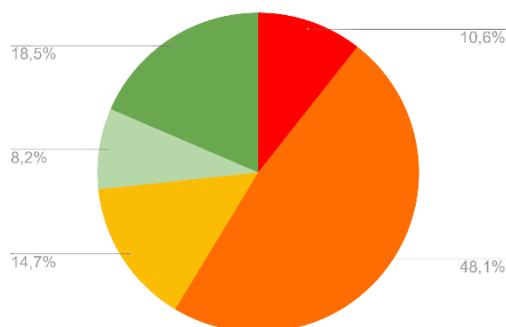
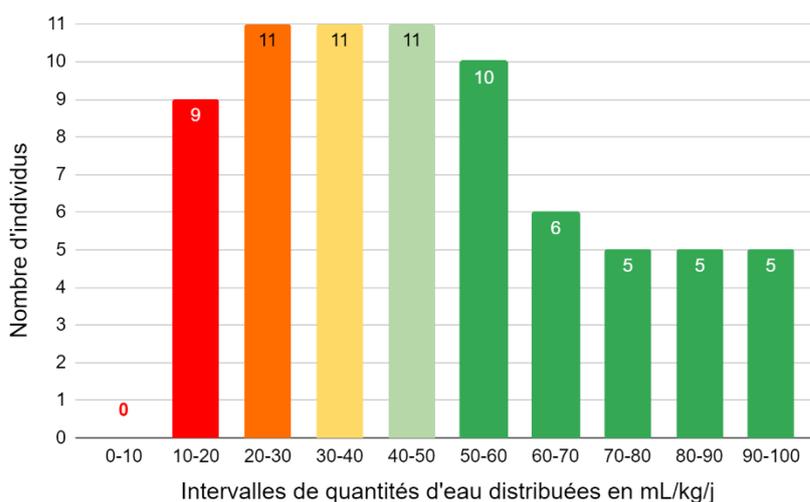


Figure 5 : Histogramme représentant le nombre d'individus en contrôle hydrique (sur un total de 11 macaques) ayant été soumis aux différentes catégories de ration hydrique, sur la période du 08/01/2022 au 27/05/2022.



B. Analyse des paramètres sanguins

Pour rappel, tous les macaques cynomolgus et rhésus du Centre de recherche ayant participé à un contrôle sanitaire entre mai 2022 et novembre 2024, et dont nous avons les résultats de la prise de sang, ont été admis dans l'étude. Comme expliqué précédemment et afin de garantir l'indépendance des individus, seules les valeurs de leur premier contrôle sanitaire sur cette période ont été utilisées arbitrairement. Les résultats des prises de sang des macaques rhésus et cynomolgus de notre échantillon (présentés dans le tableau 6) pour les paramètres étudiés (hématocrite, urée, créatinine, protéines totales, aldostérone, sodium et potassium) sont présentés en annexe 13.

a. Résultats de l'étude préliminaire sur le sexe

Le tableau 10 répertorie les moyennes des valeurs des paramètres sanguins étudiés pour les macaques rhésus mâles, les femelles et pour l'ensemble des macaques rhésus. Le degré de signification (p value) du test de Student pour séries non appariées, comparant les moyennes des mâles et des femelles, a été calculé pour chaque paramètre sanguin et est indiqué dans la dernière colonne du tableau 10. Le risque d'erreur α a été fixé à la valeur de 0,05.

Tableau 10 : Moyennes \pm écarts types des paramètres sanguins des macaques rhésus de l'échantillon, des mâles rhésus et des femelles rhésus associés au degré de signification du test.

	Deux genres (n = 15)	Mâles (n = 9)	Femelles (n = 6)	p value
Hématocrite (%)	41,1 \pm 2,7	41,9 \pm 2,4	39,6 \pm 2,9	1,13
Protéines totales (g/L)	64,5 \pm 3,9	65,4 \pm 3,6	63,2 \pm 4,2	0,28
Urée (g/L)	0,31 \pm 0,1	0,35 \pm 0,11	0,26 \pm 0,05	0,06
Créatinine (mg/L)	8,7 \pm 0,8	8,7 \pm 0,7	8,7 \pm 1	1,00
Sodium (mEq/L)	146,2 \pm 3,4	147 \pm 4,2	145 \pm 1,3	0,21
Potassium (mEq/L)	3,6 \pm 0,8	3,79 \pm 0,77	3,32 \pm 0,7	0,25
Rapport Na/K	48 \pm 9	52,1 \pm 8,5	58,8 \pm 9,6	0,30
Aldostérone (pmol/L)	207,7 \pm 208,6	139,6 \pm 85,6	298,7 \pm 292,5	0,25

Ainsi, dans notre échantillon de macaques rhésus, les moyennes des paramètres sanguins étudiés chez les mâles n'étaient pas significativement différentes des moyennes des femelles.

Cette étude préliminaire nous a permis de considérer que les mâles et les femelles rhésus de notre échantillon constituaient des groupes comparables pour les paramètres sanguins étudiés. Ainsi, il a été choisi d'inclure les deux genres (mâles et femelles) ensemble pour la comparaison des moyennes des macaques rhésus sous contrôle hydrique et des macaques rhésus en régime free ou semi-free pour les paramètres sanguins étudiés.

b. Résultats de l'analyse des paramètres sanguins

- Pour les macaques rhésus

Le tableau 11 présente les moyennes des valeurs des paramètres sanguins étudiés pour les macaques rhésus de notre échantillon. Le degré de signification (p value) du test de Student pour séries non appariées, comparant les moyennes des individus en contrôle hydrique et ceux ne

l'étant pas, a été calculé pour chaque paramètre sanguin et est indiqué dans la dernière colonne du tableau 11. Le risque d'erreur α a été fixé à la valeur de 0,05.

Tableau 11 : Moyennes \pm écarts types des paramètres sanguins des macaques rhésus de l'échantillon en contrôle hydrique (CH) et ceux en régime free, semi-free, avec ou sans contrôle alimentaire (non CH) associés au degré de signification du test.

	CH (n = 7)	Non CH (n = 8)	p value
Hématocrite (%)	40,7 \pm 3,3	41,4 \pm 2,3	0,65
Protéines totales (g/L)	65,7 \pm 4,4	63,5 \pm 3,3	0,29
Urée (g/L)	0,3 \pm 0,06	0,32 \pm 0,13	0,72
Créatinine (mg/L)	8,6 \pm 0,8	8,7 \pm 0,9	0,69
Sodium (mEq/L)	144,4 \pm 2,2	147,7 \pm 3,6	0,06
Potassium (mEq/L)	3,4 \pm 0,6	3,7 \pm 0,9	0,34
Rapport Na/K	43,2 \pm 8,4	41,5 \pm 10	0,74
Aldostérone (pmol/L)	201,8 \pm 290,3	213,7 \pm 99,8	0,92

D'après les résultats présentés dans le tableau 11, dans notre échantillon de macaques rhésus, les moyennes des paramètres sanguins étudiés chez les individus en contrôle hydrique n'étaient pas significativement différentes des moyennes des autres macaques rhésus en régime free ou semi-free, avec ou sans contrôle alimentaire.

- *Pour les macaques cynomolgus*

Le tableau 12 présente les moyennes des valeurs des paramètres sanguins étudiés pour les macaques cynomolgus de notre échantillon. Le degré de signification (p value) du test de Student pour séries non appariées, comparant les moyennes des individus en contrôle hydrique et ceux ne l'étant pas, a été calculé pour chaque paramètre sanguin et est indiqué dans la dernière colonne du tableau 12. Le risque d'erreur α a été fixé à la valeur de 0,05.

Tableau 12 : Moyennes \pm écarts types des paramètres sanguins des macaques cynomolgus de l'échantillon en contrôle hydrique (CH) et ceux en régime free, semi-free, avec ou sans contrôle alimentaire (non CH) associés au degré de signification du test.

	CH (n = 4)	Non CH (n = 3)	p value
Hématocrite (%)	45,5 \pm 5,2	42,3 \pm 3,5	0,41
Protéines totales (g/L)	67,5 \pm 3,1	63,7 \pm 4,5	0,24
Urée (g/L)	0,49 \pm 0,11	0,5 \pm 0,06	0,88
Créatinine (mg/L)	12,2 \pm 1,3	8,3 \pm 0,6	< 0,05
Sodium (mEq/L)	146,7 \pm 2,2	145,3 \pm 0,6	0,29
Potassium (mEq/L)	3,2 \pm 0,5	4,8 \pm 0,1	< 0,05
Rapport Na/K	46,5 \pm 5,8	30,5 \pm 1,1	< 0,05
Aldostérone (pmol/L)	423,2 \pm 306,5	226,3 \pm 172,8	0,33

D'après les résultats présentés dans le tableau 12, dans notre échantillon de macaques cynomolgus, les moyennes des paramètres sanguins tels que l'hématocrite, le taux de protéines totales, l'urée, le sodium, et l'aldostérone chez les individus en contrôle hydrique n'étaient pas

significativement différentes des moyennes des autres macaques cynomolgus en régime free ou semi-free, avec ou sans contrôle alimentaire, pour ces paramètres.

En revanche, dans notre échantillon de macaques cynomolgus :

- La moyenne du taux de créatinine parmi les individus en contrôle hydrique (12,2 mg/L) était significativement supérieure à la moyenne du taux de créatinine des autres macaques rhésus en régime free ou semi-free (8,3 mg/L) ; $p = 0,004$.
- La moyenne du taux de potassium parmi les individus en contrôle hydrique (3,2 mEq/L) était significativement inférieure à la moyenne du taux de potassium des autres macaques rhésus en régime free ou semi-free (4,8 mEq/L) ; $p = 0,004$.
- La moyenne du rapport sodium/potassium parmi les individus en contrôle hydrique (46,5) était significativement supérieure à la moyenne du rapport sodium/potassium des autres macaques rhésus en régime free ou semi-free (30,5) ; $p = 0,009$.

Ainsi, sous l'hypothèse d'absence de biais d'association, dans la population de macaques cynomolgus engagés en recherche, il y a des chances pour que les moyennes du taux de créatinine et du rapport sodium/potassium parmi les individus en contrôle hydrique soient réellement supérieures aux moyennes de créatinine et du rapport sodium/potassium parmi les individus non soumis à un contrôle hydrique. Aussi, il y a des chances pour que la moyenne du taux de potassium parmi les macaques cynomolgus engagés en recherche et soumis à un contrôle hydrique soit réellement inférieure à la moyenne du taux de potassium parmi ceux non soumis à un contrôle hydrique.

C. Analyse de la densité urinaire

a. Étude n°1 : comparaison des moyennes des densités urinaires des macaques sous contrôle hydrique et des macaques sous régime free ou semi-free

- *Pour les macaques rhésus*

Le tableau 13 présente les indicateurs usuels (moyennes, écarts types, variances, minimums et maximum) des valeurs de densités urinaires appartenant aux macaques rhésus pour les deux groupes (groupe appartenant à des animaux sous contrôle hydrique pendant l'analyse et groupe appartenant à des animaux en régime free ou semi-free). Le degré de signification (p value) du test de Student pour séries non appariées, comparant les moyennes des deux groupes, est indiqué sur la dernière ligne du tableau 13. Le risque d'erreur α a été fixé à la valeur de 0,01.

Tableau 13 : Moyennes, écarts types, variances, minimums et maximums des valeurs de densités urinaires des macaques rhésus de l'échantillon sous contrôle hydrique (CH) et ceux en régime free ou semi-free (non CH), associés au degré de signification du test.

	CH (n = 50)	Non CH (n = 141)
Moyenne	1,037	1,020
Écart type	0,011	0,008
Variance	0,00011	0,00006
Minimum	1,014	1,010
Maximum	> 1,050	1,046
p value	< 0,01	

D'après les résultats, dans notre échantillon de macaques rhésus, la moyenne des densités urinaires parmi les individus sous contrôle hydrique au moment de la collecte (1,037) était significativement supérieure à la moyenne des densités urinaires des autres individus en régime free ou semi-free (1,020) ; $p = 6,38E-26$.

Ainsi, sous l'hypothèse d'absence de biais d'association, dans la population de macaques rhésus engagés en recherche, il y a des chances pour que la moyenne des densités urinaires parmi les individus sous contrôle hydrique soit réellement supérieure à la moyenne des densités urinaires parmi les individus non soumis à un contrôle hydrique.

- *Pour les macaques cynomolgus*

Le tableau 14 présente les indicateurs usuels (moyennes, écarts types, variances, minimum et maximum) des valeurs de densités urinaires appartenant aux macaques cynomolgus pour les deux groupes (groupe appartenant à des animaux sous contrôle hydrique pendant l'analyse et groupe appartenant à des animaux en régime free ou semi-free). Le degré de signification (p value) du test de Student pour séries non appariées, comparant les moyennes des deux groupes, est indiqué sur la dernière ligne du tableau 14. Le risque d'erreur α a été fixé à la valeur de 0,01.

Tableau 14 : Moyennes, écarts types, variances, minimums et maximums des valeurs de densités urinaires des macaques cynomolgus de l'échantillon sous contrôle hydrique (CH) et ceux en régime free ou semi-free (non CH), associés au degré de signification du test.

	CH (n = 30)	Non CH (n = 58)
Moyenne	1,033	1,021
Écart type	0,008	0,007
Variance	0,00006	0,00005
Minimum	1,016	1,010
Maximum	> 1,050	1,040
p value	< 0,01	

D'après les résultats, dans notre échantillon de macaques cynomolgus, la moyenne des densités urinaires parmi les individus sous contrôle hydrique au moment de la collecte (1,033) était

significativement supérieure à la moyenne des densités urinaires des autres individus en régime free ou semi-free (1,021) ; $p = 6,88E-10$.

Ainsi, sous l'hypothèse d'absence de biais d'association, dans la population de macaques cynomolgus engagés en recherche, il y a des chances pour que la moyenne des densités urinaires parmi les individus sous contrôle hydrique soit réellement supérieure à la moyenne des densités urinaires parmi les individus non soumis à un contrôle hydrique.

b. Étude n°2 : estimation de l'espérance de la valeur de densité urinaire en fonction de la quantité d'eau bue

- *Pour les macaques rhésus*

Le tableau 15 présente les résultats fournis par le logiciel Epi Info pour la construction du modèle de régression linéaire établi entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille (en mL/kg/j) chez les macaques rhésus. Étant donné que le logiciel ne lisait pas les nombres décimaux, les densités urinaires ont été multipliées par 1000 afin d'obtenir des nombres entiers. Par exemple, une densité de 1,025 est exprimée dans les résultats du logiciel par la valeur 1025.

Tableau 15 : Résultats fournis par le logiciel Epi Info du modèle de régression linéaire établi entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille (en mL/kg/j) chez les macaques rhésus.

Variable	Coefficient	Standard Error	F-test	p value
α	-0,377	0,071	27,9270	0,000004
β	1044,242	2,793	139749,6391	0,000000

Coefficient de corrélation : $r^2 = 0,38$

À partir des résultats de la régression linéaire présentés dans le tableau 15, le modèle de régression linéaire estimé par Epi Info, reliant la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille chez les macaques rhésus, s'écrivait de la façon suivante : $DU = 1044,242 - 0,377 \times PHV$, avec DU la densité urinaire et PHV la prise hydrique de la veille en mL/kg/j. Conformément à la méthode présentée, nous avons pu accepter l'hypothèse de la linéarité de l'association entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille, et le modèle $DU = \alpha + \beta \times PHV$ a donc fourni une valeur de β interprétable.

La colonne « p value » (tableau 15) indique le degré de signification testant la significativité du coefficient β . Le test statistique était le test de Wald, il testait si le coefficient β était significativement différent de 0. Sur le tableau 15, on peut donc voir que le coefficient β de valeur - 0,377 était significativement différent de 0 ($p = 0,000004$), ce qui signifie qu'il existait une association significative entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille (en mL/kg/j) chez les macaques rhésus.

Cela signifie qu'à partir des données de l'échantillon, le modèle estimait par exemple qu'un macaque rhésus ayant bu la veille une quantité d'eau équivalente à 20 mL/kg/j avait, en espérance, une densité urinaire de : $1044,242 - 0,377 \times 20 = 1036,702$. Ce qui équivaut à dire que

dans l'échantillon, les macaque rhésus ayant bu la veille une quantité d'eau équivalente à 20 mL/kg/j avaient une moyenne de densité urinaire de 1,037.

- *Pour les macaques cynomolgus*

De la même façon, le tableau 16 présente les résultats fournis par le logiciel Epi Info pour la construction du modèle de régression linéaire établi entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille (en mL/kg/j) chez les macaques cynomolgus.

Tableau 16 : Résultats fournis par le logiciel Epi Info du modèle de régression linéaire établi entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille (en mL/kg/j) chez les macaques cynomolgus.

Variable	Coefficient	Standard Error	F-test	p value
α	-0,206	0,058	12,4846	0,001445
β	1039,507	2,897	128753,7305	0,000000
Coefficient de corrélation : $r^2 = 0,31$				

À partir des résultats de la régression linéaire présentés dans le tableau 16, le modèle de régression linéaire estimé par Epi Info s'écrivait de la façon suivante : $DU = 1039,507 - 0,206 \times PHV$, avec DU la densité urinaire et PHV la prise hydrique de la veille en mL/kg/j. Conformément à la méthode présentée, nous avons pu accepter l'hypothèse de la linéarité de l'association entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille, et le modèle $DU = \alpha + \beta \times PHV$ a donc fourni une valeur de β interprétable.

De même que pour les macaques rhésus, sur le tableau 16, on peut voir que le coefficient β de valeur -0,206 était significativement différent de 0 ($p = 0,001445$), ce qui signifie qu'il existait une association significative entre la densité urinaire et la quantité d'eau bue la veille (en mL/kg/j) chez les macaques cynomolgus.

Cela signifie qu'à partir des données de l'échantillon, le modèle estimait par exemple qu'un macaque cynomolgus ayant bu la veille une quantité d'eau équivalente à 20 mL/kg/j avait, en espérance, une densité urinaire de : $1039,507 - 0,206 \times 20 = 1035,387$. Ce qui équivaut à dire que dans l'échantillon, les macaque cynomolgus ayant bu la veille une quantité d'eau équivalente à 20 mL/kg/j avaient une moyenne de densité urinaire de 1,035.

c. Étude n°3 : détermination d'une valeur seuil de densité urinaire capable de discriminer les individus sous contrôle hydrique

- *Pour les macaques rhésus*

Les résultats fournis par le site EasyROC sont présentés dans le tableau 17, dont l'indice de Youden et la valeur seuil de densité urinaire qui y était associée, capable de discriminer les macaques rhésus sous contrôle hydrique de ceux étant en régime hydrique free ou semi-free.

Tableau 17 : Résultats et indicateurs statistiques concernant l'analyse des densités urinaires fournis par le site EasyROC pour les macaques rhésus (DU = densité urinaire).

	Valeur	Intervalle de confiance à 95%	Standard Error	p value
Aire sous la courbe ROC	0,887	[0,828 ; 0,946]	0,030	9,94E-38
Indice de Youden	0,816			
Valeur seuil de DU associée	1,032			
Sensibilité	0,800	[0,663 ; 0,900]		
Spécificité	0,901	[0,839 ; 0,945]		
Valeur prédictive positive (VPP)	0,741	[0,621 ; 0,865]		
Valeur prédictive négative (VPN)	0,927	[0,862 ; 0,960]		
Rapport de vraisemblance positif (RV+)	8,057	[4,809 ; 13,500]		
Rapport de vraisemblance négatif (RV-)	0,222	[0,127 ; 0,388]		

D'après les résultats présentés dans le tableau 17, l'aire sous la courbe ROC (figure 6) était de 0,887, et était significativement différente de 0,5 ($p = 9,94E-38 < 0,05$). Or, plus la courbe ROC s'éloigne de la droite à 45° (ce qui équivaut à une aire de 0,5), donc plus l'aire sous la courbe est proche de 1, plus le test diagnostique (ici la mesure de la densité urinaire) est capable de bien discriminer les individus sous contrôle hydrique des individus sous régime free ou semi-free. Cette valeur de 0,887 signifie également que, dans 89% des cas, la valeur de densité urinaire d'un individu tiré au sort parmi les macaques rhésus sous contrôle hydrique était supérieure à celle d'un individu tiré au sort parmi les macaques rhésus en régime free ou semi-free.

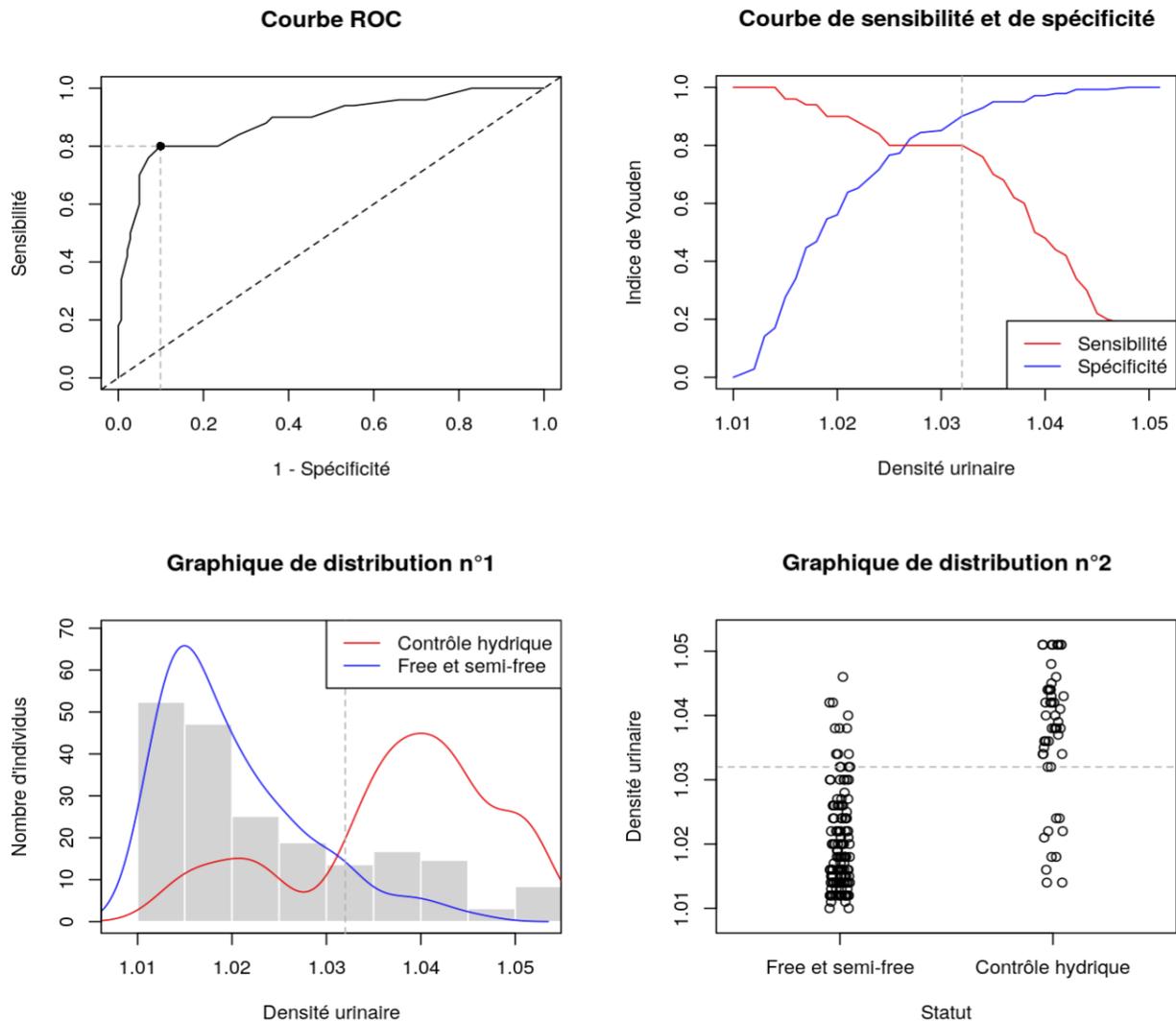
L'indice de Youden généralisé avait une valeur de 0,816 et correspondait à une valeur seuil de densité urinaire de 1,032, associée à une sensibilité de 80% et une spécificité de 90% (figure 6). Cela signifie que, dans l'échantillon de macaques rhésus, parmi les animaux en contrôle hydrique, 80% d'entre eux avaient une valeur de densité urinaire supérieure à 1,032, et que parmi les animaux en régime free ou semi-free, 90% d'entre eux avaient une valeur de densité urinaire inférieure à 1,032.

Le site EasyROC fournissait aussi les valeurs prédictives positive et négative (VPP et VPN), avec leur intervalle de confiance à 95%. Ainsi, avec un seuil de densité urinaire à 1,032, la VPP était de 0,741 et la VPN était de 0,927. Cela signifie que, dans l'échantillon de macaques rhésus, parmi les animaux dont la valeur de densité urinaire était supérieure à 1,032, 74% d'entre eux étaient sous contrôle hydrique, et que parmi les animaux dont la valeur de densité urinaire était inférieure à 1,032, 93% d'entre eux étaient en régime free ou semi-free.

Le site EasyROC fournissait enfin les valeurs des rapports de vraisemblance positif et négatif (RV+ et RV-), avec leur intervalle de confiance à 95%. Ici, la valeur du RV+ était de 8,057 et celle du RV- était de 0,222. Cela signifie qu'il y a environ 8 fois plus de chances pour qu'un macaque rhésus ait une valeur de densité supérieure à 1,032 lorsqu'il était sous contrôle hydrique, et qu'il y a environ 4,5 fois ($1/0,222$) plus de chances qu'il ait une valeur de densité urinaire inférieure à 1,032 lorsqu'il était en régime free ou semi-free.

Pour finir, le site EasyROC fournissait quatre graphiques, présentés par la figure 6.

Figure 6 : Graphiques associés à l'analyse des densités urinaires fournis par le site EasyROC pour les macaques rhésus.



Courbe ROC : représente la courbe ROC et la représentation graphique du seuil optimal se situant sur la courbe, associé aux valeurs de sensibilité et de spécificité correspondantes.

Courbe de sensibilité et de spécificité : représente les valeurs de sensibilité et de spécificité en fonction de la valeur de la densité urinaire. Le trait vertical en pointillés correspond au seuil optimal de 1,032.

Graphique de distribution n°1 : représente la distribution (lissée) de la densité urinaire dans chacun des sous-échantillons des macaques rhésus sous contrôle hydrique et en régime free ou semi-free. Moins ces deux distributions se recoupent, plus le test diagnostique est capable de bien discriminer les deux groupes. Le seuil optimal est représenté par un trait en pointillés.

Graphique de distribution n°2 : représente d'une autre façon la distribution de la densité urinaire dans les deux sous-échantillons d'animaux. Le seuil optimal est représenté par un trait en pointillés.

- *Pour les macaques cynomolgus*

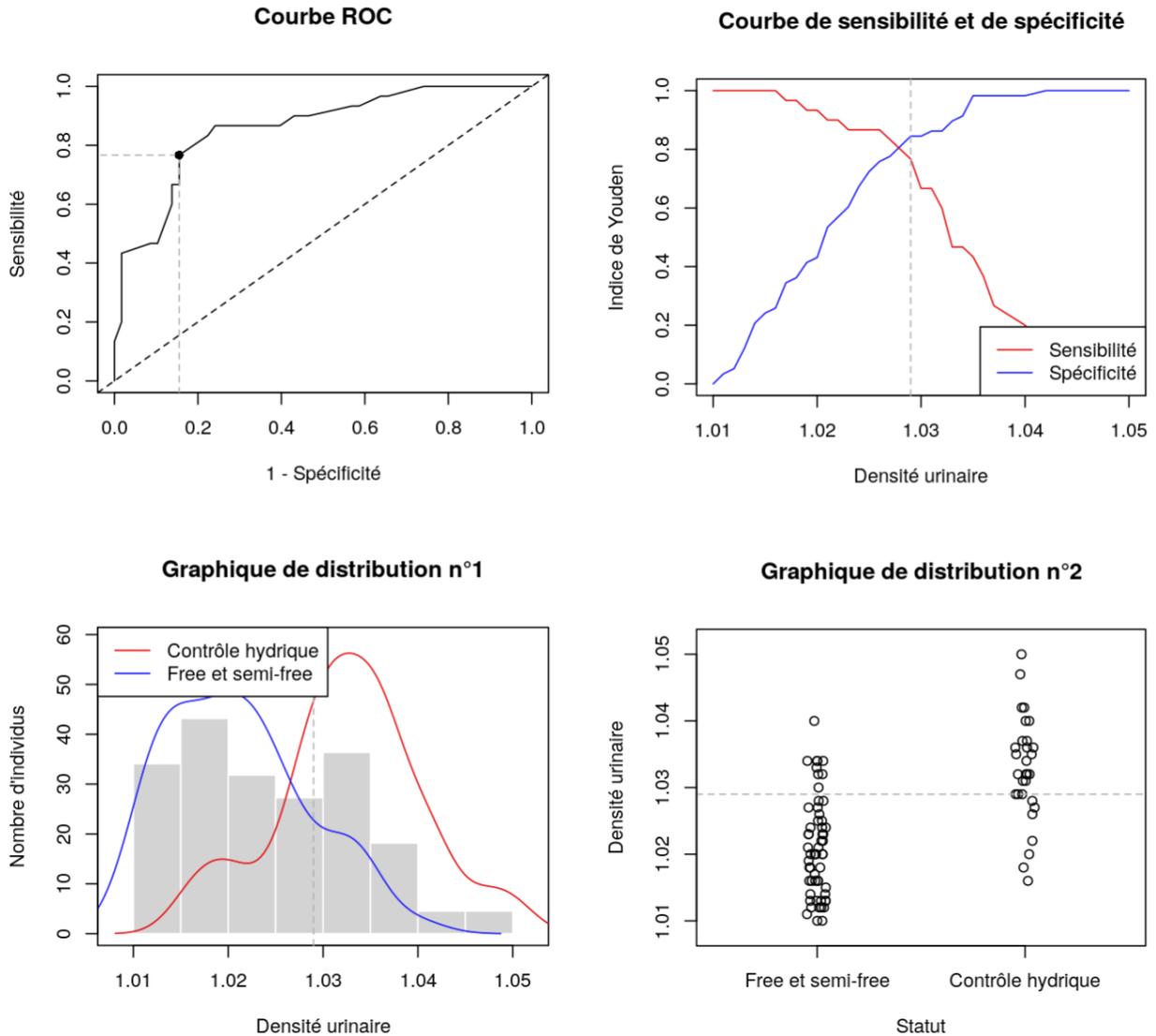
Les résultats fournis par le site EasyROC sont présentés dans le tableau 18, dont l'indice de Youden et la valeur seuil de densité urinaire qui y était associée, capable de discriminer les macaques cynomolgus sous contrôle hydrique de ceux étant en régime hydrique free ou semi-free.

Tableau 18 : Résultats et indicateurs statistiques concernant l'analyse des densités urinaires fournis par le site EasyROC pour les macaques cynomolgus (DU = densité urinaire).

	Valeur	Intervalle de confiance à 95%	Standard Error	p value
Aire sous la courbe ROC	0,858	[0,776 ; 0,940]	0,042	1,21E-17
Indice de Youden	1,400			
Valeur seuil de DU associée	1,029			
Sensibilité	0,767	[0,577 ; 0,901]		
Spécificité	0,845	[0,726 ; 0,927]		
Valeur prédictive positive (VPP)	0,719	[0,554 ; 0,876]		
Valeur prédictive négative (VPN)	0,875	[0,744 ; 0,942]		
Rapport de vraisemblance positif (RV+)	4,941	[2,626 ; 9,296]		
Rapport de vraisemblance négatif (RV-)	0,276	[0,143 ; 0,533]		

D'après les résultats présentés dans le tableau 18, l'aire sous la courbe ROC (figure 7) était de 0,858, et était significativement différente de 0,5 ($p = 1.21E-17 < 0,05$). L'indice de Youden généralisé avait une valeur de 1,4 et correspondait à une valeur seuil de densité urinaire de 1,029, associée à une sensibilité de 77% et une spécificité de 85% (figure 7). La signification et l'interprétation des indicateurs figurant dans le tableau 18 se font de la même manière que celles énoncées pour les macaques rhésus ci-avant. La figure 7 présente les quatre graphiques fournis par le site EasyROC pour les macaques cynomolgus.

Figure 7 : Graphiques associés à l'analyse des densités urinaires fournis par le site EasyROC pour les macaques cynomolgus.



Courbe ROC : représente la courbe ROC et la représentation graphique du seuil optimal se situant sur la courbe, associé aux valeurs de sensibilité et de spécificité correspondantes.

Courbe de sensibilité et de spécificité : représente les valeurs de sensibilité et de spécificité en fonction de la valeur de la densité urinaire. Le trait vertical en pointillés correspond au seuil optimal de 1,029.

Graphique de distribution n°1 : représente la distribution (lissée) de la densité urinaire dans chacun des sous-échantillons des macaques rhésus sous contrôle hydrique et en régime free ou semi-free. Moins ces deux distributions se recoupent, plus le test diagnostique est capable de bien discriminer les deux groupes. Le seuil optimal est représenté par un trait en pointillés.

Graphique de distribution n°2 : représente d'une autre façon la distribution de la densité urinaire dans les deux sous-échantillons d'animaux. Le seuil optimal est représenté par un trait en pointillés.

D. Analyse éthologique

Les résultats sont présentés d'abord individuellement et comprennent un rapport sur les enregistrements vidéo analysés et l'élaboration de budgets-temps.

Le rapport est une description qui se veut la plus objective possible sur les comportements de l'animal observé et sur son quotidien. Ensuite, les éthogrammes établis grâce au tableur Excel, dont le modèle est présenté en annexe 3, ont été remplis pour chaque animal et sont présentés de façon synthétique en annexe. Ces éthogrammes ont permis l'élaboration des budgets-temps selon la méthodologie énoncée dans la partie « Matériels et méthodes » et sont présentés pour chaque individu sous forme de diagrammes circulaires.

Enfin, comme présenté dans la partie « Matériels et méthodes D. », une analyse de la position des individus dans leur environnement a été réalisée par estimation du temps passé selon leur posture ou leur position dans l'espace. Cette analyse a permis d'estimer les déplacements de l'animal dans son environnement et de sa façon d'exploiter l'espace mis à sa disposition. Les résultats de ces analyses sont présentés pour chaque individu en annexe 4 et sont utilisés à titre informatif car ils sont basés sur des estimations.

a. Individu A

Le comportement de A a été analysé sur deux périodes, une en contrôle hydrique (période n°1) de quatre jours en août 2023 et une en régime free (période n°2) de trois jours en janvier 2024.

- *Rapport sur la période n°1 du 2 au 5 août 2023*

Contexte

Pendant cette première période analysée, A était en contrôle hydrique. Elle était hébergée seule dans une cage d'enrichissement et une cage technique accolées, faisant chacune 1,85 mètres de hauteur avec deux étages et une surface au sol totale de 2 mètres carrés environ, soit un volume total de 4 mètres cubes environ, conforme aux réglementations. Les biberons étaient fixés à l'extérieur de la cage, seule la tétine du biberon était dans la cage. Il était tout de même possible pour les animaux de toucher le biberon mais ils ne pouvaient pas le déplacer. A possédait un implant de fixation sur la tête (appelé "poste" lors de l'analyse) ainsi qu'un collier permettant sa contention lors des sorties de cage. Ce système de contention n'est aujourd'hui plus mis en place car le training est privilégié. Lors de cette analyse, la caméra était positionnée de telle sorte qu'on voyait bien ce que A faisait, sauf dans la partie droite de l'étage inférieur de la cage, où A a donc été notée comme "cachée" dans l'éthogramme. Les journées du mercredi, jeudi, vendredi et samedi ont été entièrement visionnées et analysées.

D'après les fiches de vie, voici les quantités d'eau reçues par A lors des journées analysées (rapportées au poids du jour) :

- Le mercredi 02/08/2023 : 400 mL au total (box + cage) ; soit 38 mL/kg environ au total
- Le jeudi 03/08/2023 : 450 mL au total (box + cage) ; soit 43 mL/kg environ au total
- Le vendredi 04/08/2023 : 500 mL au total (box + cage) ; soit 48 mL/kg environ au total
- Le samedi 05/08/2023 : 500 mL distribués en une fois (pas de session de travail le week-end) ; soit 48 mL/kg environ au total

Rapport des observations

A était assez régulière dans son budget-temps chaque jour, et ses journées étaient assez semblables les unes des autres. En général, le matin, A était assez active. Elle commençait souvent par aller à son biberon pour essayer de boire, en le secouant, le touchant ou léchant la tétine. Son biberon était vide à ce moment-là. Autrement, elle passait la majeure partie de son temps à rester inactive devant les barreaux (mais changeait régulièrement de place) ou devant son biberon, ou bien tournait en rond et faisait des allers-retours dans sa cage. Elle s'intéressait quelques fois aux objets de sa cage (miroir par exemple), mangeait ses croquettes et fourrageait au fond de sa cage. À partir d'un certain moment, on voyait apparaître des comportements répétitifs tels que le toilettage compulsif (se mordait, se grattait violemment, s'arrachait les poils en tournant sur elle-même), des moments où elle secouait (voire mordait) les barreaux de sa cage, s'arrachait les croûtes de son poste et les mangeait, et tournait en rond. Ces moments de toilettage compulsif et violent étaient des comportements auto-dirigés connus chez A par l'équipe d'utilisateurs, qu'ils essayaient de diminuer mais qui restaient présents. Globalement, elle semblait assez nerveuse le matin, mais alternait des phases de stéréotypie et nervosité et des phases de calme devant les barreaux (elle s'endormait même parfois) et devant son biberon, à attendre ou regarder les gens qui passaient ou nettoyaient sa litière par exemple. On constatait cependant que plus le temps avançait, plus elle passait du temps devant son biberon à le regarder avec insistance, notamment à l'intérieur.

En général, de la nourriture lui était donnée (croquettes, fruit) ou distribuée dans la cage (graines pour le fourrageage) en fin de matinée. Cela la stimulait et la dynamisait. Elle passait alors beaucoup plus de temps à investiguer sa cage, s'intéresser à son environnement et manger. Elle continuait tout de même souvent à aller à son biberon, à le regarder, le toucher, le secouer parfois, ou simplement à rester devant. Elle diminuait au fur et à mesure ses recherches et alternait de nouveau les phases d'agitation, nervosité, comportements répétitifs et stéréotypies, puis de calme total.

A partait en session de travail en fin de matinée ou début d'après-midi, pour des durées variables. À chaque fois, A devenait très dynamique et excitée avant de partir en session de travail, elle tournait sur elle-même et se mordait les pattes énergiquement. Lors du travail en box, elle recevait sa première ration d'eau de la journée. Sa ration complémentaire d'eau était souvent distribuée juste après sa session de travail. Si elle ne l'était pas, elle essayait de boire, tournait en rond rapidement et énergiquement, multipliait ses comportements de stéréotypie et nervosité, secouait son biberon et regardait à l'intérieur. Quand sa ration d'eau lui était distribuée avec son fruit ou légume, elle allait directement boire (parfois même avant que le biberon n'ait été fixé) sauf si elle était intéressée davantage par son fruit ou légume. Elle buvait une première fois très longuement, puis retournait boire très fréquemment ensuite. Sinon, elle mangeait et investiguait beaucoup dans sa cage, car des graines lui étaient distribuées parfois en même temps que l'eau, en plus des croquettes qu'elle avait à volonté.

Au fur et à mesure de la journée, A allait de moins en moins boire au biberon, et on remarquait qu'elle commençait à passer plus de temps devant son biberon, à regarder à l'intérieur puis à le secouer ou toucher la tétine, ce qui signifiait très probablement qu'il n'y avait plus d'eau.

En général, cela arrivait au bout de quelques heures seulement (2h30 pour la durée maximale observée).

Ensuite, on constatait qu'elle recommençait souvent à tourner en rond, et semblait devenir plus nerveuse : elle multipliait les allers-retours, secouait les barreaux de sa cage, s'arrachait les croûtes de son poste, faisait du toilettage compulsif... Puis encore une fois, elle se calmait et dormait parfois. Ces comportements ne faisaient que s'enchaîner ensuite. Elle continuait d'essayer d'aller boire, tout en secouant son biberon ou léchant ses doigts après avoir touché la tétine parfois. Elle était de plus en plus calme en fin d'après-midi.

Les lumières s'éteignaient comme tous les jours à 19h23. A ne se calmait pas tout de suite en général et restait encore active, essayait encore de boire (secouait parfois son biberon) et changeait régulièrement de place. C'est un peu plus tard qu'elle prenait place devant les barreaux et s'installait pour dormir (assise et quelques fois allongée). Il lui arrivait d'ouvrir les yeux de temps en temps mais ne bougeait pas (sauf des légers changements de positions). Elle se levait une ou deux fois dans la nuit pour aller rapidement devant son biberon et essayer de boire puis retournait à sa place. Elle s'activait souvent quelques minutes avant que les lumières ne s'allument, à 7h23.

- *Rapport sur la période n°2 du 8 au 10 janvier 2024*

Contexte

Pendant cette deuxième période analysée, A était en régime free mais elle continuait toujours les sessions de travail. Son contrôle hydrique avait été arrêté progressivement fin décembre 2023. Ses biberons contenaient 500 millilitres et étaient changés dès qu'ils étaient vides. A recevait ainsi entre deux et trois biberons par jour sur cette période d'analyse. Elle était toujours hébergée seule mais cette fois-ci dans deux cages d'enrichissement et deux cages techniques accolées, faisant chacune 1,85 mètres de hauteur avec deux étages et une surface au sol totale de 4 mètres carrés environ, soit un volume total de 8 mètres cubes environ (soit le double par rapport à la première période analysée). Lors de cette analyse, la caméra était positionnée de telle sorte qu'on pouvait la voir dans chaque partie de son hébergement. La journée du lundi à partir de 15h et les journées complètes du mardi et mercredi ont été visionnées et analysées. Aucune journée de week-end n'avait pu être filmée sur cette période.

D'après les fiches de vie, voici les quantités d'eau reçues par A lors des journées analysées (rapportées à son poids du jour) :

- Le lundi 08/01/2024 : deux biberons de 500 mL (soit 1000 mL au total) ; soit 95 mL/kg
- Le mardi 09/01/2024 : trois biberons de 500 mL (soit 1500 mL au total) ; soit 140 mL/kg
- Le mercredi 10/01/2024 : trois biberons de 500 mL (soit 1500 mL au total) ; soit 140 mL/kg

Rapport des observations

Les journées analysées de A étaient très semblables et presque le même schéma se répétait. A était très calme le matin, elle se réveillait doucement, se rendormait parfois, et restait la majeure partie de la matinée assise devant les barreaux de sa cage en n'étant engagée dans aucune activité. Elle n'allait pas boire tout de suite, mais au bout de quelques dizaines de minutes, son biberon n'étant pas vide. Parfois, elle se mettait à courir énergiquement et allait secouer les barreaux de sa cage, comme observé lors de la première analyse. Il lui arrivait également de faire

des allers-retours et de tourner en rond en s'arrêtant de temps en temps pour regarder la pièce. Elle touchait aussi toujours autant à son poste sur sa tête de façon parfois compulsive. De plus, on observait également des moments de toilettage compulsif, où elle se mordait les membres postérieurs etc. comme observé précédemment. Cependant, ces phases-là étaient moins fréquentes et moins observées que lors de la première analyse. Pendant la matinée, A allait également investiguer sa cage, fourrageait et mangeait. Sinon, elle restait à ne rien faire jusqu'à trente minutes d'affilée parfois. Elle alternait les phases d'activité où elle fourrageait, mangeait et explorait, et les phases où elle était totalement inactive.

Lorsqu'un légume ou un fruit lui été donné, cela l'occupait beaucoup. De même, elle s'intéressait longtemps à chaque nouvel objet d'enrichissement qui lui était mis à disposition, comme les objets renfermant de la nourriture ou bien les bacs à fourrage. Elle était également très attentive à tout ce qui se passait dans la pièce et aux mouvements des personnes présentes. Elle se rendormait souvent dans la journée lors de ses phases d'inactivité, la tête et les mains contre les barreaux de sa cage. Parfois, elle s'allongeait même pour se reposer. Des phases d'hyperactivité étaient souvent observées à la suite des phases de repos ou bien après sa session de travail, où A faisait beaucoup d'allers-retours et tournait en rond de façon énergique.

A allait boire régulièrement tout au long de la journée, environ une à deux fois par heure (parfois plus). Elle restait parfois assise devant le biberon, mais beaucoup moins fréquemment que lors de la première analyse. De plus, elle n'a jamais essayé de boire en touchant ni en léchant la tétine, ni en secouant le biberon. Cela s'explique par le fait qu'il n'était jamais complètement vide sur ces dernières analyses.

Lorsque les lumières s'éteignaient, A restait encore active et c'était un peu plus tard qu'elle prenait place devant les barreaux et s'installait pour dormir comme lors de la première période analysée. Cependant, elle ne se levait pas pour boire pendant la nuit, contrairement aux observations faites lors des premières analyses. Il lui arrivait d'ouvrir les yeux de temps en temps mais ne bougeait pas (sauf des légers changements de positions).

Globalement, A semblait plus calme que lors des premières analyses où elle était en contrôle hydrique et les phases de nervosité et stéréotypies étaient moins fréquentes. De plus, il n'y avait plus de phase d'agitation à essayer de boire face à un biberon vide.

- *Ethogrammes et budgets-temps de A sur les périodes n°1 et n°2*

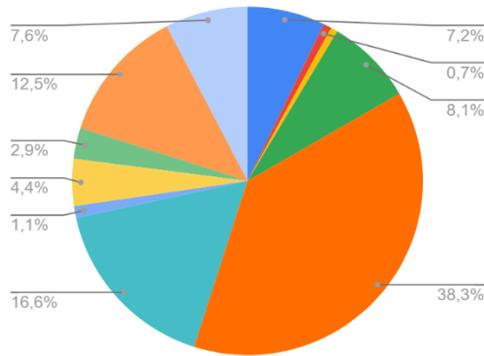
Les éthogrammes de A sur les périodes n°1 et n°2 ont été synthétisés et sont présentés en annexe 5. À partir de ces derniers, les budgets-temps de A sur les deux périodes ont été établis et sont présentés ci-dessous par les figures 8 et 9. De plus, à titre informatif, l'analyse positionnelle de A dans l'espace (postures, positions, nombre de déplacements) est présentée en annexe 4.

Figure 8 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de A moyen sur la période n°1 : « TOTAL » puis les budgets-temps de A sur chaque jour de la période n°1.

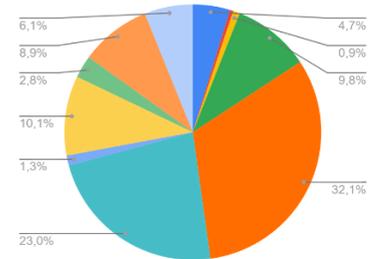
Les données sont présentées en pourcentage de temps passé pour chaque catégorie de comportements sur les heures d'éclairage.

- Mange
- Boit
- Essaye de boire
- Reste devant le biberon
- Inactivité
- Activité
- Comportements physiologiques
- Interactions avec les humains
- Autres comportements
- Stéréotypies
- Activité indéterminée

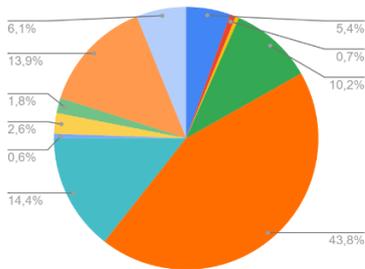
Période n°1 : TOTAL



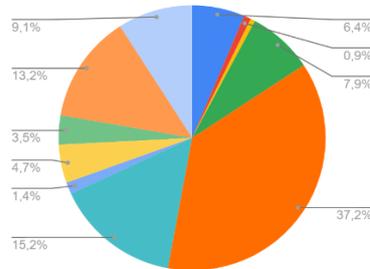
Période n°1 : Mercredi 02/08/2023



Période n°1 : jeudi 03/08/2023



Période n°1 : vendredi 04/08/2023



Période n°1 : samedi 05/08/2023

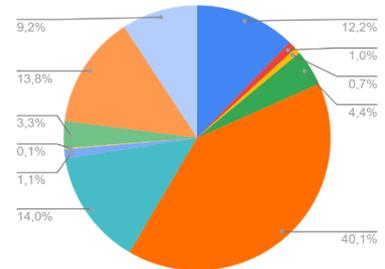
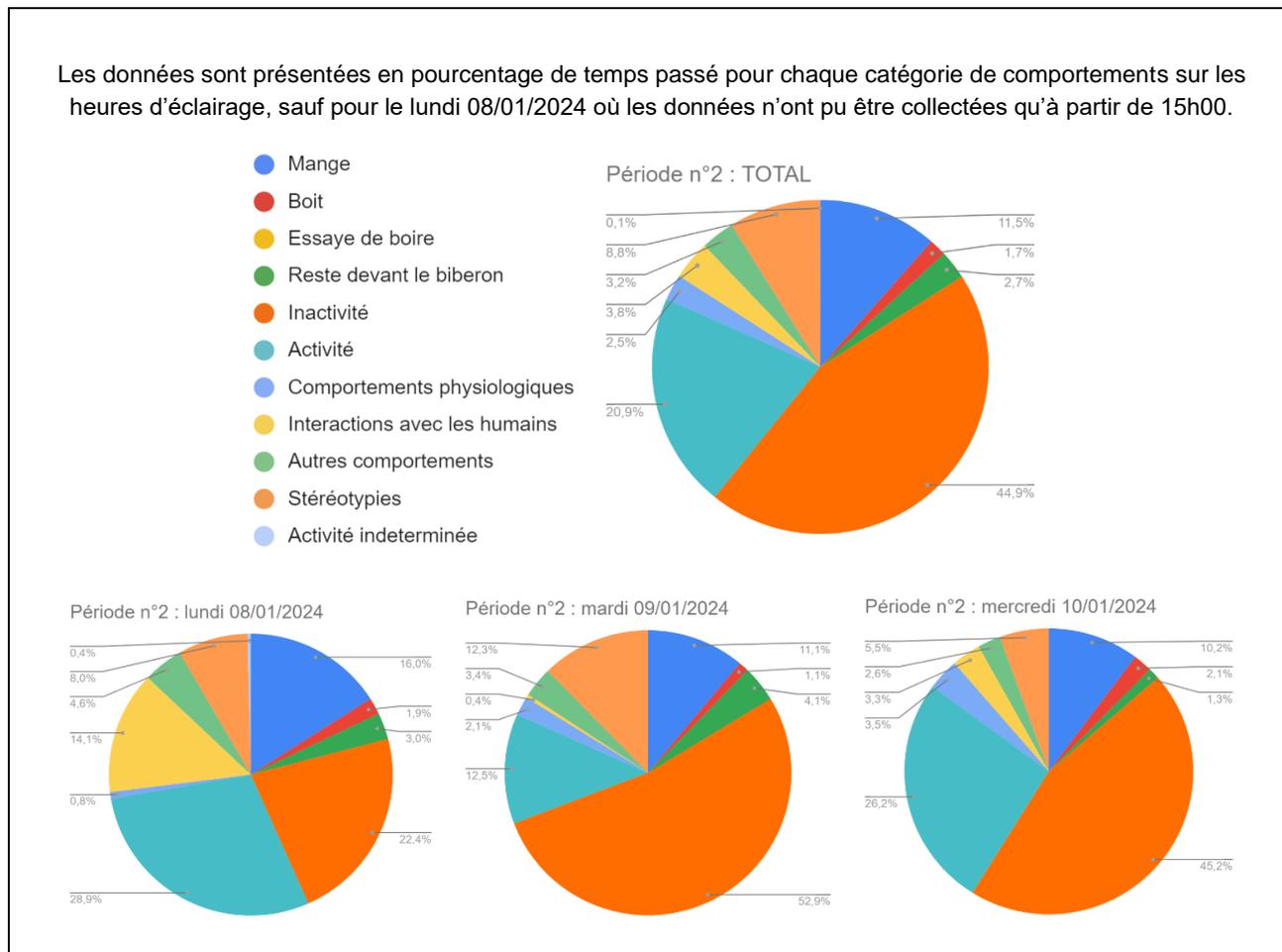


Figure 9 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de A moyen sur la période n°2 : « TOTAL » puis les budgets-temps de A sur chaque jour de la période n°2.

Les données sont présentées en pourcentage de temps passé pour chaque catégorie de comportements sur les heures d'éclairage, sauf pour le lundi 08/01/2024 où les données n'ont pu être collectées qu'à partir de 15h00.



Pour l'individu A, la catégorie « comportements physiologiques » ne se composait que des comportements de toilette et la catégorie « stéréotypies » se composait de « Tourne en rond / fait des allers-retours de gauche à droite de façon répétitive » (6,2% de son budget-temps moyen en période n°1 et 10,5% en période n°2), de « toilette compulsif » (1,2% en période n°1 et 0,5% en période n°2) ou de « touche son poste de façon répétitive » (0,8% en période n°1 et 2,1% en période n°2). La catégorie « autres comportements » se composait de « secoue sa cage » (0,8% de son budget-temps moyen en période n°1 et 0,6% en période n°2), de « se gratte le corps » (1,1% en période n°1 et 1,2% en période n°2) ou de « se gratte la tête/le poste » (0,9% en période n°1 et 1,4% en période n°2).

b. Individu B

Le comportement de B a également été analysé sur deux périodes, une en contrôle hydrique (période n°1) de quatre jours en juillet 2023 et une en régime semi-free (période n°2) de trois jours en janvier 2024.

- *Rapport sur la période n°1 du 24 au 27 juillet 2023*

Contexte

Pendant cette première période analysée, B était en contrôle hydrique. Il était hébergé seul dans une cage d'enrichissement et deux cages techniques accolées, faisant chacune 1,85 mètres de hauteur avec deux étages et une surface au sol totale de 3 mètres carrés environ, soit un volume total de 5,6 mètres cubes environ, conforme aux réglementations. B possédait un implant de fixation sur la tête (appelé "poste" lors de l'analyse). Lors de cette analyse, la caméra était très bien placée et la qualité de vidéo pour était plutôt bonne, il était possible de voir presque toutes ses positions et mouvements dans la cage, sauf parfois où on n'arrivait pas clairement à distinguer ce qu'il faisait avec ses mains. Les journées du lundi à partir de 10h45h et les journées complètes du mardi, mercredi et jeudi ont été visionnées et analysées. Aucune journée de week-end n'a pu être filmée sur cette période.

D'après les fiches de vie, voici les quantités d'eau reçues par B lors des journées analysées (rapportées au poids du jour) :

- Le lundi 24/07/2023 : 260 mL au total (distribués en une fois, pas de session de travail ce jour-là) ; soit 40 mL/kg
- Le mardi 25/07/2023 : 260 mL au total (distribués en une fois, pas de session de travail ce jour-là) ; soit 40 mL/kg
- Le mercredi 26/07/2023 : 260 mL au total (box de manipulation + cage) ; soit 40 mL/kg
- Le jeudi 27/07/2023 : 260 mL au total (box de manipulation + cage) ; soit 40 mL/kg

Rapport des observations

Globalement, on remarquait que l'organisation des journées analysées de B se répétait beaucoup. Le matin, B mettait quelques minutes à bouger après l'allumage des lumières. Ensuite, il s'intéressait à son biberon. Son biberon était toujours vide le matin à son réveil car il avait bu toute sa ration d'eau de la veille.

Ensuite, B passait la majorité de son temps à être accroché ou face aux barreaux de sa cage à regarder la pièce, toujours très attentif aux bruits et activités provenant du couloir (son regard se portait souvent vers la porte d'entrée de la salle), ou bien devant son biberon sans être engagé dans aucune activité, le regard fixe. Parfois, il faisait des activités discrètes avec ses mains (grattage, manipulation d'objet ou d'aliments) mais non perceptibles car cachées par le biberon. Une de ses activités majoritaires était également de faire des allers-retours et tourner en rond dans sa cage. D'ailleurs, on remarquait que ces déplacements s'accrochaient avant que la nourriture ou l'eau ne lui aient été distribuées (anticipation), ou simplement lorsqu'il y avait une présence humaine. Les moments où il restait perché accroché aux barreaux à regarder la porte ou la pièce se faisaient également plus nombreux à ces moments-là.

Tous les jours, l'essentiel des moments où il était actif se résumait à se gratter, se toiletter, investiguer sa cage, manipuler des objets ou de la nourriture, à chaque fois très brièvement. B passait aussi beaucoup de son temps à gratter l'implant de fixation sur sa tête, jusqu'à 15 minutes d'affilée une fois. Dans ces cas-là, cela a été comptabilisé dans l'éthogramme comme une stéréotypie étant donné la répétitivité de cette action et le temps qui y a été consacré.

Un jour, un bac à fourrage (faisant partie du programme d'enrichissement se composant de supports variés au fil des semaines) lui a été donné et mis à l'étage inférieur de sa cage. Il a semblé beaucoup l'apprécier car il a passé la très grande majorité de son temps dedans, dans

lequel on ne pouvait pas savoir ce qu'il faisait (probablement du fourragement). Comme pour les autres individus observés, B interagissait souvent avec les humains, environ une fois toutes les heures, mais toujours très brièvement (maximum 2 minutes et en moyenne 10 secondes). Ces interactions étaient en grande partie des moments où on lui donnait des choses à manger en échange de petites interactions (toucher la main par exemple).

Le midi ou l'après-midi, B partait en session de travail pour une durée assez variable. C'est après son travail que sa ration complémentaire d'eau lui était distribuée (ou à la même heure environ s'il n'y avait pas de session de travail) en fonction de ce qu'il avait reçu en box de manipulation. Si l'eau n'était pas distribuée directement après sa session de travail, B restait derrière son biberon sans bouger (jusqu'à 25 minutes d'affilée une fois). Une fois l'eau distribuée, B la buvait directement, en très peu de prises et sur une très courte durée (quelques minutes maximum). Après la prise de boisson, B semblait beaucoup plus calme et plus attentif à son environnement, il explorait sa cage et manipulait des objets d'enrichissement. Cependant, au bout d'un certain moment, il se remettait à tourner en rond de manière répétitive. Sans s'arrêter pour autant, il regardait son biberon à presque chacun de ses passages devant. Il s'y arrêtaient parfois en tentant de boire. En fin d'après-midi, il se calmait et restait de plus en plus longtemps assis.

Il regagnait ensuite sa place choisie pour la nuit quelques minutes avant l'extinction des lumières. On remarquait qu'il alternait de place d'une nuit à l'autre, mais toujours à l'étage supérieur et dans un coin. Une fois les lumières éteintes, c'est-à-dire pendant 12 heures, de 19h20 à 7h20, B ne bougeait pas de sa place ou que très rarement. On distinguait cependant des légers mouvements de bras, de queue, et quelques discrets changements de position. On voyait également parfois, surtout en début de soirée, ses yeux ouverts. Il semblait donc dormir calmement sans interruption de son sommeil sur les vidéos observées.

- *Rapport sur la période n°2 du 16 au 18 janvier 2024*

Contexte

Pendant cette deuxième période analysée, B était en régime semi-free. Son contrôle hydrique avait été partiellement levé à partir du début de janvier 2024 et repris progressivement à partir de mi-janvier 2024. Cela permettait d'effectuer une pause dans le contrôle hydrique, bien qu'une restriction soit toujours présente. B continuait de sortir en chaise, moments comptabilisés dans l'éthogramme comme « training / session de travail », bien qu'il ne participât en réalité à aucun projet. Ces sorties permettaient le nettoyage de la chambre qui est obligatoire pour garder une bonne hygiène et éviter le développement d'infections. Des enregistrements vidéo ont été faits sur cette fin de période de pause, afin de comparer le comportement de B par rapport aux premières analyses. Il était toujours hébergé seul dans une cage d'enrichissement et deux cages techniques accolées, faisant chacune 1,85 mètres de hauteur avec deux étages et une surface au sol totale de 3 mètres carrés environ, soit un volume total de 5,6 mètres cubes environ, conforme aux réglementations. Lors de cette analyse, la caméra était très bien positionnée, de telle sorte qu'on pouvait bien le voir dans chaque partie de son hébergement. Les journées complètes du mardi, mercredi et jeudi ont été visionnées et analysées. La journée du jeudi, le contrôle hydrique a été remis en place progressivement. Aucune journée de week-end n'a pu être filmée sur cette période de régime semi-free.

D'après les fiches de vie, voici les quantités d'eau reçues par B lors des journées analysées (rapportées à son poids du jour) :

- Le mardi 16/01/2024 : 600 mL au total ; soit 88 mL/kg
- Le mercredi 17/01/2024 : 800 mL au total ; soit 117 mL/kg
- Le jeudi 18/01/2024 : début de la reprise progressive du contrôle hydrique initial : 450 mL au total ; soit 66 mL/kg

Rapport des observations

Les trois journées analysées sur cette période étaient également très semblables les unes des autres. L'organisation des journées de B semblait se répéter. Le matin, il était très calme, il mettait du temps à bouger de sa place où il avait passé la nuit. Il commençait par se toiletter, se gratter et regarder la pièce assis derrière les barreaux de sa cage. Il passait également assez de temps à toucher son implant de fixation sur sa tête, cela était comptabilisé dans la catégorie « stéréotypie » lorsque ce comportement durait plus d'une minute.

Au bout d'un certain temps, il commençait à tourner en rond et faire des allers-retours dans sa cage selon le même schéma : il faisait le tour de son hamac, allait au bout de sa cage, faisait demi-tour et ainsi de suite (en restant toujours à l'étage supérieur de sa cage). Il ne changeait presque jamais de parcours. Une matinée, il lui était arrivé de répéter ce schéma pendant 20 minutes d'affilée sans jamais s'arrêter ni changer sa façon de faire. Durant la matinée, B ne s'intéressait que très rarement à son environnement, il fourrageait peu voire pas du tout et ne s'intéressait pas aux objets ni à la nourriture de sa cage. Il s'y intéressait seulement en fin de matinée, mais toujours de façon très brève.

Le matin, B n'allait pas tout de suite boire et y allait même au bout de plusieurs heures, souvent après avoir mangé quelque chose. Contrairement à la première période, B ne restait presque jamais devant son biberon. Il était globalement très peu actif et restait la majeure partie de son temps devant les barreaux de sa cage à regarder la pièce. Il alternait ces phases d'inactivité avec les allers-retours. Au bout d'un certain temps, les allers-retours se faisaient plus fréquents et B ne s'arrêtait pas plus d'une minute.

En fin de matinée ou dans l'après-midi, B avait des trainings dans sa cage et une sortie en chaise pour permettre le nettoyage de sa cage. Sa ration en eau lui était alors distribuée après mais il n'allait pas forcément boire tout de suite. Lors de ce changement de biberon, on remarquait que celui de la veille n'était jamais vide. B n'avait donc jamais manqué d'eau pendant la période analysée. De la nourriture lui était également distribuée à ce moment-là sous différentes formes et à différents endroits de sa cage. Il passait alors beaucoup de temps à manger, fourrager, explorer et allait boire très régulièrement, une à deux fois par heure dans l'après-midi (une fois jusqu'à 5 fois en 15 minutes à son retour de session et après avoir mangé). Il recommençait ensuite progressivement à tourner en rond selon le même schéma que d'habitude, en s'arrêtant de temps en temps pour se toiletter, fourrager, toucher son poste, se gratter ou encore s'asseoir devant les barreaux sans rien faire.

On remarquait également que B baillait très souvent (au moins une fois par vidéo de 45 minutes) et se secouait souvent le pelage (à la façon d'un chien mouillé). En effet, les bâillements étaient facilement visibles chez B contrairement aux autres individus car la caméra était vraiment

bien placée et très proche de lui. Cela n'a pas été compatibilisé dans l'éthogramme car cela ne l'a pas été pour les autres individus observés. Un autre comportement a pu être observé : il arrivait à B de lécher voire mordre (difficile à dire) les barreaux de sa cage de façon assez répétitive, dont une fois pendant deux minutes d'affilée.

En fin de journée, B devenait de plus en plus calme et faisait de moins en moins d'allers-retours et passait beaucoup de temps à se toiletter, s'inspecter tout le corps et toucher à son implant de fixation. Il restait également très souvent inactif, assis, les mains ou pieds accrochés aux barreaux de sa cage ou bien dans son hamac.

Lors des trois nuits analysées, B faisait sensiblement la même chose. Il était déjà à sa place pour la nuit (souvent dans son hamac) quelques minutes avant l'extinction des lumières à 19h29, se toilettait puis s'endormait une vingtaine de minutes après l'extinction. Chaque nuit, il se levait une seule fois pour boire et manger quelques croquettes puis retournait dans son hamac ou dans un coin de sa cage pour terminer sa nuit. Il ne bougeait pas jusqu'à ce que les lumières se rallument, à 7h29.

- *Ethogrammes et budgets-temps de B sur les périodes n°1 et n°2*

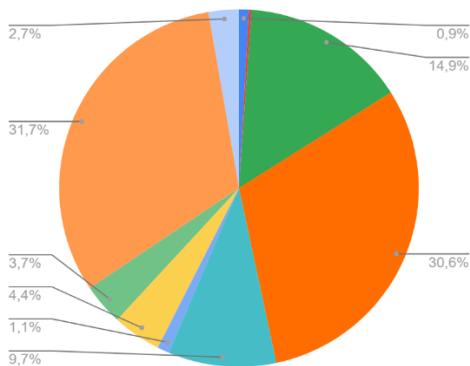
Les éthogrammes de B sur les périodes n°1 et n°2 ont été synthétisés et sont présentés en annexe 6. À partir de ces derniers, les budgets-temps de B sur les deux périodes ont été établis et sont présentés par les figures 10 et 11. De plus, à titre informatif, l'analyse positionnelle de B dans l'espace (postures, positions, nombre de déplacements) est présentée en annexe 4.

Figure 10 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de B moyen sur la période n°1 : « TOTAL » puis les budgets-temps de B sur chaque jour de la période n°1.

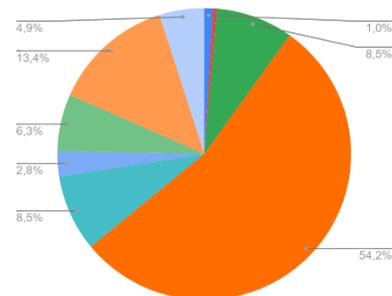
Les données sont présentées en pourcentage de temps passé pour chaque catégorie de comportements sur les heures d'éclairage.

- Mange
- Boit
- Essaye de boire
- Reste devant le biberon
- Inactivité
- Activité
- Comportements physiologiques
- Interactions avec les humains
- Autres comportements
- Stéréotypies
- Activité indéterminée

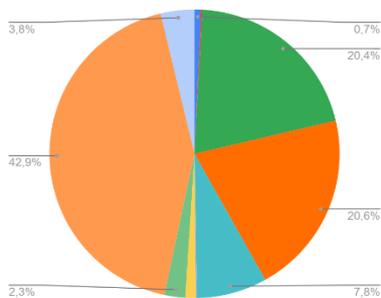
TOTAL



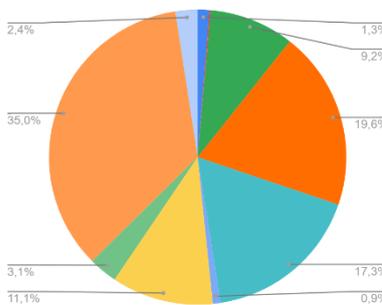
Lundi 24/07/2023



Mardi 25/07/2023



Mercredi 26/07/2023



Jeudi 27/07/2023

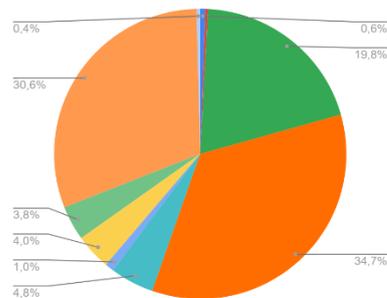
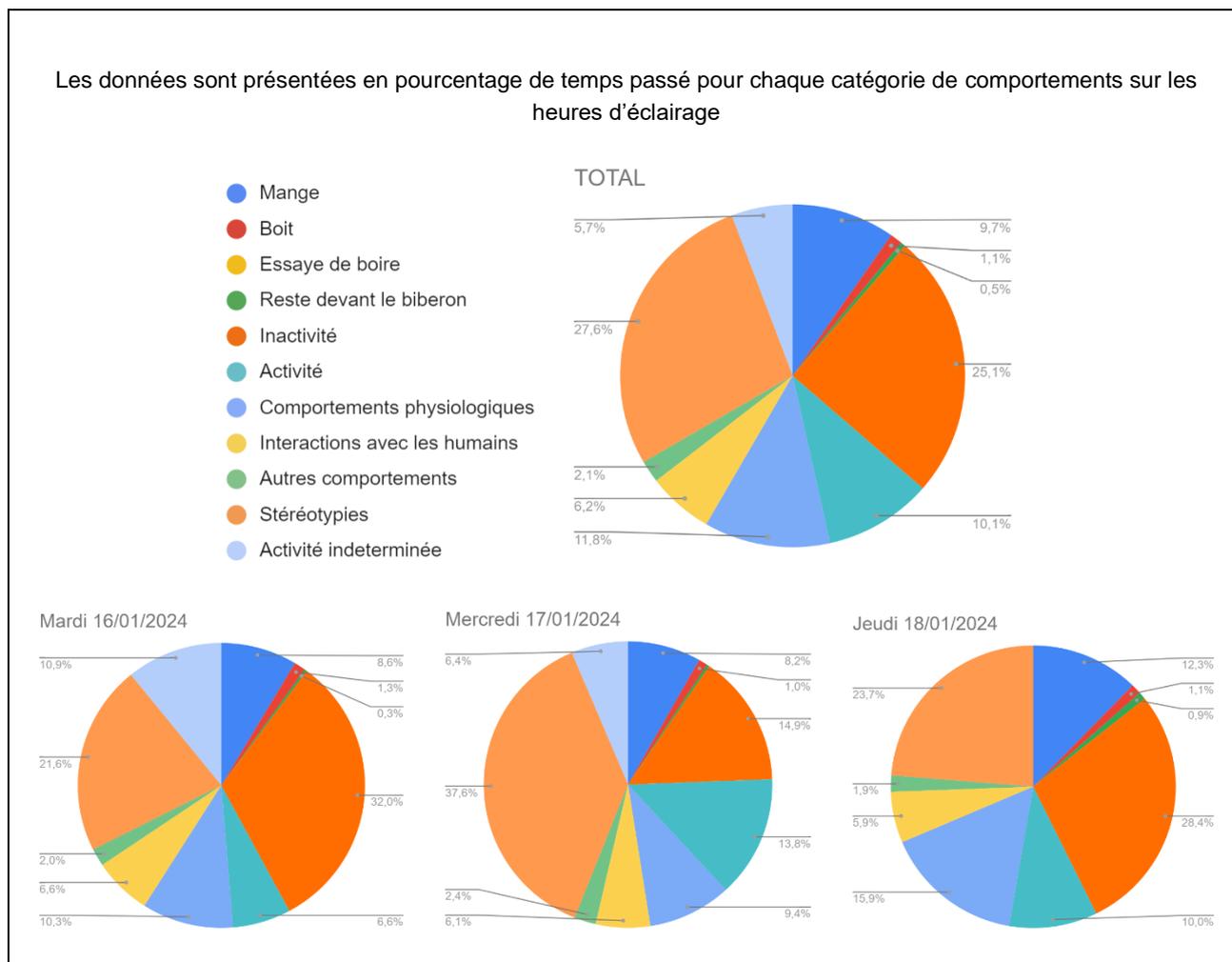


Figure 11 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de B moyen sur la période n°2 : « TOTAL » puis les budgets-temps de B sur chaque jour de la période n°2.



Pour l'individu B, la catégorie « comportements physiologiques » se compose des comportements de toilettage et la catégorie « stéréotypies » se compose de « Tourne en rond / fait des allers-retours de gauche à droite de façon répétitive » (29,9% de son budget-temps moyen en période n°1 et 26% en période n°2) ou de « touche son poste de façon répétitive » (1,8% en période n°1 et 1,5% en période n°2). La catégorie « autres comportements » se compose de « se gratte le corps » (1,5% en période n°1 et 1,2% en période n°2) ou de « se gratte la tête/le poste » (2,1% en période n°1 et 0,9% en période n°2). Les moments où B est noté comme « caché » dans l'éthogramme sont dus à des problèmes d'enregistrements vidéo qui ne pouvaient pas être visionnés en raison de soucis informatiques.

c. Individu C

Le comportement de C a été analysé sur une seule période de quatre jours en août 2023.

- *Rapport sur la période analysée*

Contexte

Au moment de l'analyse, C était arrivé il y a peu de temps au Centre de recherche. Il était donc en phase de training dans sa cage permettant son habitude à la chaise de contention, qui lui permettrait ensuite de se rendre en box de manipulation pour ses futures sessions de travail. C'est pour cette raison que C était en régime "semi-free" pendant les observations. En effet, son intérêt pour l'eau motivait C à venir dans la chaise au moment du training en utilisant une récompense liquide. Cette texture liquidienne demande au singe de consommer sur place et donc d'oser rester dans la chaise pour s'y habituer progressivement. C n'avait ni implant de fixation ni collier de contention. Au moment des enregistrements, C était hébergé seul dans deux cages d'enrichissement et une cage technique accolées, faisant chacune 1,85 mètres de hauteur avec deux étages et une surface au sol totale de 3 mètres carrés environ, soit un volume total de 5,6 mètres cubes environ, conforme aux réglementations. Lors de cette analyse, la caméra était bien placée, bien que quelques endroits de la cage ne fussent pas bien visibles. Les journées du mercredi, jeudi, vendredi et samedi ont été entièrement visionnées et analysées.

D'après les fiches de vie, voici les quantités d'eau reçues par C lors des journées analysées (rapportées au poids de C datant du 30/06/2023) :

- Le mercredi 23/08/2023 : 100 mL pendant le training + 500 mL complémentaires ; soit 55 mL/kg
- Le jeudi 24/08/2023 : 250 mL pendant le training + 400 mL complémentaires ; soit 60 mL/kg
- Le vendredi 25/08/2023 : 100 mL pendant le training + 500 mL complémentaires ; soit 55 mL/kg
- Le samedi 26/08/2023 : eau à volonté car pas de training le week-end, soit un biberon de 1000mL donné en une fois ; soit 92 mL/kg

Rapport des observations

Globalement, on remarque que l'organisation des journées de C se répétait beaucoup. Le matin, C était d'abord assez calme à son réveil. En général, il buvait le matin mais seulement au bout de plusieurs dizaines de minutes. Il restait beaucoup devant les barreaux, se toilettait, attendait, manipulait des objets d'enrichissement (dont un miroir par exemple) ou autre (nourriture) ou fourrageait le sol de sa cage (il y avait des graines lancées une fois par jour pour permettre le fourrage qui est un comportement physiologique recherché). C faisait quelques rares fois des allers-retours, souvent même en courant. C se rendormait parfois, et s'allongeait pour se reposer ou alors pour observer. On remarquait également qu'il se grattait le corps de façon assez fréquente, et passait beaucoup de temps à se toiletter.

Lorsqu'une première personne faisait son apparition dans la pièce, C multipliait systématiquement les allers-retours de façon très énergique. La présence d'humains le stimulait beaucoup. A partir de ce moment-là, il tournait beaucoup en rond et diversifiait très rapidement ses activités. Il ne restait immobile pas plus d'une minute ou deux. Il se calmait ensuite progressivement, sous réserve que personne ne rentrât dans la pièce. Autrement il était assez calme et s'endormait même parfois devant les barreaux. Cela dépendait des jours, mais souvent (preuve aussi sur les fiches de vie), le biberon de C était laissé vide suite à la nuit car il était en contrôle hydrique « semi-free » (cf. contexte). Si tel était le cas, il essayait souvent de boire, passait du temps devant son biberon, et le regardait fixement parfois.

En début d'après-midi en général, C avait un training dans sa cage pendant une vingtaine de minutes à peu près. Ce training avait pour but de le familiariser avec la chaise de contention. Pendant le training, C avait à boire en récompense (et aussi parfois de la nourriture). Après le training, ses rations d'eau et de nourriture (fruits entiers, graines lancées dans la cage, objets d'enrichissement cachant de la nourriture) lui étaient distribuées en quantité suffisante, sans véritable restriction (cf. mise en situation). Il n'allait pas boire directement après, mais au bout de quelques minutes en général, et ceci plusieurs fois de manière assez régulière dans la journée. Pendant l'après-midi, C restait plutôt calme, sans être engagé dans aucune activité ou se toilettait (en majorité), ou restait devant les barreaux, mangeait, explorait sa cage. Il somnolait parfois l'après-midi. Il se remettait souvent à tourner en rond en fin de journée, quelques minutes ou heures avant l'extinction des lumières. Il était souvent plus dynamique le soir, même lorsque les lumières étaient éteintes (a secoué les barreaux de sa cage un soir).

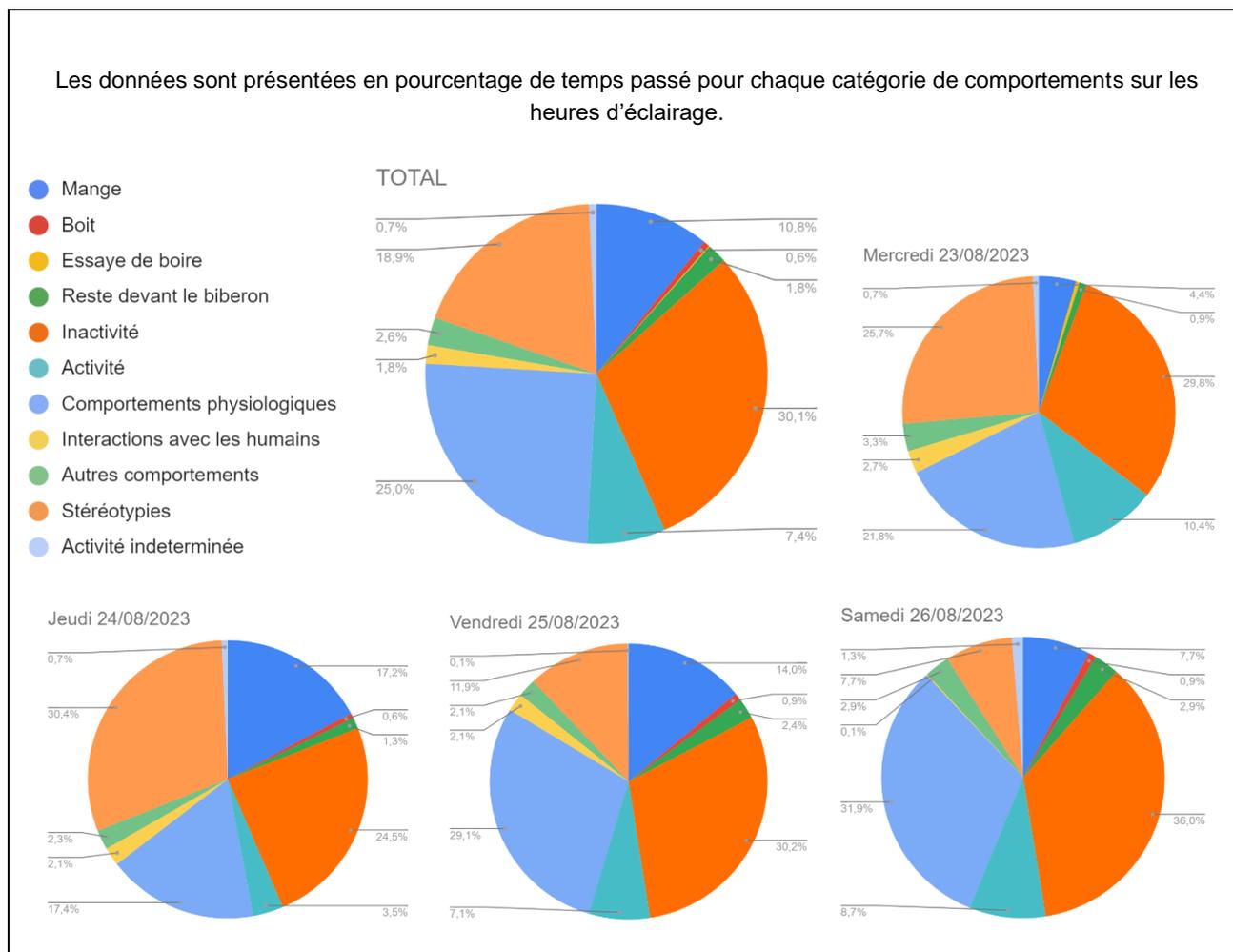
Concernant le samedi qui a été analysé, on voyait réellement une différence entre un jour de weekend et un jour de semaine. C était beaucoup plus calme, dormait et semblait s'ennuyer davantage. Il était devenu très excité et dynamique quand quelqu'un était venu le voir. C'était également le cas à la toute fin de la journée, comme un jour de semaine.

La nuit, C était en général très actif en début de soirée puis se calmait et se mettait devant les barreaux de sa cage pour dormir. Il se déplaçait quelques rares fois dans la nuit mais retournait rapidement à sa place. Il dormait souvent allongé.

- *Ethogrammes et budgets-temps de C sur la période analysée*

Les éthogrammes de C sur la période analysée ont été synthétisés et sont présentés en annexe 7. A partir de ces derniers, les budgets-temps de C sur cette période ont été établis et sont présentés par la figure 12. De plus, à titre informatif, l'analyse positionnelle de C dans l'espace (postures, positions, nombre de déplacements) est présentée en annexe 4.

Figure 12 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de C moyen : « TOTAL » puis les budgets-temps de C sur chaque jour de la période analysée.



Pour l'individu C, la catégorie « comportements physiologiques » se compose des comportements de toilette et la catégorie « stéréotypies » se compose de « Tourne en rond / fait des allers-retours de gauche à droite de façon répétitive ». La catégorie « autres comportements » se compose de « se gratte le corps ».

d. Individu D

Le comportement de D a été analysé sur une seule période de quatre jours en septembre 2023.

- *Rapport sur la période analysée*

Contexte

Au moment de l'analyse, D participait encore peu aux projets scientifiques et n'était donc sous aucun contrôle, qu'il soit hydrique ou alimentaire. Elle ne participait donc à aucun training ni session de travail pendant la période analysée. Pour rappel, les animaux sous régime free recevaient un biberon d'un litre par jour au minimum, qui était rempli si celui-ci était vide. D possédait un collier de contention. Elle était hébergée seule (car les tentatives d'appariement n'avaient pas fonctionné), dans une cage d'enrichissement et une cage technique accolées,

faisant chacune 1,85 mètres de hauteur avec deux étages et une surface au sol totale de 2 mètres carrés environ, soit un volume total de 4 mètres cubes environ, conforme aux réglementations. Lors de cette analyse, la caméra était bien placée mais les vidéos étaient assez difficiles à analyser, en raison de la faible luminosité. Il était parfois difficile de voir ce qu'elle faisait vraiment, notamment si elle mangeait. De plus, elle était souvent cachée par un panneau en plastique blanc mis devant sa cage (qui leur sert justement à se cacher). Les journées du mardi, mercredi, jeudi et samedi ont été entièrement visionnées et analysées, mais les périodes hors horaires d'éclairage n'ont pas pu être visionnées en raison d'un souci de caméra.

D'après les fiches de vie, voici les quantités d'eau reçues par D lors des journées analysées (rapportées au poids de D datant du 04/07/2023) :

- Le mardi 05/09/2023 : *a minima* un biberon d'un litre, soit environ 110 mL/kg
- Le mercredi 06/09/2023 : *a minima* un biberon d'un litre, soit environ 110 mL/kg
- Le jeudi 07/09/2023 : *a minima* un biberon d'un litre, soit environ 110 mL/kg
- Le samedi 09/09/2023 : *a minima* un biberon d'un litre, soit environ 110 mL/kg

Rapport des observations

Les journées de D se ressemblaient et le même schéma semblait plus ou moins se répéter. Le matin, D était très calme et passait la majeure partie de son temps assise sans être engagée dans aucune activité ou à regarder la pièce devant les barreaux de sa cage. Elle était souvent cachée derrière le panneau en plastique blanc devant sa cage (barrière visuelle qui leur permet de se soustraire à la vue des congénères et des humains). Elle allait boire en général quelques minutes après son réveil. Au bout d'un moment, elle se mettait souvent à explorer sa cage en fourrageant, mais jamais plus de quelques secondes, et se remettait rapidement à ne rien faire.

D passait aussi beaucoup de temps à s'inspecter les poils et à se gratter (comptabilisé comme "toiletage"), surtout au niveau des parties génitales et de l'entre-jambe où elle était d'ailleurs très rouge. Ce comportement pouvait être également apparenté à de la masturbation mais n'a dans le doute pas été comptabilisé comme tel, mais comme simple toiletage. D restait également longtemps assise, sans que l'on sût exactement ce qu'elle faisait. Elle commençait ensuite à tourner en rond dans sa cage. Ces allers-retours devenaient en général de plus en plus fréquents au cours de la matinée, notamment lorsque quelqu'un était dans la pièce (qui était d'ailleurs souvent le déclencheur de ces allers-retours). Globalement, elle ne diversifiait pas vraiment ses activités pendant la matinée, voire pas du tout. Lors d'une des journées analysées, le programme d'enrichissement comprenait l'utilisation d'une vidéo (enrichissement visuel). Cette vidéo montrait un paysage avec un lac et des canards et a été mise devant sa cage. Cette stimulation visuelle a réduit ses allers-retours et l'a intéressée.

En général, son biberon était changé en début d'après-midi et à chaque fois il n'était pas vide du tout. Elle avait donc bien à boire à volonté au cours de sa journée. Il était assez difficile de voir les moments où elle buvait avec certitude, mais elle avait l'air de boire de façon assez régulière dans la journée. L'après-midi, elle faisait globalement la même chose que le matin, elle tournait beaucoup en rond, attendait devant les barreaux ou se toiletait. Les moments où elle tournait le moins en rond sont les moments où de la nourriture lui était donnée ou lancée dans sa cage. À ces moments-là elle s'intéressait beaucoup plus à son environnement et fourrageait

beaucoup. Ensuite, elle devenait de moins en moins active et recommençait à être inactive, se toilettait beaucoup, mais tournait moins en rond. En général, elle recommençait à faire des allers-retours tout en s'arrêtant parfois pour fourrager le fond de sa cage au bout d'un certain moment, puis se calmait de nouveau.

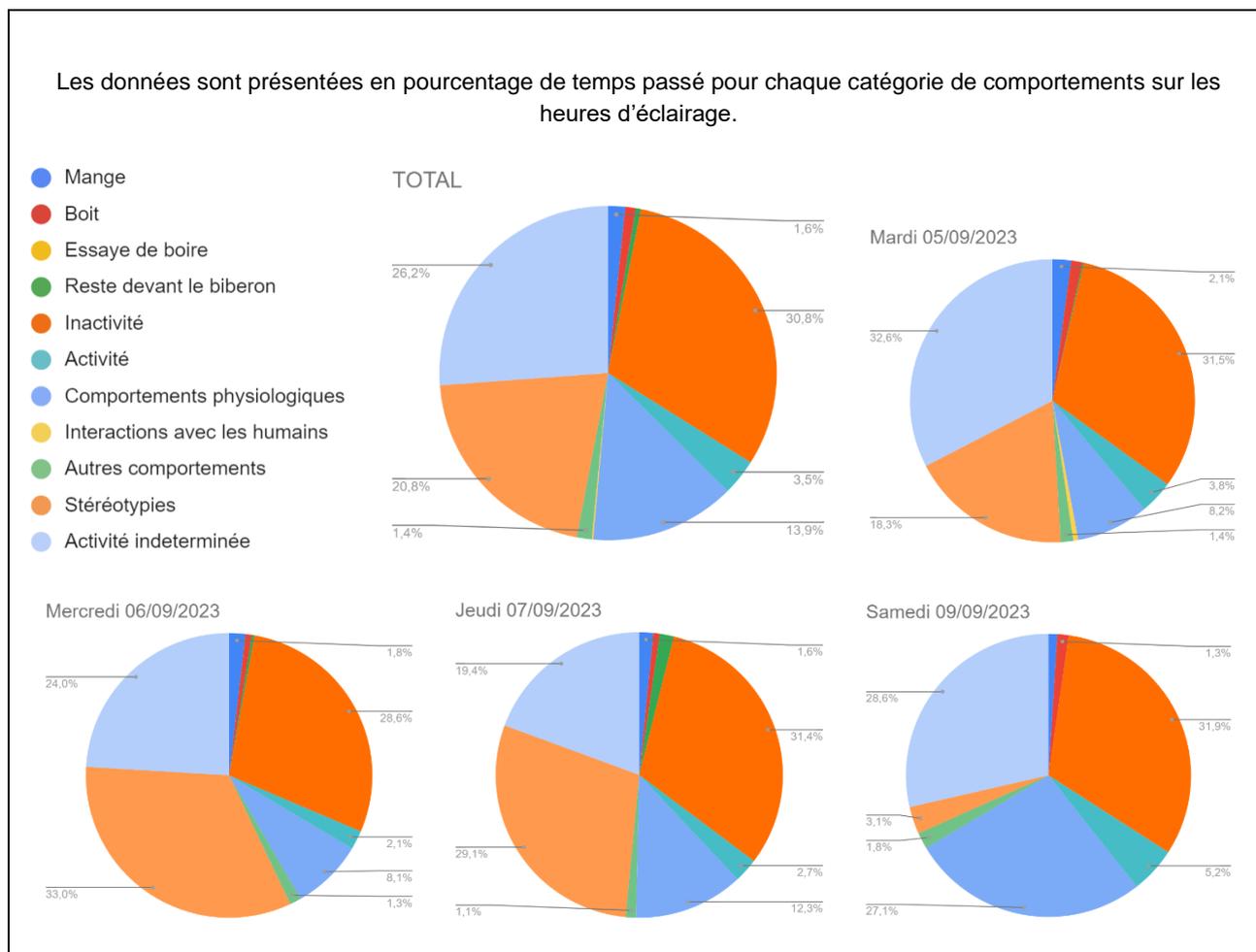
En fin de journée, D était très inactive, restait cachée derrière son panneau, se grattait et se touchait les parties génitales, les poils ou bien attendait dans sa cage sans bouger, le regard fixe et la tête souvent posée sur ses mains accrochées aux barreaux. La nuit les vidéos n'étaient pas interprétables car la caméra se floutait dès l'extinction des lumières (problème technique).

Comme tous les weekends, une seule personne venait dans la journée pour nourrir les macaques. Ils n'avaient donc qu'une interaction humaine dans la journée. Lors de la journée du samedi analysée, D tournait alors moins en rond (car moins stimulée par la présence humaine) et était encore moins active que d'habitude.

- *Ethogrammes et budgets-temps de D sur la période analysée*

Les éthogrammes de D sur la période analysée ont été synthétisés et sont présentés en annexe 8. À partir de ces derniers, les budgets-temps de D sur cette période ont été établis et sont présentés par la figure 13. De plus, à titre informatif, l'analyse positionnelle de D dans l'espace (postures, positions, nombre de déplacements) est présentée en annexe 4.

Figure 13 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de D moyen : « TOTAL » puis les budgets-temps de D sur chaque jour de la période analysée.



Pour l'individu D, la catégorie « comportements physiologiques » se compose des comportements de toilette et la catégorie « stéréotypies » se compose de « Tourne en rond / fait des allers-retours de gauche à droite de façon répétitive ». La catégorie « autres comportements » se compose de « se gratte le corps ».

e. Individu E

Le comportement de E a été analysé sur une seule période de trois jours en août et septembre 2023.

- *Rapport sur la période analysée*

Contexte

Au moment de l'analyse, E était en contrôle alimentaire. Elle ne possédait ni collier de contention ni implant de fixation. Elle était hébergée seule depuis septembre 2022, dans une cage d'enrichissement et une cage technique accolées, faisant chacune 1,85 mètres de hauteur avec deux étages et une surface au sol totale de 2 mètres carrés environ, soit un volume total de 4 mètres cubes environ, conforme aux réglementations. Lors de cette analyse, il était compliqué de voir exactement ce qu'elle faisait en raison de la position de la caméra, qui ne permettait pas de voir le fond et certains côtés de la cage. Ces moments ont été comptabilisés dans l'éthogramme

comme “cachée”. Néanmoins, il était assez facile de voir ses allers-retours et les moments où elle ne faisait rien, assise devant les barreaux de sa cage. Seuls trois jours d’enregistrements étaient exploitables et les journées du mardi, jeudi et vendredi ont été entièrement visionnées et analysées.

Etant donné que E était en contrôle alimentaire et non hydrique, elle disposait d’eau sans restriction, soit *a minima* un biberon d’un litre, rempli lorsqu’il est vide. Sur les fiches de vie, les quantités d’eau réellement bues par E lors des journées analysées ont été parfois relevées (rapportées au poids du jour de E) :

- Le mardi 29/08/2023 : a bu 1050 mL d’eau, soit environ 95 mL/kg
- Le jeudi 31/08/2023 : a bu 750 mL d’eau, soit environ 68 mL/kg
- Le samedi 01/09/2023 : la quantité d’eau bue n’a pas été relevée mais *a minima* un biberon d’un litre a été distribué, soit environ 90 mL/kg

Rapport des observations

Les journées analysées de E se ressemblaient et le même schéma semblait plus ou moins se répéter. Le matin, elle passait beaucoup de son temps à tourner en rond, faire des allers-retours dans sa cage ou bien à rester devant les barreaux sans être engagée dans aucune activité discernable, ou à se toiletter de temps en temps. Cela lui arrivait d’explorer son environnement à la recherche de nourriture en fourrageant, mais jamais très longtemps. De plus, dès que quelqu’un rentrait dans la pièce à ce moment de la journée, elle le suivait du regard, était très attentive à ses mouvements, et accentuait beaucoup ses allers-retours dans sa cage.

Le midi ou l’après-midi, E partait en session de travail où elle recevait des récompenses alimentaires en échange de tâches réalisées en box de manipulation. Elle y restait en général pour une durée d’un peu moins d’une heure. Le jour où elle n’avait pas eu de session de travail, elle avait disposé de dessins animés entre 1 et 2 heures dans sa cage. C’était après sa session de travail que sa ration alimentaire lui était distribuée en complément de ce qu’elle avait reçu en box (à la même heure environ s’il n’y avait pas eu de session). Elle recevait alors des graines (pour permettre le fourrageant) lancées par-dessus sa cage, et des objets d’enrichissement renfermant de la nourriture. À ces moments-là, E s’intéressait à son environnement, elle cherchait, explorait, manipulait et exprimait son comportement physiologique de fourrageant. La présence d’humains stimulait alors moins ses allers-retours lorsqu’ils passaient dans la pièce, et elle se contentait simplement de les regarder.

À partir d’un certain moment de la journée, E fourrageait moins et multipliait les moments d’inactivité et ses allers-retours, jusqu’à arrêter complètement ses activités de fourrageant. Elle restait alors de plus en plus longtemps assise en étant inactive, souvent devant les barreaux de sa cage. Il faut aussi noter que certains moments notés comme étant “assise ne semblant être engagée dans aucune activité”, pouvaient être en fait des moments où elle observait ses voisins de cage, mais cela était difficile à distinguer sur les vidéos. Ces interactions semblaient, si elles étaient vraies, être affiliatives.

En fin de journée, souvent quelques dizaines de minutes avant l’extinction des lumières, E se mettait dans son coin habituel (en haut à droite de la cage) puis ne bougeait plus, sauf pour quelques rares déplacements. Pendant la nuit, elle ne bougeait pas, bien qu’on distingue de temps

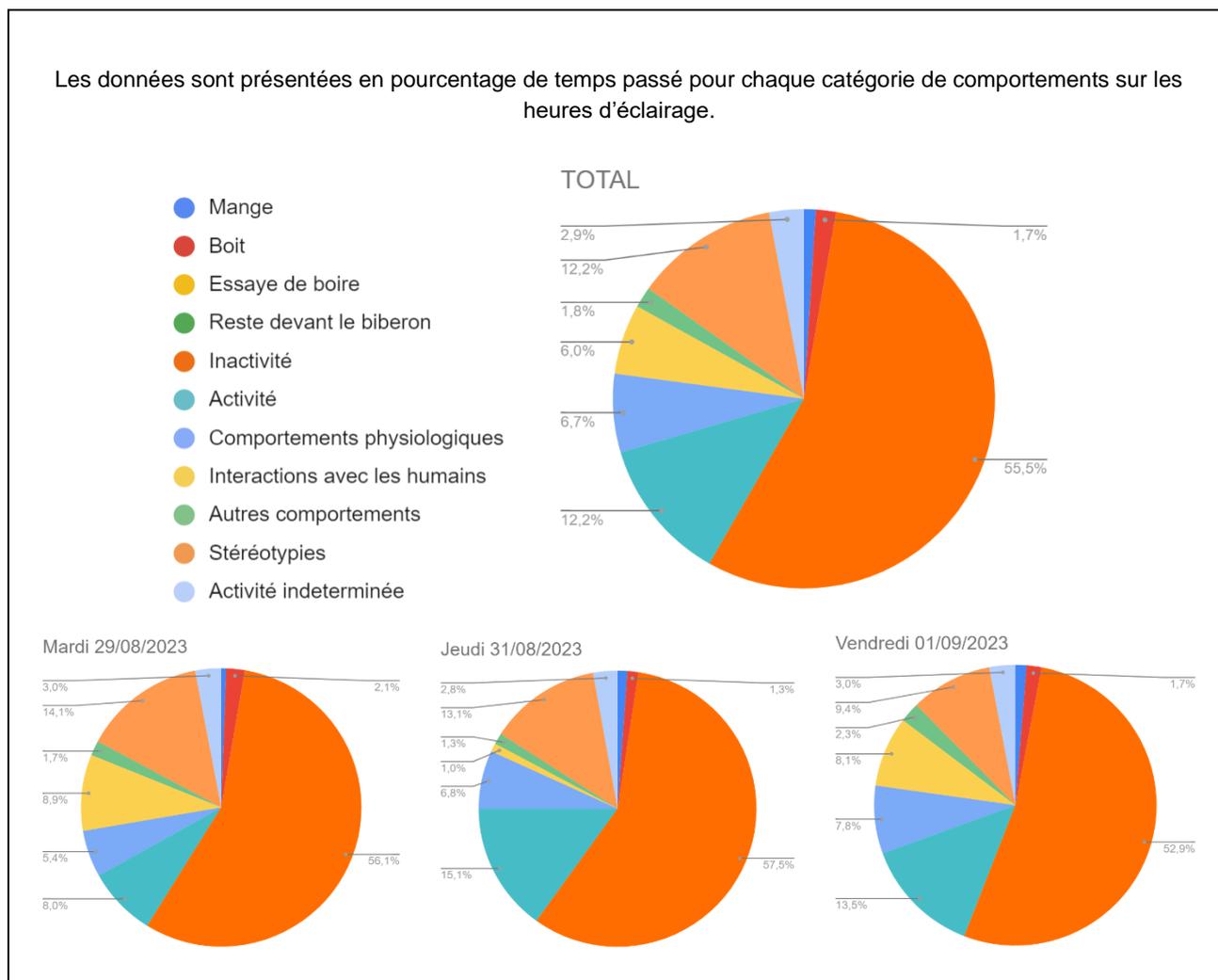
en temps ses yeux ouverts et quelques mouvements sans vraiment pouvoir les différencier (toilettes, grattage ...).

Pour ce qui était de la prise hydrique, E ne buvait pas forcément dès le réveil, et allait boire entre 2 et 2,5 fois par heure dans la journée, et ne buvait pas du tout la nuit. Les prises hydriques de E étaient très régulières, sauf à certains moments où elle buvait beaucoup plus fréquemment, comme après avoir mangé (aliments secs) ou juste avant sa ration alimentaire. Ces moments revenaient souvent en fin de journée. Une fois, il lui est arrivé de beaucoup boire lorsqu'un plateau de nourriture était dans la pièce mais qu'elle n'y avait pas accès.

- *Ethogrammes et budgets-temps de E sur la période analysée*

Les éthogrammes de E sur la période analysée ont été synthétisés et sont présentés en annexe 9. A partir de ces derniers, les budgets-temps de E sur cette période ont été établis et sont présentés par la figure 14. De plus, à titre informatif, l'analyse positionnelle de E dans l'espace (postures, positions, nombre de déplacements) est présentée en annexe 4.

Figure 14 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps de E moyen : « TOTAL » puis les budgets-temps de E sur chaque jour de la période analysée.

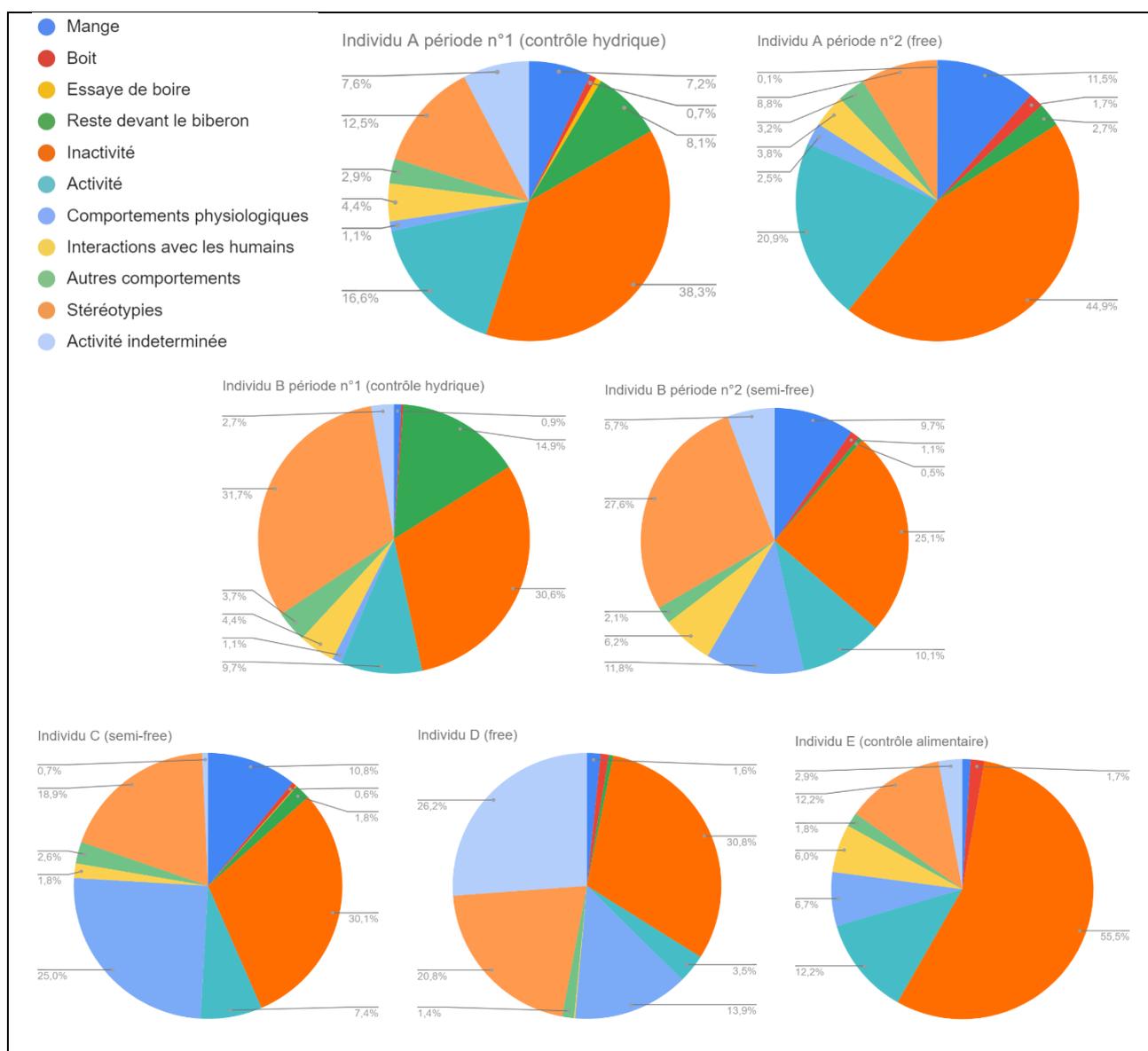


Pour l'individu E, la catégorie « comportements physiologiques » se compose des comportements de toilette et la catégorie « stéréotypies » se compose de « Tourne en rond / fait des allers-retours de gauche à droite de façon répétitive ». La catégorie « autres comportements » se compose de « se gratte le corps » (1,5% de son budget-temps moyen) et de « se gratte la tête/le poste » (0,2% de son budget-temps moyen).

f. Résumé de l'ensemble des résultats

La figure 15 regroupe l'ensemble des diagrammes circulaires représentant les budgets-temps moyens de chaque individu observé sur les périodes analysées. Cette figure permet de rendre les informations plus visuelles et facilite notamment la comparaison entre les différents diagrammes.

Figure 15 : Diagrammes circulaires représentant le budgets-temps moyens de tous les individus observés sur les périodes analysées respectivement.



4. Discussion

A. Analyse de la ration hydrique

a. D'un point de vue technique

Le fait de scanner toutes les fiches de vie des macaques présents au Centre de recherche et de relever toutes les quantités d'eau distribuée par jour en 2022 était un travail chronophage mais nécessaire à la compréhension du fonctionnement du contrôle hydrique mis en place au Centre de recherche. Cela a également permis de mesurer son ampleur et de connaître la réalité de celui-ci.

b. D'un point de vue scientifique

- *Discussion sur les quantités d'eau distribuées*

Lorsque l'on analyse les quantités d'eau distribuées aux macaques en contrôle hydrique sur l'année 2022 (tableaux présentés en annexe 2), on remarque que certaines cases sont rouges et correspondent donc à une ration d'eau inférieure à 20mL/kg/j. Or, comme énoncé en première partie de cette thèse, la recommandation du CNREEA stipule que la ration hydrique de travail ne devrait pas être inférieure à une ration minimale de 18-20 mL/kg (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021).

Cela se constate notamment sur les digrammes de la figure 3, qui visent à représenter graphiquement les quantités distribuées au premier semestre de 2022. On constate ainsi que 9 des 11 macaques qui étaient en contrôle hydrique sur cette période (soit 82%) ont été sujets à des rations inférieures aux recommandations et que moins de 50% d'entre eux ont reçu des rations supérieures à 70 mL/kg/j (figure 5). De plus, l'individu L par exemple, a passé presque 40% de ses journées sur cette période avec une ration hydrique inférieure aux recommandations (figure 3 diagramme et courbe n°7). La ration majoritairement utilisée chez les macaques en contrôle hydrique au Centre de recherche sur cette période se situait entre 20 et 30 mL/kg/j, ce qui correspond au palier juste supérieur au minimum exigé.

Il est important de noter cependant que les rations hydriques prises en compte dans cette analyse ne comprenaient pas l'eau apportée par l'alimentation. La prise hydrique totale des animaux a donc été légèrement sous-estimée, tout en soulignant que leur ration alimentaire se composait principalement d'aliments secs et d'environ un fruit ou un légume par jour. Certaines équipes de chercheurs du Centre de recherche prennent en compte cette quantité, c'était notamment le cas des macaques J, K, L et P, où les équipes faisaient en sorte que l'apport hydrique apporté par les fruits et les légumes n'excède pas 20% de la ration hydrique quotidienne permise à l'animal. Dans la majorité des cas, cet apport est cependant difficile à quantifier étant donné que les macaques ne mangent pas forcément l'entièreté du fruit ou du légume distribué. Finalement, les équipes du Centre de recherche mettent surtout l'accent sur la quantité d'eau liquide distribuée, qui reste la plus facile à quantifier et la seule ressource qui réponde spécifiquement à une sensation de soif.

De plus, il est recommandé que tous les animaux en contrôle hydrique aient accès à l'eau au moins deux fois par jour, et cela est nécessaire lors des périodes de repos (Comité national de

réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021). Cette recommandation était partiellement respectée étant donné que la semaine les macaques avaient accès à l'eau une fois au box de manipulation et une fois dans leur cage. Cependant, ces deux distributions avaient lieu dans la même heure, peut-on donc réellement considérer cela comme deux périodes quotidiennes d'accès à l'eau ? Ce n'était pas non plus le cas le week-end car une seule personne venait distribuer l'entièreté de la ration hydrique des animaux en une seule fois. De surcroît, comme évoqué lors des rapports d'observations, les macaques sous contrôle hydrique buvaient leur ration d'eau en quelques heures seulement voire en quelques minutes. Après discussion avec les équipes du Centre de recherche, c'était d'ailleurs le cas de tous les macaques sous contrôle hydrique et pas seulement de ceux observés sur les vidéos. Leur temps d'accès libre à l'eau était donc considérablement réduit, ce qui ne correspond pas à l'esprit de la recommandation, qui envisage la configuration inverse. D'après la CNREEA, il est également recommandé que de l'eau soit distribuée lors de la distribution de la ration alimentaire, ce qui n'était pas forcément le cas non plus.

Par ailleurs, comme évoqué précédemment, les rations de référence (correspondant à la consommation propre à l'individu en libre accès à la boisson) n'étaient pas définies pour chaque animal, et ne permettaient donc pas la détermination de la ration de travail conformément à la recommandation (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021), comme expliqué en première partie de cette thèse. Cependant, depuis 2024, cela est désormais mis en place au Centre de recherche pour tous les nouveaux animaux qui vont être inclus dans une procédure impliquant un contrôle hydrique.

Prenons l'exemple de l'individu B. Lors des périodes de juillet 2022 à septembre 2022, il s'avère que les quantités d'eau réellement bues par B ont été relevées et notées sur les fiches de vie pendant 48 jours (pas forcément consécutifs). Sur cette période, B était en pause de son contrôle hydrique habituel et était en régime semi-free. Il recevait 800 mL d'eau par jour (soit environ 115 mL /kg/j). La prise hydrique journalière de B variait alors entre 250 et 800 mL et était de 513 mL en moyenne, ce qui représente pour B environ 75 mL/kg/j. C'est donc sa ration de référence. Or, d'après les tableaux établis en annexe 2, B a passé 60% de son temps sur l'année 2022 à recevoir une ration hydrique inférieure à sa ration de référence. De plus, d'après les fiches de vie et les graphiques de la figure 3, la ration habituelle de travail de B lorsqu'il était en contrôle hydrique se situait le plus souvent entre 30 et 40 mL/kg/j, ce qui est environ deux fois moins que sa ration de référence. Or, selon les recommandations, si les performances de B en session de travail étaient satisfaisantes, sa ration de travail aurait dû être graduellement augmentée. Globalement, lors de l'année 2022, les recommandations n'étaient donc pas tous les jours suivies et appliquées.

- *Discussion sur la périodicité du contrôle hydrique*

Pour rappel, il est recommandé d'inclure des périodes de pause de contrôle hydrique, spécialement sur des protocoles longs. Tout comme la mise en place du contrôle hydrique, son arrêt doit lui aussi être progressif. En effet, la remise en accès libre à l'eau brutale favoriserait les comportements tels que la potomanie et d'autres affections comme une hyponatrémie ou une dilatation aigue de l'estomac (Toth et Gardiner, 2000 ; Wood et al., 1982).

Dans l'ensemble, lorsque l'on s'intéresse aux courbes et diagrammes n°1 à 12 de la figure 3, on remarque que la majorité des macaques ont bénéficié d'au moins une pause dans leur contrôle hydrique sur le premier semestre de 2022. De plus, d'après les tableaux en annexe 2 et la figure 3, la remise en contrôle hydrique et son arrêt lors des pauses étaient en grande majorité faits progressivement (sur deux à trois jours en général). Cependant, certains individus n'ont bénéficié que de très courtes pauses (deux jours pour les plus réduites) alors que d'autres ont bénéficié de pauses plus longues allant jusqu'à plusieurs semaines d'affilée. Cela dépendait finalement des procédures scientifiques dans lesquelles les animaux étaient engagés.

Aussi, certains individus comme I et P (figures 3 diagrammes et courbes n°4 et n°11) n'ont pratiquement jamais reçu de ration hydrique supérieure à 50 mL/kg/j en 6 mois. Ils ont donc probablement été pendant 6 mois d'affilée en dessous de leur ration hydrique de référence, sans véritable pause. Cette hypothèse se base sur la ration de référence calculée pour B et sur les rations de référence retrouvées dans les études citées en première partie, qui étaient souvent supérieures à 50mL/kg/j.

On remarque de plus que pour chaque individu, la ration hydrique distribuée était augmentée les week-ends. Cette augmentation variait entre 5 et 20 mL/kg/j selon les individus. Cela ne peut pas être considéré comme de véritables pauses car les macaques étaient toujours sous contrôle hydrique, mais celui-ci était néanmoins assoupli.

La réalisation de ce travail d'analyse des rations hydriques a fait mûrir plusieurs réflexions. Ainsi, il serait crucial de réaliser ce travail tous les jours à l'aide d'un tableur capable de construire des courbes et diagrammes à l'image de ceux présentés dans cette étude, et de les mettre à jour dès qu'une nouvelle donnée serait ajoutée. Cet outil permettrait d'avoir un suivi des rations proposées aux animaux au cours de leur contrôle hydrique et permettrait une meilleure gestion des périodes de pause. De plus, cela constituerait un bon moyen d'évaluation des protocoles de contrôle hydriques pour les équipes s'occupant des macaques, les SBEA, les vétérinaires, les utilisateurs et les inspecteurs de la DDPP amenés à évaluer des animaux sous contrôle hydrique.

- *Les changements effectués depuis 2022 et les perspectives d'évolution*

Il faut savoir que ces résultats ont été obtenus sur l'année 2022. Depuis, des changements ont été opérés et des perspectives d'évolution sont considérées, conformément à la recommandation du CNREEA.

Aujourd'hui en cette fin de premier semestre de 2024, plus aucun macaque n'a de ration hydrique inférieure à la ration minimale recommandée de 20 mL/kg/j, d'après les équipes du Centre de recherche. Ils veillent d'ailleurs à ce que cette quantité minimale garantie soit bien uniquement la ration hydrique composée d'eau liquide, sans prendre en compte celle apportée par le fruit ou le légume distribué. Malgré cette nouvelle limite fixée, les macaques en contrôle hydrique sont apparemment toujours assez performants en session de travail. Lorsqu'ils le sont moins, les équipes essaient de travailler de plus en plus avec des récompenses liquides qui plaisent à l'animal, comme le jus de pomme ou la grenadine, au lieu de diminuer sa ration d'eau. L'utilisation de protocoles faisant appel à des récompenses selon les goûts des animaux sont

d'ailleurs amenés à être de plus en plus utilisés. Nous reparlerons de cette perspective d'évolution dans la partie concernant l'analyse éthologique.

De plus, la détermination d'une ration de référence est prévue pour tous les futurs macaques qui seraient sujets à un contrôle hydrique. Une ration de travail sera alors définie selon la méthode recommandée par le CNREEA présentée en première partie. Une fiche résumant les méthodes de mise en place, d'arrêt et de réévaluation du contrôle hydrique selon les recommandations du CNREEA a d'ailleurs été conçue par les équipes du Centre de recherche et est présentée en annexe 14. Cette fiche est affichée dans la zone dédiée aux primates et a pour objectif de servir de ligne directrice pour tous les futurs protocoles de contrôle hydrique.

Les fiches de vie ont également été modifiées récemment. Le modèle de ces nouvelles fiches de vie est présenté en annexe 11 (l'ancien modèle est fourni en annexe 10). Ces nouvelles fiches de vie permettent de fournir des informations complémentaires concernant la gestion du contrôle hydrique. Désormais, les deux rations hydriques distribuées (celle lors de la session de travail et la ration complémentaire distribuée en cage) doivent être notifiées. De plus, l'heure de la session de travail doit être notée afin de savoir à quelle heure chaque individu a eu ses rations hydriques. Cela permettra notamment d'éviter qu'un individu n'ait pas d'accès à l'eau pendant plus de 24 heures. En effet, cela pouvait être le cas des macaques qui buvaient leur ration en quelques minutes et qui avaient de nouveau de l'eau lors de leur session de travail du lendemain, parfois plus de 24 heures plus tard. Enfin, une appréciation des performances de l'animal lors de sa session de travail doit être notifiée en entourant un des cinq émoticônes possibles, allant du vert foncé (très bonne performance) au rouge (mauvaise performance). Ce suivi des performances a pour objectif d'adapter le contrôle hydrique conformément à la recommandation du CNREEA.

Tous ces changements et perspectives d'avenir sont très encourageants et ne se contentent pas seulement de répondre au mieux à la recommandation du CNREEA, mais prennent également en considération les alternatives proposées en termes de contrôle hydrique.

B. Analyse des paramètres sanguins

a. D'un point de vue technique

La méthode de collecte des résultats sanguins était une méthode fiable et répétable. En effet, les prises de sang étaient réalisées sur chaque animal lors d'une anesthésie suivant un même protocole et sur le même site anatomique pour chaque individu. De plus, tous les résultats analysés dans cette étude ont toujours été obtenus grâce au même laboratoire d'analyse. Ces éléments maximisent la puissance statistique de notre étude en minimisant certains biais.

Un paramètre était cependant assez variable d'un animal à l'autre, celui de l'heure de la prise de sang au cours de la journée, bien que les contrôles sanitaires aient presque tous lieu dans la matinée. Les valeurs des paramètres sanguins analysés dans cette étude ne devraient pas se voir significativement influencées par l'heure du prélèvement sanguin. Cependant, l'aldostérone peut montrer des concentrations variables selon l'heure de la journée. En effet, il a été démontré chez les humains que les concentrations des hormones impliquées dans le système rénine-

angiotensine-aldostérone, montraient un pic juste avant le lever, afin que la pression artérielle soit plus haute dès le début de l'activité. Cependant, ces variations liées au rythme circadien ne sont pas majeures chez l'humain et l'animal et dépendent surtout de l'équilibre hydrique de l'organisme comme vu en première partie (déshydratation, exercice physique, restriction hydrique, ...) (Bonny et Firsov, 2012).

La réalisation de courbes de régression linéaire n'ont d'ailleurs pas permis de montrer une association entre la concentration d'aldostérone et l'heure du prélèvement sanguin pour les macaques de notre échantillon. Il serait tout de même intéressant de réaliser ces mêmes dosages d'aldostérone à la même heure pour chaque individu, mais cela n'était pas réalisable techniquement au Centre de recherche.

b. D'un point de vue statistique

L'objectif de nos tests statistiques était de déterminer s'il existait une différence significative entre les moyennes des macaques rhésus et cynomolgus sous contrôle hydrique et des macaques rhésus et cynomolgus en régime free ou semi-free pour les paramètres sanguins étudiés. Pour cela, deux groupes ont été constitués : les macaques sous contrôle hydrique strict et les autres. Cependant, l'aspect temporel du contrôle hydrique n'a pas été pris en compte, ni l'âge des animaux. Certains macaques étaient sous contrôle hydrique depuis plusieurs mois, d'autres depuis plusieurs années. De plus, leurs âges variaient entre 2 et 19 ans. Cela a peut-être pu influencer les résultats, mais il s'est avéré que les valeurs des paramètres sanguins des macaques sous contrôle hydrique depuis plusieurs mois ne semblaient pas cliniquement différentes des valeurs des paramètres sanguins de ceux sous contrôle hydrique depuis plusieurs années. La même observation a été faite concernant l'âge, entre les individus les plus jeunes et les individus les plus vieux. Le fait de ne pas avoir pris ces paramètres en considération n'a donc probablement pas eu beaucoup d'impact.

Notre étude préliminaire, destinée à déterminer s'il existait une différence significative entre les moyennes des mâles et des femelles rhésus de notre échantillon pour les paramètres sanguins étudiés, nous a permis de considérer que ces deux genres constituaient des groupes comparables pour ces paramètres. Nous avons donc décidé de les inclure ensemble (mâles et femelles) pour la comparaison des moyennes des macaques rhésus sous contrôle hydrique et des macaques rhésus en régime free ou semi-free pour les paramètres sanguins étudiés. Ainsi, cela nous a permis d'augmenter la taille de notre échantillon et la puissance statistique de notre test, permettant alors de maximiser nos chances de trouver une différence significative entre les moyennes des paramètres sanguins si une différence réelle existait. D'ailleurs, l'étude de Lee et al. réalisée en 2012 visant à établir des valeurs de référence pour les paramètres sanguins des macaques rhésus engagés en recherche, a également montré qu'en ce qui concernait la biochimie sérique, il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes (Lee *et al.*, 2012).

Tous les tests de Student pour séries non appariées réalisés dans cette thèse suivaient les conditions de validité (indépendance des individus de l'échantillon, variances dans les deux groupes de l'échantillon pas trop différentes et distributions des variables quantitatives considérées comme normales). Cependant, pour quelques paramètres sanguins, les variances calculées

étaient légèrement trop différentes pour les deux groupes (CH et non CH). Dans ces cas-là, il était possible de le notifier sur le site BiostaTGV qui le prenait alors en compte.

De plus, bien que les tailles de nos échantillons pour les macaques rhésus comme pour les macaques cynomolgus aient été la plupart du temps optimales avec une puissance statistique fixée à 80%, un échantillon plus grand aurait maximisé nos chances de trouver des différences significatives pour la comparaison de paramètres sanguins dont les moyennes étaient proches. En effet, il n'est pas exclu que des différences réelles pour certains paramètres existent, mais n'aient pas pu être mises en évidence par manque de puissance statistique (Desquilbet, 2023 ; Sealed Envelope Ltd., 2012).

c. D'un point de vue scientifique

- *Concernant les macaques rhésus*

Les tests statistiques réalisés sur notre échantillon de macaques rhésus n'ont pas permis de montrer qu'il existait une différence significative entre les moyennes de ceux sous contrôle hydrique et de ceux en régime free ou semi-free, pour les paramètres sanguins étudiés (hématocrite, urée, créatinine, protéines totales, aldostérone, sodium, potassium et rapport sodium/potassium).

Cependant, ces résultats ne permettent en aucun cas de dire que ces paramètres sanguins ne sont pas impactés par un contrôle hydrique dans la population globale de macaques rhésus engagés en recherche. En effet, il existe un risque d'erreur potentiellement important suite à l'acceptation de l'hypothèse nulle d'un test de Student. Aussi, la prise hydrique des macaques était augmentée la veille, ce qui a très probablement minimisé l'impact sur les paramètres sanguins étudiés au moment du prélèvement sanguin.

De plus, bien que les tests statistiques n'aient montré aucune différence significative entre les deux groupes (CH et non CH), nous avons pu constater des différences cliniques pour certains paramètres. C'est notamment le cas des moyennes des protéines totales (65,7 g/L pour le groupe CH vs 63,5 g/L pour le groupe non CH), dont la différence pourrait être expliquée par une déshydratation plus importante chez le groupe sous contrôle hydrique. Cependant, cette différence est peut-être fortuite. Un nouveau test statistique testant ce paramètre pourrait être pertinent, en utilisant une taille d'échantillon plus importante.

- *Concernant les macaques cynomolgus*

Concernant les macaques cynomolgus, les tests statistiques réalisés sur notre échantillon n'ont pas permis de montrer qu'il existait une différence significative entre les moyennes des macaques sous contrôle hydrique et des macaques en régime free ou semi-free de notre échantillon pour l'hématocrite, le taux de protéines totales, l'urée, le sodium, et l'aldostérone. Toutefois, comme pour les macaques rhésus, ces résultats ne permettent en aucun cas de dire que ces paramètres sanguins ne sont pas impactés par un contrôle hydrique dans la population globale de macaques cynomolgus engagés en recherche. Aussi, la prise hydrique des macaques était augmentée la veille, ce qui a très probablement minimisé l'impact sur les paramètres sanguins étudiés au moment du prélèvement sanguin.

Cependant, nous avons pu conclure que, dans la population de macaques cynomolgus engagés en recherche, il y a des chances pour que la concentration en créatinine et le rapport sodium/potassium soient réellement augmentés et que la concentration en potassium soit réellement diminuée chez les individus en contrôle hydrique par rapport aux individus non soumis à un contrôle hydrique.

Bien que ces résultats n'aient pas encore été mis en évidence par aucune étude sur les macaques cynomolgus sous contrôle hydrique, ils semblent physiologiquement cohérents avec la présence d'une restriction hydrique. En effet, nous avons vu en première partie que la concentration sanguine en créatinine augmentait lorsque le taux d'hydratation diminuait (Francesconi *et al.*, 1987).

Ensuite, l'augmentation significative du rapport sodium/potassium dans le groupe sous contrôle hydrique peut s'expliquer par la diminution significative du taux de potassium. Les concentrations sanguines en potassium des quatre macaques cynomolgus sous contrôle hydrique (3,9 mEq/L ; 2,8 mEq/L ; 3 mEq/L et 3,1 mEq/L) étaient significativement inférieures à celles des macaques de l'autre groupe (4,6 mEq/L ; 4,8 mEq/L et 4,9 mEq/L). Elles étaient également inférieures aux moyennes de référence de ce paramètre pour cette espèce, fixées à $5,29 \pm 0,69$ mEq/L chez les femelles et à $5,21 \pm 0,81$ mEq/L chez les mâles, par une étude de Park *et al.* en 2016 (Park *et al.*, 2016).

Les causes les plus fréquentes d'hypokaliémie sont un défaut d'apport potassique (anorexie, ration adaptée), des pertes digestives, un excès d'excrétion rénale (diurèse augmentée, maladie rénale chronique, diabète acido-cétosique), un hyperaldostéronisme, une hyperthyroïdie, un déficit en magnésium ou liées à des erreurs pré-analytiques (hémolyse, animal non à jeun, délais d'analyse trop longs, prise de sang trop longue). Dans notre contexte, les hypokaliémies observées pourraient être expliquées par une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone secondairement à une restriction hydrique. Or, d'après la littérature, dans les cas d'hyperaldostéronisme secondaire, une hypokaliémie sans hypernatrémie est alors observée, ce qui était bien le cas pour les macaques de notre échantillon. Cette hypothèse semble représenter une direction de recherche intéressante qui mériterait une investigation approfondie et une confrontation à d'autres résultats. En effet, il a été montré chez l'humain qu'une carence chronique en potassium peut altérer le fonctionnement de plusieurs organes, en particulier le système cardiovasculaire, le système neurologique, les muscles et les reins. De surcroît, la sévérité de l'hypokaliémie n'est pas corrélée à la gravité de ses conséquences, qui dépendent de plusieurs facteurs comme l'âge et la présence de comorbidités (Weiner et Wingo, 1997).

De plus, de même que pour les macaques rhésus, bien que les tests statistiques n'aient montré aucune différence significative entre les deux groupes de macaques cynomolgus (CH et non CH) sur certains paramètres, nous avons pu constater quelques différences cliniques notables. C'est notamment le cas du taux d'hématocrite (45,5 % pour le groupe CH vs 42,3 % pour le groupe non CH) et de la concentration en protéines totales (67,5 g/L pour le groupe CH vs 63,7 g/L pour le groupe non CH). Ces différences pourraient être expliquées par un taux de déshydratation plus important chez le groupe sous contrôle hydrique (Prescott *et al.*, 2010 ; Yamada *et al.*, 2010). Mais encore une fois, ces différences observées sont peut-être fortuites. De

nouveaux tests statistiques testant ces paramètres pourraient être pertinents, en utilisant une taille d'échantillon plus importante.

- *Point sur les dosages d'aldostérone et perspectives d'études*

Pour ce qui est de l'aldostérone, les valeurs de son dosage variaient énormément d'un individu à l'autre, sans être associées statistiquement ou cliniquement au type de régime hydrique des macaques. Or, nous avons vu que les hypokaliémies observées chez certains macaques de notre échantillon pourraient être expliquées par une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, secondairement à une déshydratation. En effet, cela semble probable puisque, pour rappel, il a été montré chez l'humain qu'une déshydratation secondaire à une restriction hydrique pouvait être à l'origine d'une augmentation marquée des taux circulants d'aldostérone (Convertino *et al.*, 1980 ; Finberg et Berlyne, 1977 ; Francesconi *et al.*, 1983 ; Geelen *et al.*, 1984 ; Geysant *et al.*, 1981). La réalisation de dosages d'aldostérone semblait donc pertinente mais s'est révélée non contributive au renforcement de nos hypothèses.

Peut-être aurait-il été plus intéressant de doser cette hormone *a minima* à la même heure pour chaque individu et dans l'idéal faire plusieurs dosages par individu sur une plage horaire identique pour tous les animaux. Cela permettrait d'établir des courbes de concentrations pour chaque macaque, puis les comparer, en analysant les variations et les pics de concentration atteints. Cependant, cette méthode nécessiterait des moyens techniques (notamment en termes d'anesthésie) et humains beaucoup plus importants.

Une autre hormone, l'ADH, aurait été également intéressante à doser, comme discuté en première partie. L'ADH permet de restaurer la volémie par la rétention et la réabsorption d'eau au niveau des reins lors de déshydratation, sous l'action de l'angiotensine II ou d'une augmentation de l'osmolarité sanguine. Au même titre que l'aldostérone, il avait été montré chez l'humain qu'une déshydratation secondaire à une restriction hydrique provoquait généralement une augmentation de l'ADH (Armstrong, 2005 ; Convertino *et al.*, 1980 ; Finberg et Berlyne, 1977 ; Francesconi *et al.*, 1983 ; Geelen *et al.*, 1984 ; Geysant *et al.*, 1981). Néanmoins, le dosage d'ADH est fastidieux, car c'est une molécule instable possédant une demi-vie courte, ce qui a rendu son dosage non réalisable dans cette étude.

Des études récentes ont cependant montré l'intérêt d'un peptide plus stable, la copeptine, faisant partie de la pré-pro-hormone constituée de l'ADH, de la neurophysine II et de la copeptine. Elle s'est ainsi révélée être un bon facteur indicateur de la concentration d'ADH chez les humains (Fenske *et al.*, 2011 ; Morgenthaler *et al.*, 2006 ; Saleem *et al.*, 2009 ; Szinnai *et al.*, 2007). Bien que les macaques possèdent la même structure de copeptine que les humains (Institut National de la Santé et de la Recherche médicale, 2024), son dosage était peu disponible et n'a pas pu être étudié dans cette étude, bien qu'il eût pu se révéler intéressant.

- *Confrontation des résultats des macaques rhésus et des macaques cynomolgus*

Enfin, on peut noter que les seules différences significatives détectées et les différences cliniques observées les plus importantes entre les groupes CH et non CH, pour les paramètres sanguins étudiés, concernaient les macaques cynomolgus. Peut-être existe-t-il une explication à cette observation.

En effet, comme expliqué en première partie (2. A. a. « Point sur le comportement physiologique des macaques en termes de prise hydrique »), les macaques rhésus, de par leur habitat naturel plus aride, sont plus familiers que les macaques cynomolgus à des périodes restreintes en apport d'eau (Bruijnesteijn *et al.*, 2020 ; The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, 2024). Il n'est donc pas impossible que leur organisme ait mis en place des mécanismes de compensation pour maintenir ces paramètres physiologiques dans les normes de l'espèce, de manière plus efficace que les macaques cynomolgus.

C'est d'ailleurs l'hypothèse que Gray *et al.* ont émise lors de leur étude en 2016 sur quatre macaques rhésus mâles engagés en recherche. En effet, aucune différence significative n'avait été identifiée entre les individus sous contrôle hydrique et les autres sur les paramètres sanguins tels que le sodium, l'hématocrite, l'urée et la créatinine. Il n'est cependant pas indiqué dans l'étude si les macaques avaient bénéficié d'une ration hydrique plus importante la veille de l'anesthésie (ce qui est le cas de notre étude), ce qui pourrait biaiser l'absence de significativité des résultats. Les auteurs en avaient finalement conclu que les macaques rhésus mâles s'adaptent physiologiquement aux périodes de restriction hydrique, en maintenant leurs paramètres sanguins dans les normes de leur espèce grâce à la concentration de leur urine (Gray *et al.*, 2016). Leur capacité à maintenir leur équilibre hydrique pourrait être, selon la littérature et d'après leurs résultats, une adaptation aux précipitations saisonnières et aux périodes d'accès restreint à l'eau dans leur environnement naturel (Lindburg, 1977).

- *Bilan sur l'impact du contrôle hydrique sur les paramètres sanguins*

Suite à cette étude sur les paramètres sanguins, il est important de noter que dans tous les cas, bien qu'un impact physiologique du contrôle hydrique puisse réellement exister, les valeurs de ces paramètres restaient, pour tous les macaques rhésus et cynomolgus de notre échantillon, proches des valeurs de référence établies pour ces deux espèces (Lee *et al.*, 2012 ; Park *et al.*, 2016). C'était d'ailleurs le cas de la grande majorité des macaques du Centre de recherche ayant participé aux contrôles sanitaires entre 2022 et 2023.

On peut donc supposer que même si le contrôle hydrique a pu avoir des conséquences physiologiques sur certains paramètres sanguins, il n'a pas montré d'impact sévère sur ces derniers pouvant se révéler préoccupant pour la santé des macaques du Centre de recherche. La seule vraie anomalie que nous avons pu relever est le taux de potassium bas pour certains individus, mais il est difficile d'évaluer ou d'estimer l'impact de ces hypokaliémies modérées sur la santé des macaques.

Cependant, il est important de considérer le fait que les macaques recevaient plus d'eau la veille des prélèvements sanguins. C'est une exigence légitime du CNREEA mais de fait, cela nuance nos interprétations. En effet, nous avons pu voir en première partie que la grande majorité des paramètres sanguins évalués admettaient des variations presque instantanées en fonction de la volémie. On ne devait donc pas s'attendre à observer des différences significatives sur la plupart de ces paramètres entre les animaux sous contrôle hydrique et les autres, ce qui a pourtant été le cas chez les macaques cynomolgus de notre échantillon. Cela révèle donc une vraie rupture

d'homéostasie chez ces derniers, qui n'a pas pu être corrigée rapidement malgré l'augmentation de la ration hydrique avant les prélèvements sanguins. C'est pourquoi nos résultats ne permettent pas de conclure sur le statut physiologique réel de ces deux espèces les jours où ils sont sous contrôle hydrique strict.

- *Point sur les recommandations du CNREEA*

Conformément aux recommandations émises par le CNREEA en 2021, des analyses hématobiochimiques du sang sont réalisées tous les six mois chez tous les macaques du Centre de recherche, permettant le suivi des animaux, notamment de ceux sous contrôle hydrique.

De plus, les recommandations stipulent qu'en cas d'anesthésie générale, les animaux en contrôle hydrique doivent avoir un accès libre à l'eau au moins 24 à 48 heures avant, selon le type de procédure. Après l'anesthésie, un accès libre à l'eau doit être garanti à l'animal pendant au moins 24 heures et le contrôle hydrique peut reprendre après accord du vétérinaire référant. Au Centre de recherche, cet arrêt du contrôle hydrique avant et après l'anesthésie n'est pas mis en place. Les quantités d'eau distribuées aux macaques en contrôle hydrique sont simplement doublées la veille et le jour de l'anesthésie, mais cela revient probablement pour la majorité des macaques à des conditions de libre accès à l'eau (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021). D'après les équipes du Centre de recherche, il est en pratique assez difficile de rompre complètement le contrôle sans être progressif, tel qu'il est recommandé, pour ce genre d'anesthésie assez courte.

C. Analyse de la densité urinaire

a. D'un point de vue technique

La densité urinaire a été mesurée à l'aide d'un réfractomètre. C'est une méthode de choix car elle est très précise, accessible, et simple d'utilisation en pratique quotidienne (Armstrong, 2005). La seule limite à l'utilisation d'un réfractomètre que nous avons rencontrée, est que la valeur maximale de densité urinaire mesurable était de 1,050. Selon les études réalisées dans cette thèse, les valeurs de densités urinaires supérieures à 1,050 ont été soit retirées de l'échantillon, soit attribuées à la valeur de 1,051.

Or, les valeurs de densités urinaires supérieures à 1,050 concernaient exclusivement des macaques sous contrôle hydrique au moment de la collecte des urines. Ainsi, si le réfractomètre avait pu déterminer les véritables valeurs des densités urinaires supérieures à la valeur maximale mesurée, nos résultats auraient été d'autant plus significatifs, et les moyennes des densités urinaires des macaques sous contrôle hydrique auraient été d'autant plus élevées. En effet, les moyennes des densités urinaires des macaques rhesus et cynomolgus sous contrôle hydrique présentées dans les résultats de l'étude n°1 étaient légèrement sous-estimées.

b. D'un point de vue statistique

- *Discussion sur la non-indépendance des individus de notre échantillon*

Les tests statistiques réalisés lors de nos études sur les densités urinaires, d'après les conditions de validité requises pour ces tests, nécessitaient que les individus de l'échantillon soient considérés comme indépendants. Cela aurait impliqué de n'inclure qu'une seule valeur de densité urinaire pour chaque individu, de la même façon que pour l'étude sur les paramètres sanguins. Cependant, nous avons pu collecter une densité urinaire tous les mois pour tous les individus du Centre de recherche de janvier 2022 à février 2024, ce qui constituait une grande richesse en termes de données. Nous avons donc fait le choix d'inclure toutes les mesures dans nos analyses, bien que certaines aient pu donc appartenir à un même individu. Cette approche permet ainsi d'exploiter le très grand nombre de données dont nous disposons, et ainsi d'augmenter la puissance statistique de nos tests. Les autres conditions de validité des tests étaient par ailleurs respectées.

Bien que cela puisse représenter un risque en termes de biais statistiques, cette décision a été prise en toute conscience, et il est important de préciser qu'elle n'était pas scientifiquement infondée. En effet, la densité urinaire dépend de nombreux facteurs, mais elle est avant tout le reflet de l'état d'hydratation de l'individu, plutôt que de l'individu lui-même. Évidemment, certains facteurs intrinsèques à l'individu influencent la valeur de sa densité urinaire, comme une dysfonction rénale, un diabète sucré, le type d'alimentation ou encore la prise de médicaments (Ahmad et al., 2024 ; Armstrong, 2005 ; Francesconi et al., 1987 ; Perrier et al., 2017). C'est pourquoi les individus connus diabétiques (aucune dysfonction rénale n'était connue parmi les individus du Centre de recherche) ou sous traitement le jour de la collecte des urines, susceptibles de voir leur densité urinaire modifiée par ces facteurs, ont été exclus de l'échantillon. De plus, les macaques du Centre de recherche recevaient le même type d'aliments et vivaient dans les mêmes conditions. En ce sens, nous avons considéré l'ensemble des densités urinaires recueillies comme indépendantes. Cette approche a d'ailleurs déjà été adoptée dans divers articles scientifiques (Perrier *et al.*, 2017, 2015).

- *Concernant la comparabilité des individus de l'échantillon*

Dans notre analyse, nous n'avons pas pris en compte l'aspect temporel du contrôle hydrique ni l'âge des animaux. Certains macaques étaient sous contrôle hydrique depuis quelques jours seulement au moment de la collecte des urines, tandis que d'autres l'étaient depuis plusieurs mois sans pause. De plus, l'âge des sujets variait de 2 à 19 ans. Toutefois, il est important de noter que la densité urinaire est un paramètre qui fluctue quotidiennement en fonction de l'état d'hydratation momentané. Il est donc probable que l'aspect temporel du contrôle hydrique n'ait pas eu un impact significatif sur nos résultats. Concernant l'âge, il est établi que la densité urinaire diminue avec l'âge chez l'humain, il est donc raisonnable de supposer que cela s'applique également aux macaques (Chmielewski *et al.*, 2016). Cependant, des macaques de plusieurs tranches d'âges étaient présents dans les deux groupes (CH et non CH) pour les deux espèces, donc nous avons des raisons de croire que l'effet de l'âge n'a probablement pas joué un impact tel qu'il puisse remettre en cause la significativité des résultats.

c. D'un point de vue scientifique

- *Concernant l'étude n°1 (comparaison des moyennes des densités urinaires des macaques sous contrôle hydrique et des macaques sous régime free ou semi-free)*

Nous avons pu conclure que, dans la population globale de macaques rhésus et cynomolgus engagés en recherche, il y a des chances pour que la moyenne des densités urinaires parmi les individus sous contrôle hydrique soit réellement supérieure à la moyenne des densités urinaires parmi les individus non soumis à un contrôle hydrique. Nos résultats sont en accord avec les données précédemment établies sur ce sujet, ce qui renforce leur crédibilité et leur valeur scientifique. Cette cohérence avec les travaux existants appuie l'argument selon lequel le contrôle hydrique a un impact sur la densité urinaire, ce qui est physiologiquement cohérent avec la présence d'une restriction hydrique et d'une déshydratation (Armstrong, 2005 ; Francesconi *et al.*, 1987 ; Gray, 2016). De plus, il est important de noter que les mesures de densités urinaires ont été collectées en conditions réelles de contrôle hydrique, contrairement aux mesures des paramètres sanguins où le contrôle hydrique était allégé la veille de l'anesthésie pour la collecte des échantillons de sang.

De surcroît, si on s'intéresse aux moyennes de densités urinaires calculées chez les macaques de notre échantillon pour les deux espèces, soit 1,037 pour les rhésus et 1,033 pour les cynomolgus, on constate qu'elles étaient nettement supérieures aux valeurs de référence établies chez des macaques sans restriction, qui étaient de 1,013 chez les rhésus et de 1,017 pour les femelles et 1,020 pour les mâles chez les cynomolgus (Lee *et al.*, 2012 ; Park *et al.*, 2016).

- *Concernant l'étude n°2 (estimation de l'espérance de la valeur de densité urinaire en fonction de la quantité d'eau bue)*

Cette étude nous a permis d'établir un modèle pour chaque espèce de macaques, permettant d'estimer la valeur de l'espérance de densité urinaire en fonction de la quantité d'eau bue par les macaques la veille des analyses d'urines.

Il est important de noter cependant que les quantités maximales d'eau bues par les macaques de notre échantillon pour cette étude étaient de 80 mL/kg/j pour les macaques rhésus et de 100 mL/kg/j pour les macaques cynomolgus. Ainsi, au-delà de ces valeurs, ce modèle admet des limites. Par exemple, une prise de boisson de 120 mL /kg/j chez un macaque rhésus (au-delà de celles citées ci-dessus), était associée selon notre modèle à une estimation de densité urinaire de 0,990, ce qui est physiologiquement improbable. Ces modèles de régression linéaire sont donc utilisables pour des valeurs de prise hydrique en-deçà de celles citées ci-avant.

- *Concernant l'étude n°3 (détermination d'une valeur seuil de densité urinaire capable de discriminer les individus sous contrôle hydrique)*

Cette étude a été réalisée car nous souhaitons montrer que la valeur de la densité urinaire, obtenue à l'aide d'un réfractomètre sur des urinaire fraîches (ou réfrigérées), permettait de bien discriminer les macaques étant sous contrôle hydrique de ceux ne l'étant pas. Dans ce contexte, la mesure de la densité urinaire serait une méthode d'évaluation de la présence d'un impact du contrôle hydrique sur la valeur de celle-ci.

Dans nos tests, nous avons décidé de maximiser à la fois la valeur de la sensibilité et de la spécificité. En effet, nous avons considéré que croire à tort que la valeur de la densité urinaire d'un macaque était impactée par le contrôle hydrique, avait autant de poids (clinique, sanitaire, éthique ...) que de croire à tort que celle-ci ne l'était pas.

Nos résultats ont donné comme valeur seuil de densité urinaire 1,032 pour les macaques rhésus, avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 90%, et une valeur de 1,029 pour les macaques cynomolgus, avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 85%. De plus, les indicateurs statistiques de la qualité de nos tests étaient satisfaisants. Cela signifie que, parmi les macaques du Centre de recherche sous contrôle hydrique, 80% des rhésus et 77% des cynomolgus avaient une densité urinaire supérieures à 1,032 et 1,029 respectivement. Grâce aux valeurs des aires sous les courbes ROC, on peut aussi dire que dans 89% des cas pour les rhésus et dans 86% des cas pour les cynomolgus, la valeur de densité urinaire d'un macaque sous contrôle hydrique était supérieure à celle d'un macaque en régime free ou semi-free.

D'un point de vue plus large, ces résultats veulent aussi dire que l'analyse de la densité urinaire chez les macaques rhésus et cynomolgus utilisés à des fins scientifiques est un bon moyen de discriminer les individus sous contrôle hydrique des autres et qu'ainsi, la densité urinaire reflète bien l'impact du contrôle hydrique sur les individus. Pour les macaques sous contrôle hydrique du Centre de recherche, des valeurs de densités urinaires supérieures à 1,032 pour les rhésus et 1,029 pour les cynomolgus supposeraient qu'elles sont directement liées au contrôle hydrique exercé sur l'animal, assorties de leur sensibilités et spécificités respectives. Ces valeurs seuils correspondraient, d'après nos modèles de régression linéaires établis pour les deux espèces dans l'étude n°2, à une consommation journalière d'eau de 32 mL/kg/j pour les rhésus et de 51 mL/kg/j pour les cynomolgus, mais ces seuils de consommation d'eau doivent être interprétés avec prudence puisque comme on l'a vu en première partie, les besoins hydriques quotidiens sont très individu-dépendants.

De plus, contrairement à l'analyse des paramètres sanguins nécessitant une anesthésie impliquant une augmentation de la ration hydrique la veille, l'analyse de la densité urinaire est réalisable en pratique quotidienne, en conditions réelles de contrôle hydrique. Dans ces conditions, l'analyse urinaire est le seul test qui permet d'évaluer le statut physiologique réel des animaux sous contrôle hydrique, d'où son importance en tant qu'outil de gestion du contrôle hydrique et de suivi des animaux. Conformément à nos conclusions, l'idéal serait alors de chercher à viser un contrôle hydrique n'induisant pas une densité urinaire supérieure à la valeur seuil établie dans cette étude pour chaque espèce.

- *Confrontation des résultats des macaques rhésus et des macaques cynomolgus*

Lorsque l'on compare les valeurs seuil de densités urinaires établies pour les deux espèces de macaques, il semblerait que les macaques cynomolgus aient des besoins en termes de prise hydrique supérieurs à ceux des macaques rhésus pour maintenir leur homéostasie. C'est en effet ce que nous avons également pu constater lors de l'analyse des paramètres sanguins (voir deuxième partie 4. B. c. « *confrontation des résultats des macaques rhésus et des macaques cynomolgus* »). Nous en avons conclu qu'il était possible que les macaques rhésus aient développé des mécanismes de compensation plus efficaces que les macaques cynomolgus pour

maintenir leurs paramètres physiologiques, ce qui pourrait s'expliquer par leurs adaptations respectives à leurs habitats naturels, qui offrent des accès à l'eau différents.

La concordance de nos observations lors des analyses sanguines et urinaires renforce cette hypothèse. L'impact d'une restriction hydrique semblerait en effet plus fort chez les macaques cynomolgus que chez les rhésus, alors qu'ils sont largement surreprésentés par rapport aux macaques rhésus dans la recherche scientifique en France (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2024a). Cette constatation ouvre ainsi une piste de recherche intéressante qui mérite d'être explorée en profondeur et confrontée à d'autres résultats, car à ce jour, les recommandations en matière de contrôle hydrique ne font pas de distinction entre les deux espèces, y compris celles émises par la CNREEA. Si cette différence entre les deux espèces venait à être confirmée par d'autres études, il serait pertinent de mettre en place une distinction claire entre elles. Idéalement, l'utilisation des macaques cynomolgus dans des procédures impliquant un contrôle hydrique devrait être évitée ou, à défaut, les rations hydriques devraient être strictement ajustées, avec un suivi renforcé des animaux par le biais d'analyses sanguines et urinaires régulières.

- *Les conséquences de ces résultats en termes de physiopathologie*

Finalement, nos résultats s'avéraient cohérents avec les études antérieures sur le sujet, citées en première partie. En effet, chez les macaques du Centre de recherche, la densité urinaire était significativement associée au statut hydrique des animaux, et elle pouvait être estimée en fonction de la quantité d'eau bue par chaque individu sous contrôle hydrique, grâce à un modèle de régression linéaire. Nous avons également identifié des valeurs seuils de densités urinaires capables de discriminer efficacement les individus soumis à ce contrôle. Nos résultats appuient donc ceux déjà établis, et suggèrent que de façon globale, les macaques utilisés à des fins scientifiques et soumis à un contrôle hydrique, ont des densités urinaires pouvant se maintenir à des niveaux élevés de façon chronique, lors des périodes de contrôle hydrique. Cette chronicité pourrait entraîner des conséquences en termes de santé sur les animaux, ce qui mérite une attention particulière.

Bien qu'il soit difficile d'établir un lien direct entre la consommation d'eau et la santé, les données actuelles indiquent qu'une hydratation insuffisante pourrait être associée à certains problèmes de santé à long terme. Des études récentes sur les humains montrent notamment une relation entre une faible consommation d'eau et l'apparition de certaines maladies chroniques telles que les maladies lithiasiques, les maladies rénales chroniques, les maladies cardiovasculaires et les maladies impliquant la régulation de la glycémie telles que le diabète sucré (Clark *et al.*, 2011 ; Curhan *et al.*, 2004 ; Manz et Wentz, 2005 ; Roussel *et al.*, 2011 ; Sorensen *et al.*, 2012 ; Strippoli *et al.*, 2011). Toutefois, étant donné les grandes variations individuelles des besoins en eau comme évoqué en première partie, il est nécessaire de disposer de mesures quantitatives, telles que des indices physiologiques ou des biomarqueurs plasmatiques et urinaires, pour évaluer l'adéquation de la consommation quotidienne d'eau.

Nous avons vu que les biomarqueurs plasmatiques, notamment l'osmolalité plasmatique, étaient sensibles à la déshydratation aiguë, mais que leurs variations restaient minimales malgré les variations de l'apport hydrique quotidien. Ainsi, la mesure de l'osmolalité plasmatique et des

paramètres sanguins reflète le résultat final, c'est-à-dire le bon fonctionnement du maintien de l'équilibre hydrique corporel, plutôt que le processus sous-jacent, à savoir l'antidiurèse, qui s'opère par le mécanisme de concentration de l'urine. Le débit urinaire et, en particulier, la concentration urinaire, reflètent donc l'activité antidiurétique nécessaire pour maintenir l'équilibre hydrique, en réponse aux fluctuations de l'apport et de la perte d'eau (Perrier et al., 2017, 2015). C'est d'ailleurs ce que nous avons pu constater dans ce travail de thèse, grâce aux analyses des paramètres sanguins, qui étaient pour la majorité dans les intervalles de référence, contrairement aux densités urinaires, qui étaient significativement impactées par un contrôle hydrique. Nous avons donc tout intérêt de continuer à surveiller l'impact physiologique du contrôle hydrique sur l'équilibre hydrique des macaques par le biais de l'analyse de leur densité urinaire. Chez l'humain par exemple, l'étude de Perrier et al. réalisée en 2017, a suggéré que le maintien d'une osmolalité urinaire sur 24 heures inférieure à 500 mOsm/kg, qui correspondait à une densité urinaire de 1,013, était un objectif souhaitable pour garantir un débit urinaire suffisant et ainsi réduire les risques de maladies (Perrier et al., 2017, 2015).

Il est également important de noter que plus la densité urinaire est élevée, plus il est probable que le corps cherche à compenser une perte d'eau par une sensation accrue de soif, et inversement. En effet, nous avons vu en première partie qu'une déshydratation induisait la production d'angiotensine II, stimulant notamment le centre de la soif au niveau du cerveau, mais aussi la réabsorption et la rétention d'eau par les reins par le biais de la libération de deux hormones : l'ADH et l'aldostérone, augmentant ainsi la densité urinaire (Antunes-Rodrigues et al., 2004). Il est donc légitime de penser qu'une densité urinaire élevée chez les macaques sous contrôle hydrique est probablement associée à une sensation de soif chez l'animal, remettant alors en cause le respect du principe des cinq libertés individuelles fondant les piliers du bien-être animal.

D. Analyse éthologique

a. D'un point de vue technique

La qualité des vidéos était satisfaisante et permettait de voir la majorité des activités effectuées par l'individu observé. Cependant, certains comportements qui étaient recensés dans l'éthogramme n'ont pas pu être observés comme les fonctions émonctoires, les bâillements, ou le fait de fixer le regard sur un point. Certains de ces comportements étaient parfois visibles sur quelques vidéos, mais n'ont pas été comptabilisés pour ne pas compromettre la fiabilité des comparaisons faites entre les budgets-temps de différents individus.

La caméra a également rencontré quelques soucis techniques en termes de mise en place et d'enregistrements, ce qui a été au départ chronophage. L'analyse des enregistrements vidéo était également une activité très chronophage, ce qui rend difficile l'étude comportementale d'un plus grand nombre d'individus et sur de plus longues périodes.

b. D'un point de vue scientifique

- *Discussion sur la méthode utilisée*

Tout d'abord, il pourrait sembler plus fiable et représentatif de la réalité de filmer les animaux durant plus de trois ou quatre jours. Cependant, en visionnant les enregistrements vidéo, il s'avérait que les journées d'un même individu se ressemblaient et que les budgets-temps d'une journée à l'autre étaient très semblables. La méthode utilisée semble donc satisfaisante en termes de représentativité.

De plus, un choix a été fait de comptabiliser les comportements observés en durée et non en fréquence d'apparition. Pour les comportements ponctuels anormaux cela aurait pu être une bonne alternative étant donné qu'une durée d'une minute leur était attribuée arbitrairement. Cela pourrait faire l'objet d'une autre étude. Cependant, les durées comptabilisées pour ces événements presque ponctuels sont très proches de la réalité, car ils n'ont pas été comptabilisés à chaque fois, de telle sorte que la somme de ces derniers soit réellement équivalente à une minute (ou plus).

Il aurait été également intéressant de comparer des budgets-temps avant et après la session de travail, ou de jours avec ou sans session de travail, afin de voir si le travail en box a un impact sur le comportement des macaques.

Enfin, cette analyse éthologique a mené à des résultats enrichissants et instructifs. Néanmoins, il est important de noter que certaines des observations pourraient être influencées par des biais intrinsèques à l'observateur, affectant ainsi leur objectivité totale. En effet, l'observateur (moi-même), connaissait le contexte de contrôle hydrique ou non auquel était soumis les animaux observés, et n'a pu s'en affranchir. Cette reconnaissance ne diminue en rien la valeur de ce travail, mais souligne une perspective d'amélioration en intégrant des points de vue différents et des méthodes supplémentaires qui minimiseraient ce biais. Cependant, il est également important de signaler que tous les rapports éthologiques rédigés dans cette thèse ont été relus et révisés par l'équipe s'occupant quotidiennement des macaques observés, afin de minimiser toute influence subjective non désirée.

- *Discussion préliminaire à l'interprétation des budgets-temps*

Les résultats obtenus grâce aux éthogrammes des individus analysés font l'objet de discussions et d'hypothèses d'interprétation dans les parties suivantes. Cependant, il est important de noter que le budget-temps chez les PNH est un outil difficile à interpréter. En effet, il dépend beaucoup de l'environnement de l'individu : captivité, isolement, dimensions de la cage, enrichissements disponibles ... Les budgets-temps caractéristiques des PNH en captivité sont donc difficiles à obtenir car varient d'un individu à l'autre. C'est d'ailleurs également le cas en milieu naturel car le répertoire comportemental d'une espèce de primate dépend de son milieu de vie, de ses congénères et des habitudes de son groupe social (Debuigne, 2016).

De plus, l'interprétation de comportements classés comme étant « anormaux » est complexe. En effet, ils peuvent être expliqués par un stress aigu, un stress chronique ou un mal-être mais ces entités sont difficiles à différencier et souvent confondues. Le meilleur moyen

d'interpréter ces comportements est de les replacer dans le contexte pour faire la différence. Parmi les comportements considérés comme anormaux, figurent les comportements autocentrés tels que le grattage, l'auto-toilettage, l'ébrouement (à la manière d'un chien mouillé) ou les bâillements, lorsqu'ils sont en fréquence ou durée excessives. Ces observations sont à nuancer car ces comportements peuvent être physiologiques lorsqu'ils sont effectués dans un contexte de situation normalement stressante, comme la présence d'une menace potentielle ou d'un nouveau congénère. La baisse d'activité, notamment de l'exploration environnementale, peut également être reliée à un stress aigu ou chronique. Aussi, il a été démontré que la passivité ou l'inactivité augmentaient de façon très significative lors de stress, même si cela est parfois difficile de les différencier de l'ennui. Enfin, l'expression de stéréotypies ou de comportements d'automutilation peut être reliée au stress ou à la frustration et sont des indicateurs clé révélant un mal-être (Camus et al., 2013 ; Coleman et Pierre, 2014 ; Hage et al., 2014 ; Hinde et Rowell, 1962 ; Smith et al., 2006).

- *Discussion sur les résultats obtenus*

- Résultats de l'individu A

Les analyses comportementales de A étaient évocatrices de comportements liés à la soif. En effet, elle a passé en moyenne 8,1% de son temps sur la période n°1 (lors de son contrôle hydrique) à rester assise devant son biberon contre 2,7% en période n°2 (régime free). De plus, les comportements où elle essayait de boire lorsque son biberon était vide étaient explicites en période n°1 : elle secouait son biberon, touchait la tétine pour se lécher les doigts après ou regardait dans le biberon. Ces comportements n'ont jamais été observés lors de la période n°2. On remarque également qu'elle a passé plus de temps à manger en période n°2 qu'en période n°1 (11,5% en moyenne vs 7,2%). On remarque d'ailleurs que A est moins restée devant son biberon et a plus mangé le samedi par rapport aux jours de semaine, lors de la période n°1. On pourrait relier cela au fait que les macaques en contrôle hydrique disposent de plus d'eau dans leur cage le week-end. Ces observations pourraient laisser supposer que la sensation de soif pourrait contribuer à une diminution du temps consacré par A à la prise alimentaire. Si l'on s'intéresse à son poids sur la période analysée, on remarque cependant que A n'a pas perdu de poids sur la période, et était toujours globalement très stable (entre 10,4 et 10,3kg). Toujours concernant l'alimentation, la ration hydrique n'était pas systématiquement distribuée en même temps que la ration alimentaire, contrairement à ce que recommande le CNREEA. C'était d'ailleurs le cas pour tous les individus observés, pour lesquels ces distributions étaient parfois différées.

Les stéréotypies étaient elles aussi moins présentes en période n°2 qu'en période n°1 (12,5% en moyenne vs 8,8%). Elles correspondent en majeure partie aux allers-retours effectués par A et lorsqu'elle tourne en rond dans sa cage. Les stéréotypies définies par les phases dites de « toilettage compulsif » où elle se mord les membres postérieurs ou s'arrache les poils violemment ont également été retrouvées en période n°2 mais étaient environ deux fois moins fréquentes (1,2% en moyenne vs 0,5%). Ces comportements chez les PNH peuvent être liés au stress ou à la frustration et semblaient donc moins présents en période sans contrôle hydrique. Il faut savoir aussi qu'entre les deux périodes, A a perdu son voisin de cage qui présentait lui aussi des stéréotypies. La baisse de fréquence de ces comportements pourrait aussi y être liée en plus d'une levée du contrôle hydrique. De plus, étant donné que ces comportements d'automutilation avaient tendance à apparaître systématiquement juste avec sa session de travail, les équipes

veillent désormais à passer plus de temps avec elle à ces moments-là et à préparer plus en avance sa sortie de cage, notamment la chaise de transport.

De plus, A semblait beaucoup plus calme et moins nerveuse en période n°2 qu'en période n°1 et semblait plus léthargique et inactive. Par exemple elle passait en moyenne 1,8% de son temps à dormir ou somnoler en période n°1 contre 7% en période n°2. Ces résultats peuvent sembler au premier abord étonnants car l'équipe du Centre de recherche a tendance à constater que les animaux en contrôle hydrique sont plus léthargiques que les autres.

À la suite de ces premières observations préoccupantes, le contrôle hydrique de A a été remis en question. Des investigations sanguines lors du contrôle sanitaire ont révélé la présence d'un diabète (glycémie et dosage en fructosamines augmentés), qui était considéré comme un point limite à la mise en place du contrôle hydrique. Celui-ci a donc été levé progressivement en décembre 2023 et ne pouvait plus être envisagé sur cet animal. Un traitement hypoglycémiant lui est désormais administré par voie orale. Aujourd'hui, son diabète semble s'être stabilisé et est surveillé grâce à l'analyse de densités urinaires et la mise en place d'analyses par bandelettes urinaires. Le diagnostic de cette maladie laisse supposer que A aurait dû présenter une polydipsie secondaire à la polyurie propre au diabète. Or, cela ne peut pas être le cas lors d'un contrôle hydrique. On peut donc imaginer que certains comportements anormaux probablement reliés à la soif en période n°1 pourraient être accentués par la maladie, tout comme sa léthargie augmentée en période n°2.

De plus, il s'est avéré que A réalise aujourd'hui d'aussi bonnes performances lors de ses sessions de travail que lorsqu'elle était sous contrôle hydrique. Ses récompenses en box de manipulation sont désormais à base de grenadine, boisson qu'elle apprécie. Une réévaluation par l'équipe de recherche de la ration de travail aurait dû permettre de mettre en alerte le suivi de cet animal, qui progressivement aurait dû réaliser les tâches requises sans contraintes hydriques.

□ Résultats de l'individu B

Lorsque l'on compare les rapports et les budgets-temps de B sur les deux périodes analysées, plusieurs éléments sont frappants, notamment en ce qui concerne ses comportements en lien avec la prise hydrique et alimentaire. En effet, B a passé en moyenne 14,9% de son temps sur la période n°1 (lors de son contrôle hydrique) à rester assis devant son biberon contre 0,5% en période n°2 (régime semi-free), alors que la conformation de sa cage était la même. Cette différence non négligeable s'observait d'ailleurs sur tous les jours analysés et pas seulement sur le budget-temps moyen, ce qui est un argument supplémentaire pour supposer que ce comportement peut être révélateur de soif. De plus, lors de la période n°1, B buvait directement après le changement de son biberon et le vidait très rapidement et en peu de prises. Lorsque B se mettait à tourner en rond après avoir bu tout son biberon, il le regardait à presque chacun de ses passages devant en s'y arrêtant parfois pour tenter de boire. Ce sont des éléments qui n'ont pas du tout été observés sur la période n°2, où il buvait régulièrement au cours de la journée, et de façon plus fréquente pendant les périodes où il mangeait. On remarque d'ailleurs qu'il a passé plus de temps à manger en période n°2 qu'en période n°1 (9,7% en moyenne vs 0,9%). Peut-être que la sensation de soif a contribué à une baisse de la prise alimentaire. Ces deux observations ont également été observées chez l'individu A lorsque l'on a comparé son comportement en contrôle

hydrique et hors contrôle hydrique. Ces similitudes entre les deux individus tendent à corroborer nos interprétations.

De plus, nous avons, pour rappel, calculé la ration de référence de B dans la partie « Discussion A. b. », qui était de 75 mL/kg/j. Or, les rations hydriques reçues par B en période n°1 étaient presque deux fois inférieures à sa ration de référence, contrairement à la période n°2 où elles étaient supérieures (sauf le dernier jour où sa ration était de 66 mL/kg/j). Cela pourrait expliquer ces observations comportementales.

Cependant, les stéréotypies n'étaient pas sensiblement moins présentes en période n°2 qu'en période n°1. Elles correspondent aux comportements « Tourne en rond / fait des allers-retours de gauche à droite de façon répétitive » (29,9% de son budget-temps moyen en période n°1 et 26% en période n°2) ou de « touche son poste de façon répétitive » (1,8% de son budget-temps moyen en période n°1 et 1,5% en période n°2). On peut cependant noter que les comportements d'allers-retours chez B prenaient énormément de place dans son budget-temps quelle que soit la période analysée. De plus, le parcours réalisé lorsqu'il effectuait ces allers-retours était très spécifique et toujours identique, ce qui va d'autant plus dans le sens de la stéréotypie. Les stéréotypies chez B semblent donc en grande partie expliquées par le contexte de captivité et pas forcément le type de régime. En effet, la captivité limite beaucoup les possibilités des animaux, entraînant une perte de maîtrise de leur milieu pouvant être à l'origine d'une anxiété ou d'un mal-être. Cela ne laisse ainsi pas énormément de place dans son budget-temps pour des activités physiologiques telle que le fourragement, qui représentait seulement 3,3% de son budget-temps moyen en période n°1 et 6,5% en période n°2. Cela est nettement inférieur par rapport aux autres individus analysés. D'ailleurs, si l'on s'intéresse aux analyses positionnelles de B (présentées en annexe 4), on remarque qu'il n'utilisait que très peu l'étage inférieur de sa cage, lieu de fourragement. En effet, il restait plus des trois quarts de son temps à l'étage supérieur. Cependant, l'utilisation de bacs de fourrage (faisant partie du programme d'enrichissement se composant de supports variés au fil des semaines) le stimulait énormément à fourrager, ce qui minimisait ses mouvements d'allers-retours. L'objectif de ces bacs est le fourragement pour récupérer des éléments alimentaires de petite taille mélangés à des copeaux, fibres de papier/kraft, pour augmenter le budget-temps consacré à trouver la nourriture. Cela semblait très bien fonctionner chez B.

On remarque aussi que B se toilettait beaucoup plus souvent en période n°2 sous régime semi-free (11,8% de son budget-temps moyen) qu'en période n°1 (1,1%). Cela s'observait sur toutes les journées analysées et pas seulement sur le budget-temps moyen. Le contrôle hydrique semblait être associé à une baisse d'expression du comportement physiologique de toilettage chez B. Cependant, ce comportement de toilettage pouvait parfois s'apparenter à une stéréotypie par sa fréquence et sa durée d'apparition.

Enfin, la très bonne qualité des enregistrements vidéo de B sur la période n°2 a permis de déceler avec certitude chez B des bâillements et des ébrouements fréquents (une à deux fois par heure au minimum), qui peuvent être l'expression de stress chronique, de mal-être ou d'ennui.

A la suite de ces observations, le contrôle hydrique de B a été remis en question de la même façon que A. Aujourd'hui, en 2024, le Centre de recherche a réussi à distribuer une petite

ration supplémentaire d'eau à B tôt le matin, sans altérer ses performances en session de travail. Il dispose donc désormais d'une petite ration d'eau le matin, d'une ration d'eau lors de sa session de travail, puis d'un complément à son retour en cage pour assurer la ration définie pour le travail, ce qui suit mieux les recommandations et respecte davantage sa physiologie et probablement son bien-être.

□ Résultats de l'individu C

Lorsque l'on regarde les budgets-temps de C, on remarque qu'il passait la majeure partie de son temps à être inactif et à se toiletter. Etant donné la part très importante du toilettage dans son budget-temps (catégorie « comportement physiologique »), on pourrait parler à ce stade de stéréotypie. D'ailleurs, la part de son budget-temps consacrée à l'expression de stéréotypies – qui correspondent dans son éthogramme uniquement à l'exécution d'allers-retours et au fait de tourner en rond dans sa cage – représentait en moyenne presque un quart de son budget-temps.

Globalement, C ne consacrait pas beaucoup de son temps à une activité telle que le fourragement ou la manipulation d'objets d'enrichissement. Dans la majeure partie du temps, soit il ne faisait aucune activité apparente (30,1% de son budget-temps moyen), soit il se toilettait (25%), soit il tournait en rond (18,9%), soit il mangeait (10,8%). On pourrait imaginer lorsque l'on visionne les vidéos, que C était un individu qui s'ennuyait beaucoup mais qui était très stimulé par la présence humaine. En effet, on voit que la part de « stéréotypie » était plus faible le weekend, car C tournait moins en rond lorsqu'il ne voyait personne. Dans ce cas, il restait plus souvent inactif et semblait s'ennuyer davantage. C'est en effet le samedi que sa part d'inactivité était la plus élevée, soit de 36%. Dans ce contexte-là, les allers-retours de C dans sa cage peuvent être vus d'une façon positive, comme une attente ou anticipation d'interaction avec les humains. Cependant, lorsque les humains n'étaient pas présents dans la pièce (ce qui était le cas la majeure partie du temps), ils ne peuvent plus être interprétés ainsi.

Finalement, C cumulait les comportements pouvant être liés à un stress chronique, une frustration ou un mal-être tels que l'inactivité, la passivité, l'expression de stéréotypies et la faible part d'exploration de son environnement dans son budget-temps. Cela pourrait s'expliquer par son histoire (cf. partie « Matériels et méthodes D. c. »). En effet, C est arrivé au Centre de recherche avec de nombreuses stéréotypies et une alopecie marquée, aujourd'hui apparemment nettement améliorée depuis son déménagement. On voyait cependant qu'elles étaient toujours bien présentes et occupaient la majeure partie de son temps. Cela serait intéressant de refaire les mêmes analyses aujourd'hui, pour estimer la part d'amélioration.

Autrement, C ne présentait pas beaucoup de comportements pouvant être reliés à la soif, car il est resté en moyenne 1,8% de son temps devant son biberon, ce qui ne signifie pas forcément qu'il avait soif. De plus, il n'a que très rarement essayé de boire lorsque son biberon était vide (0,1% de son budget-temps).

L'impact comportemental d'un semi-contrôle hydrique chez C n'est pas évident, et la présence majeure de comportements anormaux pourrait s'expliquer chez lui par son historique de captivité associé à de rares interactions avec les humains dans son ancien lieu d'hébergement.

□ Résultats de l'individu D

Lorsque l'on regarde les budgets-temps de D, on remarque qu'elle passait la majeure partie de son temps à être inactive et à se toiletter (seul comportement observé dans la catégorie « comportements physiologiques »). Ce comportement de toilettage était son activité prédominante et représentait 26,2% de son budget-temps moyen pour la période analysée. Étant donné cette part très importante, on pourrait parler à ce stade de stéréotypie. De plus, comme évoqué précédemment, ce comportement pouvait parfois être apparenté à de la masturbation, ce qui a été confirmé par les équipes du Centre de recherche. En effet, D présente également des tétines hypertrophiées et plus rouges. Il est cependant difficile parfois, même pour les équipes, de faire la différence entre de la masturbation excessive ou un épouillage/toilettage compulsif. Dans tous les cas, ce comportement pouvait être considéré comme une stéréotypie étant donné sa répétitivité et sa fréquence d'apparition. Cependant, l'aspect rouge de ses parties génitales n'y était pas forcément complètement lié, car l'aspect coloré de la peau peut être normal dans cette espèce où la pigmentation est liée à l'imprégnation hormonale.

Par ailleurs, D n'avait pas beaucoup d'occupations dans la journée et ne variait pas beaucoup ses activités. Elle passait beaucoup de temps à se gratter et se toiletter, à être inactive, à tourner en rond et à rester cachée derrière son panneau. D'ailleurs, les moments où elle se toilettait excessivement, notamment les parties génitales, ont probablement été sous-estimés car elle était très souvent cachée derrière son panneau, au même titre que d'autres activités, comme celle de manger par exemple, qui était peu représentée dans ses budgets-temps.

D était sensible à la présence humaine, qui la stimulait et était souvent le déclencheur de ses allers et retours. Cela peut expliquer le fait que la part de stéréotypies dans son budget-temps liées aux allers-retours le samedi était de 3,1% contre 27% en moyenne les autres jours, car elle était moins stimulée par la présence humaine. Tout comme l'individu C, les allers-retours dans ce contexte pouvaient être perçus comme une façon d'interagir avec les humains, mais seulement lorsque ces derniers étaient présents dans la pièce (ce qui n'était pas le cas la plupart du temps). Cette baisse de stimulation le week-end peut également expliquer qu'elle se soit toilettée pendant environ 27,1% de son temps le samedi contre 9,5% du temps en moyenne les autres jours. On peut donc supposer qu'une baisse de stimulation peut entraîner l'augmentation de la fréquence d'apparition de comportements anormaux.

Les journées analysées semblaient donc rythmées par les passages d'utilisateurs dans la pièce, la mise en place d'enrichissements visuels et le fourragement, mais ces temps d'activité semblaient courts au regard de la durée d'une journée. Finalement, comme C, D cumulait les comportements pouvant être liés à un stress chronique, une frustration, un ennui ou un mal-être comme l'inactivité, la passivité, l'expression de stéréotypies et la faible part d'exploration de son environnement dans son budget temps. Pour rappel, D est considérée de nature assez stressée d'après les équipes qui s'occupent d'elle.

□ Résultats de l'individu E

Lorsque l'on regarde les budgets-temps de E sur la période analysée, on constate d'abord que E passait la majeure partie de son temps à rester inactive, soit 55,5% de son budget-temps moyen. Parmi ces moments d'inactivité, la grande majorité sont des moments où elle restait devant les

barreaux de sa cage à regarder la pièce et ce qu'il s'y passait. Sinon, elle consacrait le reste de son temps à fourrager (12,2% de son budget-temps moyen), se toiletter (6,7%) et exprimer des stéréotypies caractérisées par les allers-retours et les moments où elle tournait en rond (12,2%). La mise en place de dessins-animés, bien qu'elle n'y fût que très peu attentive, semblait calmer ses allers-retours, cela paraissait donc bénéfique pour elle.

Autrement, on constate qu'elle ne passait pas beaucoup de temps à manger, soit 1% de son budget-temps moyen ce qui est très inférieur à celui des autres individus analysés. Cela peut s'expliquer par le contrôle alimentaire. De plus, on remarque qu'elle consacrait 1,7% de son budget-temps moyen à boire, ce qui est au contraire supérieur aux deux autres individus qui comme elle, n'étaient pas en contrôle hydrique (mais qui n'étaient quant à eux pas en contrôle alimentaire). En effet, E allait boire assez souvent et régulièrement dans la journée, et encore plus avant et après sa ration alimentaire. Il lui est aussi arrivé un jour où elle n'avait pas encore reçu sa ration alimentaire, d'aller boire très fréquemment lorsqu'un plateau de nourriture a été déposé dans la pièce sans qu'elle n'y ait accès. Toutes ces observations pourraient nous faire suggérer que E avait tendance à aller boire plus souvent lorsqu'elle avait faim, peut-être par frustration. Ce ne sont que des hypothèses et la connaissance du contexte de contrôle alimentaire chez E joue probablement un biais dans ces interprétations.

Tout comme pour les autres individus observés, la présence humaine la stimulait beaucoup et elle devenait très énergique et faisait des allers-retours rapidement lorsqu'une personne rentrait dans la pièce. Elle la suivait beaucoup du regard. Peut-être était-elle simplement dans l'interaction avec les humains, ou bien associait-elle peut-être parfois leur présence à la distribution de nourriture ? Encore une fois, nous connaissons le contexte et pouvons être biaisés sur ces interprétations. Cependant, il a aussi été remarqué dans les vidéos que E avait tendance à moins chercher cette interaction après qu'elle eût obtenu sa ration alimentaire.

Concernant sa prise hydrique, E ne restait jamais assise derrière son biberon contrairement aux autres individus observés et n'essayait jamais de boire lorsque son biberon était vide. Elle buvait d'ailleurs rarement toute l'eau qu'il y avait dans son biberon.

□ Discussion sur les résultats dans l'ensemble

Lorsque l'on s'intéresse à l'ensemble des budgets-temps et rapports des macaques observés, on peut d'abord constater qu'ils passaient tous une grande partie de leur budget-temps à rester inactif ou passif à l'environnement qui les entourait. D'ailleurs, lorsque l'on regardait les analyses positionnelles (présentées en annexe 4), on remarque qu'ils passaient tous la grande majorité de leur temps en position assise. Ils consacraient également tous beaucoup de temps à l'expression de stéréotypies, en particulier aux allers-retours effectués dans leur cage. Ces éléments peuvent être en faveur d'un stress aigu ou chronique ou d'un mal-être lié à l'ennui ou à la frustration. Le contexte de captivité et d'isolement en hébergement individuel de ces cinq individus contribue probablement à l'observation de ces comportements, car il ne permet pas à l'animal d'exercer autant d'activités qu'en milieu naturel et social.

En ce qui concerne les observations liées au contrôle hydrique, on constate que A et B passaient beaucoup de temps devant leur biberon en périodes n°1 (lorsqu'ils étaient sous contrôle

hydrique). Cela n'était presque pas observé chez C, D et E (qui étaient en régime free ou semi-free), ni chez A et B lors des périodes n°2 (sous régime free ou semi-free). Les comportements pouvant être liés à la soif étaient donc moins fréquents chez C, D et E ou bien chez A et B lors des périodes n°2. De plus, nous avons constaté que A et B, lorsqu'ils étaient en période de contrôle hydrique, buvaient la totalité de leur ration hydrique distribuée en cage très rapidement et en peu de fois. Cela signifie donc qu'ils ne pouvaient plus boire jusqu'à leur prochaine session de travail du lendemain. Après discussion avec les équipes du Centre de recherche, il s'avère que c'était le cas de presque tous les individus en contrôle hydrique. Cela représente donc presque 24 heures (20h au minimum en moyenne) sans accès à l'eau de manière chronique, ce qui est contraire aux recommandations. En effet, tous les animaux doivent recevoir de l'eau et de la nourriture tous les jours et ne doivent jamais passer plus de 24 heures sans apport hydrique, avec une recommandation d'accès à l'eau au moins deux fois par jour (Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, 2021 ; Wood *et al.*, 1982). Par ailleurs, on remarque que A et B consacraient moins de temps à la prise alimentaire lorsqu'ils étaient en contrôle hydrique que lorsqu'ils étaient en régime free ou semi-free, mais aussi par rapport à C, D et E. De plus, A et B semblaient exprimer moins de stéréotypies en périodes n°1 qu'en périodes n°2, mais ces différences n'étaient pas significatives. Enfin, ils n'exprimaient pas forcément plus de stéréotypies que les individus C, D et E.

De plus, d'après les observations purement subjectives de l'équipe s'occupant quotidiennement des macaques, il semblerait de manière générale que les animaux soient moins actifs et plus léthargiques lorsqu'ils sont sous contrôle hydrique que lorsqu'ils sont en régime free ou semi-free. Cette constatation a effectivement pu être observée chez B lors de la comparaison des périodes n°1 et n°2, mais cela n'était pas le cas de A. Le diabète de A a pu cependant altérer l'appréciation réelle de ce comportement.

Les équipes du Centre de recherche rapportent également que les individus en contrôle hydrique depuis longtemps ont tendance à développer un syndrome de potomanie lors des phases d'arrêt ou de pause du contrôle hydrique. C'est notamment le cas de A et B. En effet, l'eau n'était pas forcément redistribuée de manière progressive et la restriction était levée parfois brutalement, ce qui avait tendance à faire apparaître ce comportement de potomanie. Aujourd'hui, des mesures sont mises en place comme la remise en eau à volonté de façon progressive et la distribution de l'eau en plusieurs fois dans la journée pour répartir les prises. C'était le cas lors des périodes n°2 (sans restriction) analysées pour les individus A et B. Cela avait l'air de fonctionner car ils buvaient tous les deux de façon assez régulière dans la journée et leurs biberons n'étaient que rarement vides.

Enfin, les enrichissements mis à disposition des macaques semblaient pour la plupart augmenter leur budgets-temps d'activité et diminuer celui consacré aux stéréotypies. Notamment, les bacs de fourrage fonctionnaient très bien pour les individus y ayant eu accès lors des journées analysées. Le principe du fourrage est de mettre à disposition différents types de graines, de différentes tailles et textures pour que les primates expriment leur comportement physiologique de recherche alimentaire. L'objectif est de complexifier l'accès à la ressource et que les primates y passent du temps. Cet objectif semblait donc atteint pour les macaques observés.

Finalement, des différences comportementales ont été observées selon le type de régime suivi par les macaques observés (free, semi-free, contrôle hydrique). Ces différences ont été appréciées à la fois entre des individus avec un régime différent, mais aussi entre des régimes différents pour un même individu. Cependant, il est important de noter que ces différences n'ont pas été validées par des tests statistiques spécifiques. Les observations restent donc purement descriptives et comparatives, et ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur l'impact du contrôle hydrique sur le comportement de l'ensemble des PNH engagés en recherche et vivant en captivité.

Dans tous les cas, il est important à ce stade de souligner les conséquences engendrées par une privation d'eau, surtout lorsque l'apport hydrique est inférieur aux besoins physiologiques de l'animal, et parfois bien en deçà. Dès que l'animal ne reçoit pas la quantité d'eau qu'il souhaite, il éprouve inévitablement une sensation de soif. Cette sensation ne peut que s'intensifier avec le temps, et seul l'apport en eau permet de la soulager, contrairement à une hypoglycémie, qui, en conditions physiologiques, est rapidement corrigée par des mécanismes de régulation internes. Il convient de rappeler que la soif est une sensation profondément désagréable, et selon les principes des cinq libertés, un animal ne peut être considéré en état de bien-être s'il en souffre. De surcroît, il est problématique de limiter l'accès à l'eau à une très faible portion du nycthémère : contrairement aux calories alimentaires, l'eau ne peut pas être stockée par l'organisme. Ainsi, un apport momentané excessif d'eau est rapidement éliminé par voie urinaire, ce qui signifie qu'une restriction hydrique, définie par un volume insuffisant d'eau, entraîne une sensation de soif bien plus intense et prolongée si l'eau est fournie sur une courte période plutôt que répartie sur 12 à 18 heures. Il serait idéal d'évaluer l'intérêt de systèmes d'abreuvement automatiques paramétrés pour distribuer le volume d'eau choisi sur un maximum d'heures, et, *a minima*, de respecter la recommandation consistant à offrir l'eau à deux moments distincts de la journée, suffisamment espacés dans le temps.

□ Comparaison avec les analyses éthologiques réalisées au Centre de recherche

Ces résultats peuvent être également comparés avec les analyses éthologiques déjà réalisées au Centre de recherche une fois tous les trois mois, à l'aide de l'application « PWIN ». Chaque individu est observé par un observateur directement devant sa cage, pendant un créneau de 10 minutes, le matin ou le soir et sur quelques jours. Sur ces créneaux, la fréquence d'apparition des comportements est comptabilisée afin d'élaborer une estimation du budget-temps de l'individu. Rappelons que cette méthode d'observation focale présente des failles méthodologiques et manque de standardisation et de répétabilité. De plus, comme expliqué en première partie et comme relaté lors des rapports d'observation de cette étude, la présence des humains influence le comportement des macaques. Cette méthode permet néanmoins d'élaborer une certaine estimation des budget-temps des animaux et d'effectuer un suivi comportemental intéressant et moins chronophage. Cependant, contrairement à l'observation continue utilisée dans cette thèse, cette méthode ne permet pas d'observer l'entièreté des comportements négatifs liés à la soif. La méthode d'observation continue est celle permettant d'établir un éthogramme le plus proche de la réalité et le moins biaisé. Toutefois, il faut noter que les observations directes faites avec PWIN présentent un avantage comparé à l'observation continue par enregistrement vidéo, car permettent d'observer des comportements parfois non discernables sur les vidéos. Par exemple, il est

rapporté sur les bilans PWIN que C buvait parfois son urine, qui est un comportement lié à la soif nécessitant d'être identifié d'après la recommandation du CNREEA.

Lorsque l'on s'intéresse aux derniers bilans PWIN réalisés par le Centre de recherche, on remarque des différences avec les éthogrammes réalisés par observation continue, ce qui est assez attendu comme expliqué ci-avant. Cependant, certaines observations, notamment au niveau des comparaisons sur différentes périodes d'analyse, étaient assez semblables. Par exemple, la comparaison des bilans PWIN de A en période de contrôle hydrique et en période sans contrôle hydrique révélait également une diminution du nombre de comportements négatifs observés depuis l'arrêt du contrôle hydrique, ainsi qu'une augmentation des comportements liés à l'alimentation, au fourragement, et à la manipulation d'objets d'enrichissement.

- *Les conséquences de ces observations à l'échelle du Centre de recherche et les perspectives d'évolution*

Ces observations ont soulevé de véritables réflexions car c'est la première fois que des vidéos étaient enregistrées au Centre de recherche, permettant notamment l'observation comportementale des macaques en dehors des heures de présence. La lecture des rapports des observations par les équipes en charge des primates au Centre de recherche a permis d'initier quelques changements. Par exemple, le retrait systématique des biberons vides des macaques sous contrôle hydrique a été mis en place, afin d'éviter les longues attentes derrière le biberon ou le fait d'essayer de boire dans des biberons vides. Cela a pour objectif de minimiser leur probable sentiment de frustration.

Le cas de A a également suscité certaines interrogations et perspectives (cf. partie « Discussion D. b. *Résultats de l'individu A* »). En effet, ses rapports d'observations comportementales assez préoccupants et la découverte de son diabète ont été des éléments déclencheurs de grands changements chez cette femelle macaque de 16 ans, hébergée au Centre de recherche depuis 12 ans et sous contrôle hydrique depuis de nombreuses années. Le contrôle hydrique a été en effet complètement arrêté chez elle, et il s'avère que A réalise des performances toujours aussi satisfaisantes lors de ses sessions de travail avec l'utilisation d'une boisson qu'elle apprécie (grenadine) en récompense. Ces constatations ont soulevé deux principales réflexions.

Premièrement, le fait que A soit capable de travailler sans contrôle hydrique nous confirme que l'adaptation et la réévaluation du contrôle hydrique sont essentielles et doivent être systématiques et fréquentes chez tous les individus concernés. En effet, il est possible qu'un animal conditionné à travailler, travaille tout aussi bien sans restriction quelle qu'elle soit. Après de longues discussions avec la vétérinaire du Centre de recherche et son équipe, il a été rapporté que plus la relation entre les primates et les humains était sereine et avec moins de contraintes (donc sans restriction), plus l'animal était prêt à accomplir d'efforts. Il suffit de s'adapter à chaque animal et coopérer un maximum avec celui-ci sans le contraindre. Cette réévaluation de la ration hydrique selon les performances de l'animal en session de travail figure déjà dans les recommandations du CNREEA de 2021, mais celles-ci ne sont pas encore complètement appliquées au Centre de recherche. En effet, ces recommandations impliquent d'importants changements et comme dans toute grande organisation, changer les habitudes et les mentalités est un défi majeur. C'est un processus qui prend du temps et demande un des adaptations. Or, ce

temps de mise en place est souvent vu comme un frein à l'avancée des projets scientifiques, alors qu'il est en réalité un véritable atout sur le long terme. Le cas de A est aujourd'hui un argument de plus pour faire évoluer ces pratiques.

Dans cette perspective d'évolution, de nouveaux aliments ont été commandés au Centre de recherche en avril 2024 afin d'être utilisés dans le cadre de trainings par renforcement positif. Les trainings en cage ne devraient donc plus se faire par le biais d'une restriction (alimentaire ou hydrique) mais simplement par le biais de récompenses qui plaisent à l'animal. L'objectif envisagé par les équipes serait d'étendre cette pratique jusqu'au box de manipulation, où les sessions de travail se feraient sans l'utilisation d'aucun contrôle mais grâce à l'utilisation de récompenses adaptées aux goûts de chaque animal.

D'ailleurs, une étude récente de Gray *et al.* en 2019 a étudié différents schémas de récompenses en utilisant des fluides selon les préférences individuelles des macaques, afin de trouver une alternative au contrôle hydrique. Cette étude a démontré que lorsqu'un animal avait une récompense liquide qu'il appréciait particulièrement, il était possible de l'utiliser en alternative au contrôle hydrique tout en maintenant ses performances lors de ses sessions de travail. Cependant, cette récompense préférée n'était pas toujours identifiée ou pas suffisamment motivante chez certains macaques. Dans ces cas-là, un contrôle hydrique restait nécessaire pour le maintien de ses performances, bien que pouvant être assoupli. De plus, les méthodes utilisées pour déterminer le fluide préféré d'un animal sont parfois longues et fastidieuses et peuvent concourir au contrôle hydrique. Cela augmente donc la durée des procédures, et encore une fois, ce temps de mise en place peut être perçu comme un frein à l'avancée des projets scientifiques (Gray *et al.*, 2019).

Deuxièmement, le cas de A a permis certaines réflexions quant aux maladies pouvant être responsables de polyuro-polydipsie (PUPD) telles que le diabète. En effet, l'expression d'une PUPD est tout à fait incompatible avec un contrôle hydrique. Or, d'après la vétérinaire du Centre de recherche, A était le deuxième cas de diabète qu'elle rencontrait. Il s'agit en effet d'une des affections les plus fréquentes des macaques âgés (Colman *et al.*, 2009 ; Uno, 1997). La polyurie provoquée par la glucosurie, sans polydipsie possible, a donc forcément conduit A à une sensation de soif très accentuée pendant cette période avant le diagnostic de son diabète. Ces observations ont permis la sensibilisation des équipes sur la détection systématique de cette maladie, notamment par la mise en place d'analyses d'urines par bandelettes urinaires chaque mois (en plus de l'évaluation de la densité urinaire) sur chaque animal, afin de déceler toute glucosurie.

En plus d'être une maladie à laquelle les macaques sont naturellement sujets, c'est une maladie dont le risque d'apparition pourrait être augmenté par un contrôle hydrique. En effet, nous avons vu suite aux résultats concernant l'analyse des densités urinaires (4. Discussion partie C. c.), que de faibles apports hydriques sont associés à l'apparition de maladies chroniques, notamment d'un diabète sucré. En effet, une faible consommation d'eau active la sécrétion d'ADH, comme nous l'avons vu en première partie. Or, il s'avère que des taux circulants élevés d'ADH chez l'humain et l'animal, mesurés par le biais de la copeptine (cf. première partie 3. B. b.) représenteraient un facteur de risque d'apparition d'un diabète sucré, par le biais de mécanismes de résistance à l'insuline (Enhörning *et al.*, 2010 ; Roussel *et al.*, 2011 ; Saleem *et al.*, 2009). En plus de l'impact potentiel d'un contrôle hydrique, il s'est par ailleurs avéré selon de récentes études

en médecine humaine, que le stress chronique était associé de façon significative à l'apparition d'un diabète de type 2 chez l'humain. Le stress chronique pourrait alors jouer le rôle de facteur de risque dans l'apparition de cette maladie (Madhu et al., 2019 ; Noushad et al., 2021 ; Siddiqui et al., 2019). Des études récentes sur l'évaluation du stress chronique chez les macaques ont été réalisées, notamment par le biais du dosage du taux de cortisol dans les poils (Dettmer et al., 2014 ; Lutz et al., 2016 ; Yamanashi et al., 2013). Ces deux observations pourraient être confrontées chez les macaques en captivité, afin d'évaluer une éventuelle association entre l'utilisation du contrôle hydrique et la présence d'un stress chronique (par dosage du cortisol capillaire), ou encore entre la présence d'un stress chronique et l'apparition d'un diabète. Cela pourrait faire l'objet de futures études. Ces constatations nous amènent à conclure que le diabète est une affection à surveiller de manière particulièrement attentive chez les macaques en captivité, d'autant plus lorsqu'ils sont soumis à un contrôle hydrique.

Conclusion

L'objectif de cette thèse s'inscrivait dans la continuité des études existantes visant à mesurer l'impact physiologique et comportemental du contrôle hydrique appliqué aux macaques utilisés à des fins scientifiques. Grâce aux données fournies et aux possibilités offertes par le Centre de recherche hébergeant les macaques sujets de notre étude, cette thèse a pu répondre à l'objectif initial.

D'un point de vue physiologique, nous avons pu observer chez les macaques cynomolgus sous contrôle hydrique une augmentation de la concentration en créatinine sanguine et une diminution de la kaliémie, associées à une augmentation du rapport sodium/potassium sanguin, qui étaient significatives et cohérentes avec l'impact attendu d'une restriction hydrique, et dont les effets sur la santé restent difficiles à évaluer et mériteraient une recherche plus approfondie. Dans notre contexte, la modification du rapport sodium/potassium était probablement liée à un hyperaldostérionisme chronique secondaire à une hypovolémie chronique, mais cette hypothèse reste à confirmer. Bien que le reste des analyses sanguines n'ait pas montré de différence significative entre les macaques sous contrôle hydrique et ceux ne l'étant pas, nous ne pouvons pas affirmer que le contrôle hydrique n'affecte pas ces paramètres sanguins dans la population générale, en particulier en raison de la levée partielle du contrôle hydrique qui avait lieu la veille des prélèvements sanguins.

Nous avons en parallèle étudié la densité urinaire des animaux, qui s'est révélée particulièrement pertinente puisque cette mesure était réalisée dans les conditions mêmes du contrôle hydrique. Nos résultats ont montré qu'une augmentation de la densité urinaire était significativement associée à la présence d'un contrôle hydrique chez les macaques pour les deux espèces, suggérant qu'elle pourrait constituer un outil de gestion du contrôle hydrique et de suivi des animaux extrêmement intéressant, d'autant plus que le maintien d'une densité urinaire haute peut favoriser l'apparition de maladies chroniques. Nous avons en ce sens identifié des seuils de densités urinaires de 1,032 chez les rhésus et de 1,029 chez les cynomolgus, capables de discriminer efficacement les individus soumis à un contrôle hydrique. Nous proposons qu'il conviendrait de ne pas dépasser ces seuils chez ces animaux, pour respecter au mieux leur physiologie et optimiser leur bien-être. De plus, nos résultats concernant les analyses sanguines et urinaires ont suggéré que l'impact d'un contrôle hydrique semblait plus marqué chez les macaques cynomolgus que chez les macaques rhésus, en accord avec le mode de vie de ces deux espèces à l'état sauvage. Si cette hypothèse venait à être renforcée par d'autres études, il serait pertinent d'établir une distinction entre les deux espèces dans les recommandations concernant le contrôle hydrique.

Concernant l'analyse éthologique, des différences comportementales ont été observées non seulement entre les macaques sous contrôle hydrique et ceux ne l'étant pas, mais aussi chez un même individu selon s'il était en période de contrôle hydrique ou non. Dans des conditions de contrôle hydrique, les macaques présentaient une augmentation notable des comportements

associés à la soif. Ce phénomène était particulièrement évident et ne laissait aucun doute quant à leur besoin en eau.

Les analyses éthologiques couplées aux analyses des paramètres sanguins et urinaires, ont renforcé la nécessité de s'adapter aux besoins individuels des animaux en faisant évoluer les pratiques couramment utilisées, dans le but d'améliorer le bien-être des primates. Depuis 2022, des changements ont été opérés au Centre de recherche et les perspectives d'avenir sont très encourageantes et ne se contentent pas seulement de répondre au mieux aux recommandations, mais prennent également en considération les alternatives possibles au contrôle hydrique.

Bien que les conclusions de ce travail de thèse et des recherches déjà menées sur l'impact du contrôle hydrique sur la santé et le bien-être des macaques aient déjà fourni des éléments de réponse, il faut souligner que la recherche sur ce sujet est loin d'être achevée et que d'autres études seraient nécessaires pour confirmer et approfondir nos observations.

Liste des références bibliographiques

- ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE (2024) Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2024. In *academie-medecine.fr*. [<https://www.academie-medecine.fr/>] (consulté le 27/05/2024).
- AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (2018) AVIS de l'Anses relatif au « Bien-être animal : contexte, définition et évaluation ». In *anses.fr*. [<https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-au-%C2%AB%C2%A0bien-%C3%AAtre-animal-contexte-d%C3%A9finition-et-%C3%A9valuation-%C2%BB>] (consulté le 12/08/2024).
- AHMAD, M., QADIR, M., HUSSAIN, H.S., *et al.* (2024) Relationship between Human Body Weight and Specific Gravity of Urine. *Middle East Journal of Applied Science & Technology* vol. 7, p. 25-32. [<https://doi.org/10.46431/MEJAST.2024.7204>]
- ANTUNES-RODRIGUES, J., DE CASTRO, M., ELIAS, L.L.K., *et al.* (2004) Neuroendocrine Control of Body Fluid Metabolism. *Physiological Reviews* vol. 84, n° 1, p. 169-208. [<https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2003>]
- ARMSTRONG, L.E. (2005) Hydration assessment techniques. *Nutrition Reviews* vol. 63, n° 6 Pt 2, p. S40-54. [<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2005.tb00153.x>]
- ARNAULD, E., CZERNICHOW, P., FUMOUX, F., *et al.* (1977) The effects of hypotension and hypovolaemia on the liberation of vasopressin during haemorrhage in the unanaesthetized monkey (*Macaca mulatta*). *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology* vol. 371, n° 3, p. 193-200. [<https://doi.org/10.1007/BF00586258>]
- BONNY, O., FIRSOV, D. (2012) L'importance des rythmes circadiens en pratique clinique. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum* vol. 12, n° 45, p. 879-881.
- BRERETON, J.E., TUKE, J., FERNANDEZ, E.J. (2022) A simulated comparison of behavioural observation sampling methods. *Scientific Reports* vol. 12, n° 1, p. 3096. [<https://doi.org/10.1038/s41598-022-07169-5>]
- BROWN, R.D., BILLMAN, G.E., KEM, D.C., *et al.* (1982) The effect of metoclopramide and dopamine on plasma aldosterone concentration in normal man and rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): a new model to study dopamine control of aldosterone secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 55, n° 5, p. 828-832. [<https://doi.org/10.1210/jcem-55-5-828>]
- BRUIJNSTEIJN, J., DE GROOT, N., VAN DER WIEL, M.K.H., *et al.* (2020) Unparalleled Rapid Evolution of KIR Genes in Rhesus and Cynomolgus Macaque Populations. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* vol. 204, n° 7, p. 1770-1786. [<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901140>]
- CAMUS, S., KO, W.K.D., PIOLI, E., *et al.* (2015) Why bother using non-human primate models of cognitive disorders in translational research? *Neurobiology of Learning and Memory* vol. 124, p. 123-129. [<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.06.012>]

- CAMUS, S.M.J., BLOIS-HEULIN, C., LI, Q., *et al.* (2013) Behavioural Profiles in Captive-Bred Cynomolgus Macaques: Towards Monkey Models of Mental Disorders? *PLoS ONE* vol. 8, n° 4, p. e62141. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062141>]
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2021) Epi Info™ pour Windows. In *Epi Info™*. [https://www.cdc.gov/epiinfo/fra/fr_pc.html] (consulté le 16/08/2024).
- CHMIELEWSKI, P., STRZELEC, B., BORYSŁAWSKI, K., *et al.* (2016) Effects of aging on the function of the urinary system: longitudinal changes with age in selected urine parameters in a hospitalized population of older adults. *Anthropological Review* vol. 79, n° 3, p. 331-345. [<https://doi.org/10.1515/anre-2016-0024>]
- CLARK, W.F., SONTROP, J.M., MACNAB, J.J., *et al.* (2011) Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* vol. 6, n° 11, p. 2634-2641. [<https://doi.org/10.2215/CJN.01990211>]
- COLEMAN, K. (2011) Caring for non-human primates in biomedical research facilities: scientific, moral and emotional considerations. *American journal of primatology* vol. 73, n° 3, p. 220-225. [<https://doi.org/10.1002/ajp.20855>]
- COLEMAN, K., PIERRE, P.J. (2014) Assessing Anxiety in Nonhuman Primates. *ILAR Journal* vol. 55, n° 2, p. 333-346. [<https://doi.org/10.1093/ilar/ilu019>]
- COLMAN, R.J., ANDERSON, R.M., JOHNSON, S.C., *et al.* (2009) Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science (New York, N.Y.)* vol. 325, n° 5937, p. 201-204. [<https://doi.org/10.1126/science.1173635>]
- COMITÉ NATIONAL DE RÉFLEXION ÉTHIQUE SUR L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE (2021) Avis et recommandations sur le contrôle hydrique utilisé chez les primates non humains dans les projets scientifiques. In *Site officiel du gouvernement*. [https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/content_migration/document/avis-et-recommandations-sur-le-contr-le-hydrique-utilis-chez-les-primates-non-humains-dans-les-projets-scientifiques-publi-e-en-mars-2021--10085.pdf] (consulté le 05/04/2024).
- CONVERTINO, V.A., BROCK, P.J., KEIL, L.C., *et al.* (1980) Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and vasopressin. *Journal of Applied Physiology* vol. 48, n° 4, p. 665-669. [<https://doi.org/10.1152/jappl.1980.48.4.665>]
- CURHAN, G.C., WILLETT, W.C., KNIGHT, E.L., *et al.* (2004) Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Archives of Internal Medicine* vol. 164, n° 8, p. 885-891. [<https://doi.org/10.1001/archinte.164.8.885>]
- DEBUIGNE, M. (2016) Approche biologique et comportementale du stress chez les primates non-humains : méthodes d'évaluation et applications. Thèse de Médecine vétérinaire. Campus vétérinaire de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1.
- DEFORREST, J.M., SCALESE, R.J., OEHL, R.S., *et al.* (1989) Perinephritis hypertension in *Macaca fascicularis* (cynomolgus monkey): studies of the renin-angiotensin-aldosterone axis and renal hemodynamic function. *Journal of Hypertension* vol. 7, n° 9, p. 763-767.
- DESQUILBET, L. (2023) Documents en biostatistique et épidémiologie à télécharger. In *Biostat Epidemio*. [<https://loicdesquilbet.wixsite.com/biostat-epidemio/documents>] (consulté le 11/04/2024).

- DESQUILBET, L. (2022) Guide d'utilisation d'Epi Info 7 pour réaliser des analyses statistiques. Polycopié. Maisons-Alfort, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques.
- DESQUILBET, L. (2020) Tutoriel sur les courbes ROC et leur création grâce au site Internet easyROC. Polycopié. Maisons-Alfort, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques.
- DETTMER, A.M., NOVAK, M.A., MEYER, J.S., *et al.* (2014) Population density-dependent hair cortisol concentrations in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Psychoneuroendocrinology* vol. 42, p. 59-67. [<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.002>]
- ENHÖRNING, S., WANG, T.J., NILSSON, P.M., *et al.* (2010) Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* vol. 121, n° 19, p. 2102-2108. [<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909663>]
- EUROPEAN COMMISSION (2024a) Animals in science - EU actions for the protection of animals used for scientific purposes. *In Official Website of the European Union*. [https://environment.ec.europa.eu/topics/chemicals/animals-science_en] (consulté le 04/04/2024).
- EUROPEAN COMMISSION (2024b) Principe des trois R (dans l'expérimentation animale). *In Official website of the European Union*. [https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/fr/primates-non-humains/glossaire/pqrs/principe-des-trois-r.htm] (consulté le 12/08/2024).
- FENSKE, W., QUINKLER, M., LORENZ, D., *et al.* (2011) Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome - revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 96, n° 5, p. 1506-1515. [<https://doi.org/10.1210/jc.2010-2345>]
- FINBERG, J.P., BERLYNE, G.M. (1977) Modification of renin and aldosterone response to heat by acclimatization in man. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* vol. 42, n° 4, p. 554-558. [<https://doi.org/10.1152/jappl.1977.42.4.554>]
- FRANCESCONI, R.P., HUBBARD, R.W., SZLYK, P.C., *et al.* (1987) Urinary and hematologic indexes of hypohydration. *Journal of Applied Physiology* vol. 62, n° 3, p. 1271-1276. [<https://doi.org/10.1152/jappl.1987.62.3.1271>]
- FRANCESCONI, R.P., SAWKA, M.N., PANDOLF, K.B. (1983) Hypohydration and heat acclimation: plasma renin and aldosterone during exercise. *Journal of Applied Physiology* vol. 55, n° 6, p. 1790-1794. [<https://doi.org/10.1152/jappl.1983.55.6.1790>]
- FRIEDMAN, H., ATOR, N., HAIGWOOD, N., *et al.* (2017) The Critical Role of Nonhuman Primates in Medical Research. *Pathogens & Immunity* vol. 2, n° 3, p. 352-365. [<https://doi.org/10.20411/pai.v2i3.186>]
- GEELEN, G., KEIL, L.C., KRAVIK, S.E., *et al.* (1984) Inhibition of plasma vasopressin after drinking in dehydrated humans. *The American Journal of Physiology* vol. 247, n° 6 Pt 2, p. R968-971. [<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1984.247.6.R968>]
- GEYSSANT, A., GEELEN, G., DENIS, C., *et al.* (1981) Plasma vasopressin, renin activity, and aldosterone: effect of exercise and training. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* vol. 46, n° 1, p. 21-30. [<https://doi.org/10.1007/BF00422171>]

- GIRCOR (2024) Infographie – Les utilisations d’animaux par la recherche française en 2022. *In Gircor*. [https://www.gircor.fr/infographie-les-utilisations-danimaux-par-la-recherche-francaise-en-2022/] (consulté le 12/08/2024).
- GOKSULUK, D., KORKMAZ, S., ZARARSIZ (2016) easyROC: a web-tool for ROC curve analysis (ver. 1.3.1). *In easyROC*. [http://biosoft.erciyes.edu.tr/app/easyROC/] (consulté le 17/08/2024).
- GRAY, H., BERTRAND, H., MINDUS, C., *et al.* (2016) Physiological, Behavioral, and Scientific Impact of Different Fluid Control Protocols in the Rhesus Macaque (*Macaca mulatta*). *eNeuro* vol. 3, n° 4. [https://doi.org/10.1523/ENEURO.0195-16.2016]
- GRAY, H., THIELE, A., ROWE, C. (2019) Using preferred fluids and different reward schedules to motivate rhesus macaques (*Macaca mulatta*) in cognitive tasks. *Laboratory Animals* vol. 53, n° 4, p. 372-382. [https://doi.org/10.1177/0023677218801390]
- GRAY, H.E. (2016) The impact of fluid restriction protocols on Rhesus macaques (*Macaca mulatta*) and refinements to their use. Neurosciences PhD Thesis. Newcastle, Newcastle University.
- HAGE, S.R., OTT, T., EISELT, A.-K., *et al.* (2014) Ethograms indicate stable well-being during prolonged training phases in rhesus monkeys used in neurophysiological research. *Laboratory Animals* vol. 48, n° 1, p. 82-87. [https://doi.org/10.1177/0023677213514043]
- HAMILTON, C.L. (1972) Long term control of food intake in the monkey. *Physiology & Behavior* vol. 9, n° 1, p. 1-6. [https://doi.org/10.1016/0031-9384(72)90255-7]
- HINDE, R.A., ROWELL, T.E. (1962) Communication by Postures and Facial Expressions in the Rhesus Monkey (*macaca Mulatta*). *Proceedings of the Zoological Society of London* vol. 138, n° 1, p. 1-21. [https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1962.tb05684.x]
- INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE (2024) Insermbiblio. *In Inserm*. [https://insermbiblio.inist.fr/] (consulté le 28/05/2024).
- INSTITUT PIERRE LOUIS D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE UMR S 1136 (2017) BiostaTGV - Statistiques en ligne. *In BiostaTGV*. [https://biostatgv.sentiweb.fr/] (consulté le 14/06/2024).
- LE MONDE (2024) La géostratégie du macaque ou les enjeux de souveraineté scientifique et médicale. *In Le Monde.fr*. [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2024/01/22/la-geostrategie-du-macaque-ou-les-enjeux-de-souverainete-scientifique-et-medicale_6212322_1650684.html] (consulté le 29/05/2024).
- LEE, J.-I.L., SHIN, J.-S., LEE, J.-E., *et al.* (2012) Reference values of hematology, chemistry, electrolytes, blood gas, coagulation time, and urinalysis in the Chinese rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Xenotransplantation* vol. 19, n° 4, p. 244-248. [https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2012.00713.x]
- LEIB, D.E., ZIMMERMAN, C.A., KNIGHT, Z.A. (2016) Thirst. *Current biology : CB* vol. 26, n° 24, p. R1260-R1265. [https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.11.019]
- LINDBURG, D.G. (1977) Feeding Behaviour and Diet of Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*) in a Siwalik Forest in North India. *In Clutton-brock, T.H. (Éd.), Primate Ecology: Studies of Feeding and Ranging Behavior in Lemurs, Monkey and Apes*. Academic Press, p. 223-249. [https://doi.org/10.1016/B978-0-12-176850-8.50013-5]

- LOPRESTI-GOODMAN, S.M., VILLATORO-SORTO, B. (2022) The Benefits and Challenges of Conducting Primate Research in Different Settings. *Animals : an Open Access Journal from MDPI* vol. 13, n° 1, p. 133. [<https://doi.org/10.3390/ani13010133>]
- LU, S., ZHAO, Y., YU, W., *et al.* (2020) Comparison of nonhuman primates identified the suitable model for COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 5, n° 1, p. 157. [<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00269-6>]
- LUTZ, C., WELL, A., NOVAK, M. (2003) Stereotypic and self-injurious behavior in rhesus macaques: A survey and retrospective analysis of environment and early experience. *American Journal of Primatology* vol. 60, n° 1, p. 1-15. [<https://doi.org/10.1002/ajp.10075>]
- LUTZ, C.K., COLEMAN, K., HOPPER, L.M., *et al.* (2022) Nonhuman Primate Abnormal Behavior: Etiology, Assessment, and Treatment. *American journal of primatology* vol. 84, n° 6, p. e23380. [<https://doi.org/10.1002/ajp.23380>]
- LUTZ, C.K., COLEMAN, K., WORLEIN, J.M., *et al.* (2016) Factors Influencing Alopecia and Hair Cortisol in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Journal of medical primatology* vol. 45, n° 4, p. 180-188. [<https://doi.org/10.1111/jmp.12220>]
- MADHU, S.V., SIDDIQUI, A., DESAI, N.G., *et al.* (2019) Chronic stress, sense of coherence and risk of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome* vol. 13, n° 1, p. 18-23. [<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.004>]
- MANZ, F., WENTZ, A. (2005) The importance of good hydration for the prevention of chronic diseases. *Nutrition Reviews* vol. 63, n° 6 Pt 2, p. S2-5. [<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2005.tb00150.x>]
- MESSAOUDI, I., ESTEP, R., ROBINSON, B., *et al.* (2011) Nonhuman primate models of human immunology. *Antioxidants & Redox Signaling* vol. 14, n° 2, p. 261-273. [<https://doi.org/10.1089/ars.2010.3241>]
- MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT, MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE (2021) Arrêté du 1er février 2013 relatif à l'évaluation éthique et à l'autorisation des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales. *In Légifrance*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027038013>] (consulté le 29/05/2024).
- MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT, MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE (2014a) Arrêté du 1er février 2013 relatif à l'acquisition et à la validation des compétences des personnels des établissements utilisateurs, éleveurs et fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques. *In Légifrance*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027037960/>] (consulté le 29/05/2024).
- MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT, MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE (2014b) Arrêté du 1er février 2013 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, éleveurs ou fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques et leurs contrôles. *In Légifrance*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027037983/>] (consulté le 29/05/2024).

- MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA SOUVERAINETÉ ALIMENTAIRE (2023) Le bien-être animal, qu'est-ce que c'est? *In Site officiel du gouvernement*. [<https://agriculture.gouv.fr/le-bien-etre-animal-quest-ce-que-cest>] (consulté le 12/08/2024).
- MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE (2024a) Enquête statistique sur l'utilisation des animaux à des fins scientifiques. *In Site officiel du gouvernement*. [<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/enquete-statistique-sur-l-utilisation-des-animaux-des-fins-scientifiques-46270>] (consulté le 29/05/2024).
- MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE (2024b) Utilisation des animaux à des fins scientifiques - Cadre réglementaire. *In Site officiel du gouvernement*. [<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/cadre-reglementaire-87211>] (consulté le 29/05/2024).
- MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE, MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT (2024) Charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale. *In Site officiel du gouvernement*. [<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2021-10/charte-nationale-portant-sur-l-thique-de-l-exp-rimentation-animale-13643.pdf>] (consulté le 29/05/2024).
- MORGENTHALER, N.G., STRUCK, J., ALONSO, C., *et al.* (2006) Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. *Clinical Chemistry* vol. 52, n° 1, p. 112-119. [<https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.060038>]
- NEWSOME, W.T., STEIN-AVILES, J.A. (1999) Nonhuman Primate Models of Visually Based Cognition. *ILAR journal* vol. 39, n° 2, p. 78-91. [<https://doi.org/10.1093/ilar.40.2.78>]
- NOUSHAD, S., AHMED, S., ANSARI, B., *et al.* (2021) Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *International Journal of Health Sciences* vol. 15, n° 5, p. 46-59.
- PARK, H.-K., CHO, J.-W., LEE, B.-S., *et al.* (2016) Reference values of clinical pathology parameters in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) used in preclinical studies. *Laboratory Animal Research* vol. 32, n° 2, p. 79-86. [<https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.2.79>]
- PARLEMENT EUROPÉEN (2019) Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. *In EUR-Lex*. [<http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26/fra>] (consulté le 29/05/2024).
- PERRIER, E.T., BOTTIN, J.H., VECCHIO, M., *et al.* (2017) Criterion values for urine-specific gravity and urine color representing adequate water intake in healthy adults. *European Journal of Clinical Nutrition* vol. 71, n° 4, p. 561-563. [<https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.269>]
- PERRIER, E.T., BUENDIA-JIMENEZ, I., VECCHIO, M., *et al.* (2015) Twenty-four-hour urine osmolality as a physiological index of adequate water intake. *Disease Markers* vol. 2015, p. 231063. [<https://doi.org/10.1155/2015/231063>]
- PHILLIPS, K.A., BALES, K.L., CAPITANIO, J.P., *et al.* (2014) Why primate models matter. *American Journal of Primatology* vol. 76, n° 9, p. 801-827. [<https://doi.org/10.1002/ajp.22281>]
- PRESCOTT, M.J., BROWN, V.J., FLECKNELL, P.A., *et al.* (2010) Refinement of the use of food and fluid control as motivational tools for macaques used in behavioural neuroscience

- research: Report of a Working Group of the NC3Rs. *Journal of Neuroscience Methods* vol. 193, n° 2, p. 167-188. [<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.09.003>]
- PRESCOTT, M.J., LIDSTER, K. (2017) Improving quality of science through better animal welfare: the NC3Rs strategy. *Lab Animal* vol. 46, n° 4, p. 152-156. [<https://doi.org/10.1038/lablan.1217>]
- PROCYK, E., ANCÉ, P., BADIN, R.A., *et al.* (2020) Les primates non-humains et la recherche biomédicale en France. *GDR Biosimia*. [<https://hal.science/hal-03755028/document>]
- ROELFSEMA, P.R., TREUE, S. (2014) Basic neuroscience research with nonhuman primates: a small but indispensable component of biomedical research. *Neuron* vol. 82, n° 6, p. 1200-1204. [<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.003>]
- ROUSSEL, E. (2021) La réhabilitation des primates après leur utilisation en recherche. Thèse de Médecine vétérinaire. Campus vétérinaire de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1.
- ROUSSEL, R., FEZEU, L., BOUBY, N., *et al.* (2011) Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia. *Diabetes Care* vol. 34, n° 12, p. 2551-2554. [<https://doi.org/10.2337/dc11-0652>]
- SALEEM, U., KHALEGHI, M., MORGENTHALER, N.G., *et al.* (2009) Plasma Carboxy-Terminal Provasopressin (Copeptin): A Novel Marker of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 94, n° 7, p. 2558-2564. [<https://doi.org/10.1210/jc.2008-2278>]
- SEALED ENVELOPE LTD. (2012) Power calculator for continuous outcome superiority trial. In *Sealed Envelope™*. [<https://www.sealedenvelope.com/power/continuous-superiority/>] (consulté le 11/08/2024).
- SIDDIQUI, A., DESAI, N.G., SHARMA, S.B., *et al.* (2019) Association of oxidative stress and inflammatory markers with chronic stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* vol. 35, n° 5, p. e3147. [<https://doi.org/10.1002/dmrr.3147>]
- SIMONNET, G., RODRIGUEZ, F., FUMOUX, F., *et al.* (1979) Vasopressin release and drinking induced by intracranial injection of angiotensin II in monkey. *The American Journal of Physiology* vol. 237, n° 1, p. R20-25. [<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1979.237.1.R20>]
- SMITH, J.J., HADZIC, V., LI, X., *et al.* (2006) Objective measures of health and well-being in laboratory rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Journal of Medical Primatology* vol. 35, n° 6, p. 388-396. [<https://doi.org/10.1111/j.1600-0684.2006.00188.x>]
- SORENSEN, M.D., KAHN, A.J., REINER, A.P., *et al.* (2012) Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: a report from the WHI OS. *The Journal of Urology* vol. 187, n° 5, p. 1645-1649. [<https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.077>]
- STRIPPOLI, G.F.M., CRAIG, J.C., ROCHTCHINA, E., *et al.* (2011) Fluid and nutrient intake and risk of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton, Vic.)* vol. 16, n° 3, p. 326-334. [<https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01415.x>]
- SUZUKI, M.T., HAMANO, M., CHO, F., *et al.* (1989) Food and water intake, urinary and fecal output, and urinalysis in the wild-originated cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) under the indoor individually-caged conditions. *Jikken Dobutsu. Experimental Animals* vol. 38, n° 1, p. 71-74. [https://doi.org/10.1538/expanim1978.38.1_71]

- SZINNAI, G., MORGENTHALER, N.G., BERNEIS, K., *et al.* (2007) Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 92, n° 10, p. 3973-3978. [<https://doi.org/10.1210/jc.2007-0232>]
- THE NATIONAL CENTRE FOR THE REPLACEMENT, REFINEMENT AND REDUCTION OF ANIMALS IN RESEARCH (2024) Improving the welfare of macaques in laboratories. *In The Macaque Website*. [<https://macaques.nc3rs.org.uk/>] (consulté le 11/08/2024).
- TOTH, L.A., GARDINER, T.W. (2000) Food and water restriction protocols: physiological and behavioral considerations. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* vol. 39, n° 6, p. 9-17.
- UNO, H. (1997) Age-related pathology and biosenescent markers in captive rhesus macaques. *Age* vol. 20, n° 1, p. 1-13. [<https://doi.org/10.1007/s11357-997-0001-5>]
- WEINER, I.D., WINGO, C.S. (1997) Hypokalemia - consequences, causes, and correction. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* vol. 8, n° 7, p. 1179-1188. [<https://doi.org/10.1681/ASN.V871179>]
- WINTOUR, E.M., KNOBIL, E., SCOGGINS, B.A., *et al.* (1974) The renin-aldosterone systems in the pregnant rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* vol. 1, n° 2, p. 167-170. [<https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1974.tb00538.x>]
- WOOD, R.J., ROLLS, E.T., ROLLS, B.J. (1982) Physiological mechanisms for thirst in the nonhuman primate. *The American Journal of Physiology* vol. 242, n° 5, p. R423-428. [<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1982.242.5.R423>]
- YAMADA, H., LOUIE, K., GLIMCHER, P.W. (2010) Controlled Water Intake: A Method for Objectively Evaluating Thirst and Hydration State in Monkeys by the Measurement of Blood Osmolality. *Journal of neuroscience methods* vol. 191, n° 1, p. 83-89. [<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.06.011>]
- YAMANASHI, Y., MORIMURA, N., MORI, Y., *et al.* (2013) Cortisol analysis of hair of captive chimpanzees (*Pan troglodytes*). *General and Comparative Endocrinology* vol. 194, p. 55-63. [<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.08.013>]

Annexe 1 : Capacité d'hébergement des macaques

A/Directive européenne 2010/63-UE

Tableau 6.3.

Macaques et vervets ^(*)9)

	Dimension minimale du compartiment (m ²)	Volume minimal du compartiment (m ³)	Volume minimal par animal (m ³)	Hauteur minimale du compartiment (m)	Date mentionnée à l'article 33, paragraphe 2
Animaux de moins de 3 ans ^(*)10)	2,0	3,6	1,0	1,8	1 ^{er} janvier 2017
Animaux de 3 ans ou plus ^(*)11)	2,0	3,6	1,8	1,8	
Animaux détenus pour la reproduction ^(*)12)			3,5	2,0	

Les jeunes macaques et vervets ne doivent pas être séparés de leur mère avant l'âge de huit mois.

^(*)9) Les animaux ne doivent être hébergés individuellement que dans des circonstances exceptionnelles.

^(*)10) Un compartiment de dimensions minimales peut héberger jusqu'à trois animaux.

^(*)11) Un compartiment de dimensions minimales peut héberger jusqu'à deux animaux.

^(*)12) Dans une colonie reproductrice, aucun espace/volume supplémentaire n'est requis pour de jeunes animaux jusqu'à l'âge de deux ans hébergés avec leur mère.

B/Tailles des hébergements du Centre de recherche

	Hauteur (m)	Profondeur (m)	Largeur (m)
1 cage	1,85	1,06	0,96
Petite volière/Salle 1	3,00	1,79	1,14
Petite volière/Salle 2	3,00	1,96	1,04

C/Surfaces et volumes des hébergements du Centre de recherche

	Surface au sol (m ²)	Volume (m ³)
1 cage	1,0	1,9
Petite volière	2,0	6,0
2 cages	2,0	3,8
Petite volière + 1 cage	3	7,9
Petite volière + 2 cages	4	9,8

D/Capacités minimales et maximales des hébergements du Centre de recherche

Pour les 2 premiers animaux, il faut une hauteur minimale de 1,8 m et surface au sol minimale de 2m², soit un volume minimal pour les 2 premiers animaux de 3,6 m³
Ensuite, il faut 1,8 m³ par animal supplémentaire de plus de 3 ans.

	2 cages	Petite volière + 1 cage	Petite volière + 2 cages
Volume total – volume mini pour les 2 premiers animaux	3,8-3,6=0,2	7,9-3,6=4,3	9,8-3,6=6,2
Reste en m ³	0,2	4,3	6,2
Nombre d'animaux supplémentaires (1,8 m ³ supplémentaire)	0	2	3

Un animal seul doit être hébergé au minimum dans 2 cages ou 1 petite volière.

	Nombre d'animaux maximum
2 cages	2
Petite volière + 1 cage	4
Petite volière + 2 cages	5

Annexe 2 : Tableaux répertoriant les quantités d'eau distribuées en 2022

Premier tableau répertoriant la quantité d'eau distribuée chaque jour pour chaque individu pour le premier semestre de 2022, du 08/01/2022 au 27/05/2022 (tableau coupé en trois parties, sur les trois prochaines pages). CA = contrôle alimentaire ; CH = contrôle hydrique.

Nom individu	A		B		D		E		F		G		H		I		J		K		L		M		N		O		P	
	Poids utilisé pour les calculs	Type de régime : CH / CA / free / semi-free	Quantité d'eau distribuée	CH depuis plusieurs années	CH depuis 1,5 an	Free	CA	CA	CA	CA	CA	CA	CH depuis plusieurs années	CH depuis plusieurs années	CH depuis 5 ans	CH depuis plusieurs années	CH depuis 2 ans	CH depuis quelques mois	CH depuis quelques mois	CH depuis quelques mois	CH depuis plusieurs années	CH depuis plusieurs années	CH depuis 2 ans	CH depuis quelques mois	CH depuis plusieurs années	CH depuis plusieurs années	CH depuis plusieurs années			
	9.7 kg	6.7 kg	8.05 kg	8.55 kg	7.95 kg	10.4 kg	18.05 kg	11.2 kg	10.35 kg	17.1 kg	10.15 kg	10.5 kg	5.9 kg	5.8 kg	16.7 kg															
	en mL	en mL/kg	en mL	en mL	en mL	en mL	en mL	en mL	en mL	en mL	en mL	en mL	en mL	en mL	en mL															
sam. 08/01/22	300	31	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	300	27	500	48	650	38	300	30	1000	95	250	42	250	45	700	41		
dim. 09/01/22	250	26	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	300	29	350	20	110	1000	95	120	20	120	120	500	29			
lun. 10/01/22	250	26	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	200	18	200	19	290	17	200	20	1000	95	170	29	170	31	600	35		
mar. 11/01/22	250	26	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	180	17	250	15	200	20	1000	95	130	22	110	20	600	35		
mer. 12/01/22	250	26	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	210	20	250	15	180	18	1000	95	150	25	140	25	600	35		
jeu. 13/01/22	250	26	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	300	26	300	18	180	18	1000	95	120	20	150	27	600	35		
ven. 14/01/22	300	31	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	500	48	600	35	275	27	1000	95	190	32	190	34	600	35		
sam. 15/01/22	300	31	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	300	27	500	48	600	35	300	30	1000	95	250	42	250	45	600	35		
dim. 16/01/22	200	21	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	300	29	300	18	200	20	1000	95	130	22	130	23	450	26		
lun. 17/01/22	250	26	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	190	18	280	16	205	20	1000	95	140	24	150	27	480	27		
mar. 18/01/22	250	26	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	300	29	330	19	200	20	1000	95	150	25	150	27	460	27		
mer. 19/01/22	250	26	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	250	24	330	19	200	20	1000	95	150	25	165	29	515	30		
jeu. 20/01/22	250	26	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	290	28	330	19	200	20	1000	95	135	23	160	29	490	29		
ven. 21/01/22	300	31	900	134	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	150	14	320	19	400	39	900	86	140	24	135	24	490	29		
sam. 22/01/22	300	31	800	119	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	300	27	500	48	600	35	300	30	800	76	250	42	250	45	600	35		
dim. 23/01/22	250	26	700	104	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	300	29	300	18	200	20	700	67	120	20	120	21	450	26		
lun. 24/01/22	250	26	600	90	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	180	17	420	25	300	30	600	57	150	25	135	24	460	27		
mar. 25/01/22	250	26	500	75	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	160	15	280	16	200	20	500	48	145	25	110	20	405	24		
mer. 26/01/22	250	26	400	60	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	250	24	280	16	210	21	400	38	150	25	140	25	400	24		
jeu. 27/01/22	250	26	400	60	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	190	18	340	20	225	22	400	38	120	20	100	18	380	22		
ven. 28/01/22	250	26	400	60	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	180	17	340	20	250	22	400	38	150	25	150	27	510	30		
sam. 29/01/22	300	31	450	67	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	300	27	400	39	600	35	300	30	450	43	250	42	250	45	600	35		
dim. 30/01/22	250	26	400	60	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	250	24	400	23	180	18	450	43	130	22	130	23	450	26		
lun. 31/01/22	250	26	250	37	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	150	14	420	25	190	19	350	33	150	25	150	27	445	26		
mar. 01/02/22	250	26	220	33	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	200	19	330	19	205	20	220	21	160	27	150	27	450	26		
mer. 02/02/22	250	26	200	30	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	250	24	300	18	200	20	250	24	190	32	230	23	450	26		
ven. 03/02/22	250	26	220	33	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	340	30	290	24	300	18	200	20	250	24	130	22	130	23	365	21		
ven. 04/02/22	300	31	250	37	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	350	34	300	18	250	25	250	24	110	19	170	30	480	28		
sam. 05/02/22	250	26	220	33	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	500	48	295	17	500	49	250	24	210	36	190	34	435	26		
dim. 06/02/22	250	26	170	25	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	500	48	800	47	200	20	220	21	100	17	100	18	450	26		
lun. 07/02/22	250	26	200	30	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	400	39	600	35	200	20	250	24	130	22	180	32	450	26		
mar. 08/02/22	250	26	220	33	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	340	30	290	24	300	18	200	20	390	39	250	24	180	31	210	38		
mer. 09/02/22	250	26	200	30	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	500	48	295	17	500	49	250	24	210	36	190	34	435	26		
jeu. 10/02/22	250	26	200	30	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	500	48	350	20	500	49	225	21	450	76	410	73	425	25		
ven. 11/02/22	300	31	250	37	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	500	45	500	48	370	22	500	49	300	29	450	76	480	86	495	29		
sam. 12/02/22	300	31	250	37	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	400	36	500	48	700	41	350	34	300	29	250	42	250	45	600	35		
dim. 13/02/22	250	26	200	30	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	250	24	200	20	250	24	350	33	130	22	130	23	450	26		
lun. 14/02/22	250	26	220	33	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	300	29	320	19	200	20	220	21	130	22	130	23	340	20		
mar. 15/02/22	250	26	250	37	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	250	24	320	19	225	22	200	19	120	20	105	19	365	21		

mer. 16/02/22	250	26	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	180	17	390	23	225	22	250	24	155	26	125	22	345	20
jeu. 17/02/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	180	17	330	19	190	19	300	29	175	30	140	25	470	28
ven. 18/02/22	300	31	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	500	45	300	29	330	19	300	30	350	33	170	29	160	29	700	41
sam. 19/02/22	300	31	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	28	400	36	500	48	700	41	300	30	350	33	250	42	250	45	600	35
dim. 20/02/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	300	27	300	29	400	23	180	18	300	29	130	22	130	23	450	26
lun. 21/02/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	210	20	370	22	270	27	300	29	200	34	150	27	340	20
mar. 22/02/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	300	27	220	21	370	22	220	22	300	29	150	25	150	27	340	20
mer. 23/02/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	300	27	150	14	400	23	190	19	300	29	100	17	150	27	300	18
jeu. 24/02/22	400	41	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	650	36	400	36	270	26	330	19	300	30	350	33	160	27	130	23	400	24
ven. 25/02/22	1000	103	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	500	48	700	41	300	30	400	38	250	42	250	45	600	35
sam. 26/02/22	500	52	450	67	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	300	29	400	23	200	22	450	43	130	22	130	23	450	26
dim. 27/02/22	300	31	500	75	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	220	21	370	22	225	22	500	48	170	29	110	20	380	22
lun. 28/02/22	250	26	500	75	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	210	20	310	18	190	19	500	48	170	29	140	25	370	22
mar. 01/03/22	250	26	500	75	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	220	21	360	21	115	11	500	48	160	27	170	30	390	23
mer. 02/03/22	250	26	450	67	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	150	14	380	22	205	20	450	43	140	24	120	21	370	22
jeu. 03/03/22	250	26	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	300	29	360	21	250	25	400	38	160	27	125	22	480	28
ven. 04/03/22	300	31	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	500	48	700	41	300	30	350	33	250	42	250	45	600	35
sam. 05/03/22	80	28	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	250	24	400	23	200	20	300	29	130	22	130	23	450	26
dim. 06/03/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	300	29	400	23	190	19	300	29	185	31	100	18	370	22
lun. 07/03/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	300	29	400	23	210	21	300	29	155	26	150	27	305	18
mar. 08/03/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	250	24	380	22	225	22	300	29	130	22	130	23	360	21
mer. 09/03/22	250	26	200	33	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	300	29	330	19	170	17	220	21	150	25	150	27	305	18
jeu. 10/03/22	250	26	200	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	475	42	500	48	700	41	240	24	250	24	170	29	150	27	425	25
ven. 11/03/22	300	31	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	500	48	700	41	300	30	250	24	250	42	250	45	600	35
sam. 12/03/22	300	31	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	500	48	700	41	300	30	250	24	250	42	250	45	600	35
dim. 13/03/22	250	26	200	30	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	300	29	400	23	200	20	200	19	130	22	130	23	450	26
lun. 14/03/22	250	26	225	34	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	200	19	400	23	300	30	225	21	160	27	125	22	350	21
mar. 15/03/22	250	26	225	34	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	240	23	310	18	600	59	225	21	140	24	160	29	355	21
mer. 16/03/22	250	26	200	30	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	200	19	370	22	550	54	200	19	160	27	95	17	380	22
jeu. 17/03/22	250	26	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	120	12	220	13	650	64	250	24	120	20	120	21	300	18
ven. 18/03/22	300	31	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	500	45	210	20	370	22	750	74	250	24	150	25	150	27	900	53
sam. 19/03/22	300	31	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	500	48	600	35	750	74	300	29	250	42	250	45	600	35
dim. 20/03/22	250	26	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	300	29	800	47	750	74	250	24	130	22	130	23	450	26
lun. 21/03/22	250	26	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	130	13	1000	58	600	59	250	24	110	19	105	19	360	21
mar. 22/03/22	300	31	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	250	22	400	39	1000	58	525	52	250	24	140	24	150	27	359	21
mer. 23/03/22	1000	103	200	30	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	600	58	1000	58	450	44	200	19	150	25	120	21	260	15
jeu. 24/03/22	1000	103	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	700	68	1000	58	400	39	250	24	130	22	80	14	550	32
ven. 25/03/22	1000	103	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	450	40	1000	97	1000	58	350	34	350	33	100	17	130	23	500	29
sam. 26/03/22	1000	103	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	1000	97	1000	58	300	30	300	29	250	42	250	45	600	35
dim. 27/03/22	1000	103	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	1000	97	1000	58	250	25	250	24	130	22	130	23	450	26
lun. 28/03/22	1000	103	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	400	36	1000	97	1000	58	115	11	250	24	120	20	120	21	380	22
mar. 29/03/22	300	31	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	1000	55	300	27	1000	97	1000	58	205	20	200	19	140	24	100	18	335	20
mer. 30/03/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	900	50	300	27	1000	97	1000	58	160	16	220	21	100	17	120	21	380	22
jeu. 31/03/22	250	26	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	800	44	300	27	1000	97	1000	58	190	19	325	31	120	20	120	21	330	19
ven. 01/04/22	300	31	500	75	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	700	39	400	36	1000	97	1000	58	430	42	250	24	160	27	150	27	460	27
sam. 02/04/22	300	31	300	45	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	600	33	400	36	1000	97	1000	58	300	30	300	29	250	42	250	45	600	35
dim. 03/04/22	250	26	250	37	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	400	36	1000	97	1000	58	200	20	250	24	130	22	130	23	500	29
lun. 04/04/22	250	26	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	1000	97	1000	58	205	20	250	24	130	22	140	25	700	41

mar. 05/04/22	250	26	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	1000	97	1000	58	155	15	250	24	130	22	165	29	800	47	
mer. 06/04/22	250	26	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	1000	97	1000	58	155	11	275	26	100	17	150	27	800	47	
jeu. 07/04/22	250	26	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	350	31	1000	97	1000	58	160	16	275	26	150	25	150	27	800	47	
ven. 08/04/22	300	31	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	1000	97	1000	58	400	39	350	33	200	34	200	36	700	41	
sam. 09/04/22	300	31	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	28	400	36	1000	97	1000	58	350	34	350	33	250	42	250	45	600	35	
dim. 10/04/22	250	26	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	400	36	1000	97	1000	58	250	25	300	29	130	22	130	23	500	29	
lun. 11/04/22	250	26	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	1000	97	1000	58	125	12	380	36	140	24	110	20	400	24	
mar. 12/04/22	250	26	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	1000	97	1000	58	200	20	250	24	150	25	180	32	380	22	
mer. 13/04/22	250	26	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	200	18	1000	97	1000	58	180	18	250	24	120	20	130	23	380	22	
jeu. 14/04/22	250	26	350	52	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	350	31	1000	97	1000	58	185	18	250	24	120	20	140	25	590	35	
ven. 15/04/22	300	31	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	350	31	1000	97	1000	58	400	39	450	43	170	29	200	36	700	41	
sam. 16/04/22	300	31	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	350	31	1000	97	1000	58	350	34	400	38	250	42	250	45	800	47	
dim. 17/04/22	250	26	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	300	27	1000	97	1000	58	300	30	350	33	180	31	170	30	700	41	
lun. 18/04/22	250	26	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	250	22	1000	97	1000	58	300	30	350	33	180	31	170	30	700	41	
mar. 19/04/22	250	26	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	250	22	1000	97	1000	58	200	20	300	29	130	22	130	23	500	29	
mer. 20/04/22	250	26	400	60	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	325	29	1000	97	1000	58	205	20	250	24	90	15	140	25	360	21	
jeu. 21/04/22	250	26	450	67	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	225	20	1000	97	1000	58	200	20	280	27	150	27	150	27	370	22	
ven. 22/04/22	250	26	500	75	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	350	31	1000	97	1000	58	195	19	250	24	130	22	120	21	345	20	
sam. 23/04/22	300	31	500	75	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	375	33	1000	97	1000	58	340	33	350	33	130	22	130	23	400	24	
dim. 24/04/22	250	26	500	75	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	300	27	1000	97	1000	58	200	20	300	29	130	22	130	23	500	29	
lun. 25/04/22	250	26	500	75	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	300	27	1000	97	1000	58	200	20	300	29	105	18	120	21	330	19	
mar. 26/04/22	250	26	500	75	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	1000	97	900	53	190	19	250	24	140	24	150	27	400	24	
mer. 27/04/22	250	26	550	82	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	1000	97	800	47	210	21	200	19	150	25	150	27	340	20	
jeu. 28/04/22	250	26	550	82	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	1000	97	700	41	190	19	200	19	120	20	120	21	330	19	
ven. 29/04/22	300	31	550	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	1000	97	600	35	400	39	350	33	160	27	140	25	400	24	
sam. 30/04/22	250	26	650	97	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	350	31	1000	97	600	35	300	30	300	29	300	51	300	54	600	35	
dim. 01/05/22	250	26	600	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	350	31	1000	97	600	35	200	20	250	24	350	59	350	63	450	26	
lun. 02/05/22	250	26	600	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	350	31	1000	97	400	23	235	23	250	24	500	85	500	89	365	21	
mar. 03/05/22	250	26	600	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	1000	97	280	16	210	21	225	21	500	85	500	89	330	19	
mer. 04/05/22	250	26	600	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	350	31	1000	97	330	19	200	20	350	33	400	68	400	71	380	22	
jeu. 05/05/22	250	26	600	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	325	29	1000	97	600	35	200	20	350	33	300	51	300	54	320	19	
ven. 06/05/22	250	26	600	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	1000	97	700	41	400	39	350	33	42	250	45	350	21	400	24
sam. 07/05/22	300	31	600	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	300	27	1000	97	600	35	300	30	300	29	250	42	250	45	600	35	
dim. 08/05/22	250	26	600	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	250	22	1000	97	400	23	200	20	250	24	130	22	130	23	450	26	
lun. 09/05/22	250	26	600	90	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	350	31	1000	97	180	11	200	20	250	24	130	22	130	23	330	19	
mar. 10/05/22	250	26	650	97	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	325	29	1000	97	450	26	350	34	250	24	160	27	110	20	400	24	
mer. 11/05/22	250	26	650	97	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	1000	97	330	19	400	39	250	24	170	29	100	18	330	19	
jeu. 12/05/22	250	26	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	1000	97	360	21	500	49	250	24	120	20	120	21	310	18	
ven. 13/05/22	250	26	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	1000	97	380	22	700	69	350	33	150	25	150	27	570	34	
sam. 14/05/22	300	31	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	400	36	1000	97	700	41	800	79	300	29	250	42	250	45	600	35	
dim. 15/05/22	250	26	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	300	27	1000	97	350	20	1000	99	250	24	130	22	130	23	450	26	
lun. 16/05/22	500	52	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	600	33	300	27	380	37	1000	58	1000	99	250	24	300	51	300	54	380	22	
mar. 17/05/22	500	52	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	500	48	1000	58	800	79	250	24	250	42	250	45	650	38	
mer. 18/05/22	250	26	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	400	39	1000	58	700	69	300	29	120	20	110	20	400	24	
jeu. 19/05/22	250	26	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	300	27	370	36	1000	58	600	59	350	33	120	20	100	18	380	22	
ven. 20/05/22	300	31	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	400	22	400	36	380	37	1000	58	500	49	350	33	120	20	100	18	380	22	
sam. 21/05/22	300	31	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	500	28	400	36	380	37	1000	58	400	39	300	29	250	42	250	45	600	35	
dim. 22/05/22	250	26	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	1000	96	450	25	300	27	500	48	400	23	300	30	250	24	130	22	130	23	400	24	
lun. 23/05/22	250	26	700	104	1000	124	1000	117	1000	126	10																				

Deuxième tableau répertoriant la quantité d'eau distribuée chaque jour pour chaque individu pour le deuxième semestre de 2022, du 11/06/2022 au 21/11/2022 (tableau coupé en trois parties, sur les trois prochaines pages).

Nom individu	A		B		D		E		F		G		H		J		K		L		N		O			
	Poids utilisé pour les calculs	Type de régime : CH / CA / free / semi-free	Quantité d'eau distribuée	en mL	en mL/kg																					
sam. 11/06/22	10,05 kg	CH	300	30	750	106	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	1000	102	600	31	400	38	250	37	250	37
dim. 12/06/22	250	25	750	106	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	1000	102	360	19	250	24	130	19	130	19
lun. 13/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	400	21	250	24	180	26	120	18
mar. 14/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	51	400	21	350	33	160	24	130	19
mer. 15/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	71	300	16	350	33	130	19	145	21
jeu. 16/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	61	300	16	220	21	130	19	130	19
ven. 17/06/22	300	30	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	51	400	21	450	43	150	22	150	22
sam. 18/06/22	300	30	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	41	600	31	300	28	250	37	250	37
dim. 19/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	600	32	300	31	400	21	250	24	140	21	130	19
lun. 20/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	26	400	21	165	16	160	24	130	19
mar. 21/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	31	350	18	220	21	170	25	170	25
mer. 22/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	23	600	31	300	28	150	22	130	19
jeu. 23/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	22	500	26	200	19	150	22	140	21
ven. 24/06/22	300	30	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	29	1000	52	500	47	160	24	140	21
sam. 25/06/22	300	30	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	1000	52	300	28	250	37	250	37
dim. 26/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	350	36	1000	52	200	19	130	19	130	19
lun. 27/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	26	1000	52	230	22	180	26	110	16
mar. 28/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	26	1000	52	250	24	120	18	120	18
mer. 29/06/22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	26	1000	52	300	28	150	22	150	22
jeu. 30/06/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	31	1000	52	500	47	130	19	130	19
ven. 01/07/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	300	31	1000	52	700	66	160	24	150	22
sam. 02/07/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	600	61	1000	52	1000	95	250	37	250	37
dim. 03/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	300	31	1000	52	1000	95	130	19	130	19
lun. 04/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	300	29	1000	52	1000	95	150	22	140	21
mar. 05/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	280	29	1000	52	1000	95	190	28	160	24
mer. 06/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	230	23	1000	52	1000	95	140	21	140	21
jeu. 07/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	280	29	1000	52	1000	95	140	21	150	22
ven. 08/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	360	37	1000	52	1000	95	150	22	140	21
sam. 09/07/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	1000	52	1000	95	250	37	250	37
dim. 10/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	300	31	1000	52	1000	95	130	19	130	19
lun. 11/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	320	33	1000	52	1000	95	175	26	140	21
mar. 12/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	350	36	1000	52	1000	95	130	19	120	18
mer. 13/07/22	400	40	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	380	39	1000	52	1000	95	150	22	160	24
jeu. 14/07/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	500	51	1000	52	1000	95	140	21	130	19
ven. 15/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	600	61	1000	52	1000	95	160	24	140	21
sam. 16/07/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	1000	52	1000	95	250	37	250	37
dim. 17/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	300	31	1000	52	1000	95	140	21	130	19
lun. 18/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	330	34	1000	52	1000	95	160	24	150	22
mar. 19/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	350	36	1000	52	1000	95	180	26	150	22

mer. 20/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	270	28	1000	52	1000	95	210	31	200	30	
jeu. 21/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	330	34	1000	52	1000	95	180	26	170	25	
ven. 22/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	380	39	1000	52	1000	95	190	28	180	27	
sam. 23/07/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	600	61	1000	52	1000	95	300	44	300	44	
dim. 24/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	400	41	1000	52	1000	95	290	43	290	43	
lun. 25/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	330	34	1000	52	1000	95	250	37	240	36	
mar. 26/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	370	38	1000	52	1000	95	180	26	140	21	
mer. 27/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	290	30	1000	52	1000	95	180	26	130	19	
jeu. 28/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	330	34	1000	52	1000	95	190	28	180	27	
ven. 29/07/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	350	36	1000	52	1000	95	160	24	160	24	
sam. 30/07/22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	550	56	1000	52	1000	95	300	44	290	43	
dim. 31/07/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	800	82	1000	52	1000	95	140	21	140	21	
lun. 01/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	200	29	180	27	
mar. 02/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	210	31	150	22	
mer. 03/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	190	28	150	22	
jeu. 04/08/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	185	27	160	24	
ven. 05/08/22	400	40	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	200	29	200	30	
sam. 06/08/22	400	40	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	350	51	350	52	
dim. 07/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	350	51	350	52	
lun. 08/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	500	74	500	74	
mar. 09/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	500	74	500	74	
mer. 10/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	400	59	400	59	
jeu. 11/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	300	44	300	44	
ven. 12/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	250	37	250	37	
sam. 13/08/22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	1000	102	1000	52	1000	95	200	29	200	30	
dim. 14/08/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	1000	102	1000	52	1000	95	180	26	180	27	
lun. 15/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	130	19	130	19	
mar. 16/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	74	500	74	500	74
mer. 17/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	400	59	400	59	
jeu. 18/08/22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	400	59	400	59	
ven. 19/08/22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	300	44	300	44	
sam. 20/08/22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	1000	102	1000	52	1000	95	230	34	230	34	
dim. 21/08/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	1000	102	1000	52	1000	95	250	37	250	37	
lun. 22/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	102	1000	52	1000	95	150	22	150	22	
mar. 23/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	1000	92	1000	52	1000	95	180	26	170	25	
mer. 24/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	800	82	1000	52	1000	95	210	31	150	22	
jeu. 25/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	800	82	1000	52	1000	95	160	24	160	24	
ven. 26/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	700	71	1000	52	1000	95	190	28	160	24	
sam. 27/08/22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	600	61	1000	52	1000	95	220	32	200	30	
dim. 28/08/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	1000	52	1000	95	350	51	350	52	
lun. 29/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	400	41	1000	52	1000	95	150	22	140	21	
mar. 30/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	270	28	1000	52	1000	95	200	29	200	30	
mer. 31/08/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	300	31	1000	52	1000	95	200	29	180	27	
jeu. 01/09/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	210	21	1000	52	1000	95	170	25	150	22	
ven. 02/09/22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	280	29	1000	52	1000	95	190	28	170	25	
sam. 03/09/22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	280	29	1000	52	1000	95	250	37	230	34	
dim. 04/09/22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	1000	52	1000	95	380	56	350	52	
													450	24	600	61	1000	52	1000	95	160	24	150	22	

lun. 05/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	600	61	1000	52	1000	95	230	34	190	28
mar. 06/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	500	51	1000	52	1000	95	210	31	160	24
mer. 07/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	400	41	1000	52	1000	95	190	28	185	27
jeu. 08/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	300	31	1000	52	1000	95	200	29	170	25
ven. 09/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	500	51	1000	52	1000	95	350	51	350	52
sam. 10/ 09/ 22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	1000	52	1000	95	400	59	500	74
dim. 11/ 09/ 22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	300	31	1000	52	1000	95	600	88	600	89
lun. 12/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	310	32	1000	52	1000	95	1000	147	1000	148
mar. 13/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	370	38	1000	52	1000	95	1000	147	1000	148
mer. 14/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	280	29	1000	52	1000	95	1000	147	1000	148
jeu. 15/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	230	23	1000	52	1000	95	1000	147	1000	148
ven. 16/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	330	34	1000	52	1000	95	1000	147	1000	148
sam. 17/ 09/ 22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	1000	52	1000	95	1000	147	1000	148
dim. 18/ 09/ 22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	300	31	1000	52	1000	95	1000	147	1000	148
lun. 19/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	280	29	900	47	1000	95	1000	147	1000	148
mar. 20/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	240	24	830	43	1000	95	1000	147	1000	148
mer. 21/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	280	29	770	40	1000	95	1000	147	1000	148
jeu. 22/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	180	18	720	38	1000	95	1000	147	1000	148
ven. 23/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	280	29	680	35	1000	95	1000	147	1000	148
sam. 24/ 09/ 22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	640	33	1000	95	1000	147	1000	148
dim. 25/ 09/ 22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	300	31	600	31	1000	95	1000	147	1000	148
lun. 26/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	300	31	580	30	1000	95	1000	147	1000	148
mar. 27/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	280	29	600	31	1000	95	1000	147	1000	148
mer. 28/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	270	28	1000	52	1000	95	1000	147	1000	148
jeu. 29/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	300	31	450	23	1000	95	1000	147	1000	148
ven. 30/ 09/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	230	23	600	31	1000	95	1000	147	1000	148
sam. 01/ 10/ 22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	550	29	1000	95	1000	147	1000	148
dim. 02/ 10/ 22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	300	31	450	23	1000	95	1000	147	1000	148
lun. 03/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	350	36	900	47	1000	95	1000	147	1000	148
mar. 04/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	300	31	375	20	1000	95	1000	147	1000	148
mer. 05/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	400	41	325	17	1000	95	1000	147	1000	148
jeu. 06/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	500	51	330	17	1000	95	1000	147	1000	148
ven. 07/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	600	61	340	18	1000	95	1000	147	1000	148
sam. 08/ 10/ 22	350	35	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	450	23	1000	95	1000	147	1000	148
dim. 09/ 10/ 22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	450	24	300	31	300	16	1000	95	1000	147	1000	148
lun. 10/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	400	41	300	16	1000	95	1000	147	1000	148
mar. 11/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	500	51	300	16	1000	95	1000	147	1000	148
mer. 12/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	600	61	300	16	1000	95	1000	147	1000	148
jeu. 13/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	700	71	300	16	1000	95	800	118	500	74
ven. 14/ 10/ 22	400	40	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	700	71	350	18	1000	95	430	63	450	67
sam. 15/ 10/ 22	300	30	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	400	21	1000	95	350	51	350	52
dim. 16/ 10/ 22	250	25	300	42	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	300	31	300	16	1000	95	200	29	250	37
lun. 17/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	500	51	300	16	1000	95	230	34	500	74
mar. 18/ 10/ 22	250	25	800	113	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	700	71	400	21	1000	95	220	32	450	67
mer. 19/ 10/ 22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	700	71	440	23	1000	95	220	32	450	67
jeu. 20/ 10/ 22	250	25	700	99	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	700	71	390	20	1000	95	200	29	450	67
ven. 21/ 10/ 22	350	35	700	99	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	600	61	400	21	1000	95	350	51	500	74
sam. 22/ 10/ 22	300	30	450	63	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	400	21	1000	95	400	59	400	59
dim. 23/ 10/ 22	250	25	450	63	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	300	31	300	16	1000	95	170	25	350	52
lun. 24/ 10/ 22	250	25	450	63	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	230	23	290	15	1000	95	200	29	400	59
mar. 25/ 10/ 22	250	25	380	54	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	210	21	290	15	1000	95	200	29	400	59
mer. 26/ 10/ 22	250	25	380	54	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	160	16	280	15	1000	95	200	29	400	59
jeu. 27/ 10/ 22	250	25	320	45	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	230	23	400	21	1000	95	200	29	400	59
ven. 28/ 10/ 22	250	25	320	45	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	230	23	300	16	1000	95	400	59	400	59
sam. 29/ 10/ 22	350	35	370	52	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	500	27	500	51	500	26	1000	95	380	56	380	56
dim. 30/ 10/ 22	300	30	220	31	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	600	61	500	26	1000	95	160	24	270	40
lun. 31/ 10/ 22	300	30	300	42	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93	400	21	600	61	350	18	1000	95	300	44	400	59
mar. 01/ 11/ 22	300	30	210	30	1000	115	1000	101	1000	130	1000	93												

Annexe 3 : Modèle du tableur Excel utilisé pour l'analyse éthologique d'une journée de 24 heures

CA = contrôle alimentaire ; CH = contrôle hydrique.

NOM ANIMAL	Type de régime suivi pendant l'analyse : CH / CA / free / semi-free	Heure de début de l'enregistrement : ...		Heure de début d'éclairage : ...						Heure de fin d'éclairage : ...		Nuit = période d'extinction des lumières	
Date du jour	N° de l'enregistrement	1	2	3	Heure de fin de l'enregistrement : ...	
	Durée de l'enregistrement (en minutes)	45	45	45 à ...	
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT		Durées de chaque comportement en minutes										Durée totale (min)	% associé
Alimentation	Mange											0	0,0%
	Boit											0	0,0%
	Essaye de boire (lèche, touche ou secoue le biberon)											0	0,0%
	Reste devant le biberon sans boire											0	0,0%
Inactivité	N'est engagé dans aucune activité, les mains accrochées aux barreaux de la cage ou assis face au barreaux											0	0,0%
	N'est engagé dans aucune activité, assis dans sa cage (activité au niveau des mains parfois non perceptible)											0	0,0%
	Regarde le dessin animé (ou est en face)											0	0,0%
Activité	Dort / se repose (yeux fermés ou allongé)											0	0,0%
	Manipule des objets dans sa cage ou de la nourriture											0	0,0%
	Investigue sa cage / fourrage (cherche, se déplace, renifle, touche...)											0	0,0%
Comportements physiologiques	Manipule des objets d'enrichissement (jouets, miroir, bac de fourrage, ...)											0	0,0%
	Urine, défèque											0	0,0%
	Se frotte aux barreaux											0	0,0%
Interactions sociales	Fait sa toilette / s'auto-inspecte											0	0,0%
	Toilette son voisin											0	0,0%
	Se fait toiletter par son voisin											0	0,0%
	Présente ses parties génitales											0	0,0%
	Autre comportement affiliatif											0	0,0%
Interactions avec les humains	Comportement agressif / négatif											0	0,0%
	Comportement de soumission											0	0,0%
	Training / session de travail											0	0,0%
Autres comportements	Interaction hors training affiliative											0	0,0%
	Interaction hors training négative											0	0,0%
	Secoue sa cage ou celle de son voisin											0	0,0%
	Se gratte le corps											0	0,0%
	Se gratte la tête/le poste											0	0,0%
	Auto-mutilation											0	0,0%
Stéréotypies	Fixe son regard quelque part											0	0,0%
	Baille											0	0,0%
	Touche son poste / collier de façon répétitive											0	0,0%
	Manipule autre chose de façon répétitive											0	0,0%
	Mord / lèche les barreaux de façon répétitive											0	0,0%
	Toiletage compulsif											0	0,0%
Comportement sexuel	Tourne en rond / fait des allers et retours de gauche à droite de façon répétitive											0	0,0%
	Mouvements moteurs répétitifs											0	0,0%
Autres	Se touche les parties génitales compulsivement											0	0,0%
	Masturbation											0	0,0%
Autres	Allo-masturbation (atypique)											0	0,0%
	Activité indéterminée (caché ou problème vidéo)											0	0,0%
TOTAL		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0%
POSITION DANS L'ENVIRONNEMENT		Durées de chaque comportement en minutes										Durée totale (min)	% associé
Posture (les moments de déplacements ne sont pas comptés)	Bipède											0	0,0%
	Assis											0	0,0%
	Perché											0	0,0%
	Quatre-pattes (marche/exploration)											0	0,0%
	Allongé											0	0,0%
Position	TOTAL											0	0,0%
	Etage du haut											0	0,0%
Locomotion	Etage du bas											0	0,0%
	Nombre de déplacements (=changement de position dans la cage, ne compte pas les allers-retours)											0	... / heure

Conclusion des observations faites sur la nuit : ...

Annexe 4 : Analyses positionnelles

Analyse positionnelle synthétisée de l'individu A pour la période n°1

Individu A		02/08/2023		03/08/2023		04/08/2023		05/08/2023 (week-end)		TOTAL	
Type de régime suivi pendant l'analyse : contrôle hydrique		Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT											
Posture (les moments de simples déplacements ne sont pas comptés)	Bipède	41	6,4%	21	3,1%	23	3,4%	18	2,6%	103	3,8%
	Assis	416	65,2%	478	69,6%	471	69,3%	521	73,9%	1886	69,6%
	Perché	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Quatre-pattes (marche/exploration)	181	28,4%	178	25,9%	185	27,2%	158	22,4%	702	25,9%
	Allongé	0	0,0%	10	1,5%	1	0,1%	8	1,1%	19	0,7%
	TOTAL	638	100,0%	687	100,0%	680	100,0%	705	100,0%	2710	100,0%
Position	Etage du haut	368	57,7%	327	47,5%	385	56,6%	365	57,5%	1445	54,7%
	Etage du bas	270	42,3%	361	52,5%	295	43,4%	270	42,5%	1196	45,3%
Locomotion	Nombre de déplacements (=changement de position dans la cage, ne compte pas les AR)	261	24,6 / heure	200	17,5 / heure	242	21,5 / heure	230	18,4 / heure	933	environ 21 / heure

Analyse positionnelle synthétisée de l'individu A pour la période n°2

Individu A		02/08/2023		03/08/2023		05/08/2023 (week-end)		TOTAL	
Type de régime suivi pendant l'analyse : contrôle hydrique		Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT									
Posture (les moments de simples déplacements ne sont pas comptés)	Bipède	84	35,7%	86	12,2%	45	6,6%	215	13,2%
	Assis	84	35,7%	452	64,1%	424	61,9%	960	59,1%
	Perché	26	11,1%	48	6,8%	19	2,8%	93	5,7%
	Quatre-pattes (marche/exploration)	41	17,4%	105	14,9%	194	28,3%	340	20,9%
	Allongé	0	0,0%	14	2,0%	3	0,4%	17	1,0%
	TOTAL	235	100,0%	705	100,0%	685	100,0%	1625	100,0%
Position	Etage du haut	128	54,5%	506	71,8%	420	61,2%	1054	64,8%
	Etage du bas	107	45,5%	199	28,2%	266	38,8%	572	35,2%
Locomotion	Nombre de déplacements (=changement de position dans la cage, ne compte pas les AR)	230	59 / heure	407	35 / heure	371	32,5 / heure	1008	environ 37 / heure

Analyse positionnelle synthétisée de l'individu B pour la période n°1

Individu B		24/07/2023		25/07/2023		26/07/2023		27/07/2023		TOTAL	
Type de régime suivi pendant l'analyse : contrôle hydrique		Durée totale (min)	% associé								
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT											
Posture (les moments de simples déplacements ne sont pas comptés)	Bipède	3	0,6%	12	1,7%	5	0,8%	3	0,4%	23	0,9%
	Assis	405	80,0%	314	45,5%	355	55,8%	428	62,9%	1502	59,8%
	Perché	39	7,7%	37	5,4%	20	3,1%	22	3,2%	118	4,7%
	Quatre-pattes (marche/exploration)	59	11,7%	327	47,4%	256	40,3%	227	33,4%	869	34,6%
	Allongé	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	TOTAL	506	100,0%	690	100,0%	636	100,0%	680	100,0%	2512	100,0%
Position	Etage du haut	486	96,0%	658	95,4%	522	82,2%	657	96,6%	2323	92,5%
	Etage du bas	20	4,0%	32	4,6%	113	17,8%	23	3,4%	188	7,5%
Locomotion	Nombre de déplacements	139	16,5 / heure	290	25 / heure	216	20,4 / heure	172	15,2 / heure	817	environ 20 / heure

Analyse positionnelle synthétisée de l'individu B pour la période n°2

Individu B		16/01/2024		17/01/2024		18/01/2024		TOTAL	
Type de régime suivi pendant l'analyse : semi-free		Durée totale (min)	% associé						
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT									
Posture (les moments de simples déplacements ne sont pas comptés)	Bipède	22	3,5%	12	1,9%	18	2,7%	52	2,7%
	Assis	368	58,9%	279	43,6%	400	59,7%	1047	54,1%
	Perché	60	9,6%	34	5,3%	49	7,3%	143	7,4%
	Quatre-pattes (marche/exploration)	175	28,0%	315	49,2%	203	30,3%	693	35,8%
	Allongé	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	TOTAL	625	100,0%	640	100,0%	670	100,0%	1935	100,0%
Position	Etage du haut	587	89,6%	473	74,5%	565	84,3%	1625	82,9%
	Etage du bas	68	10,4%	162	25,5%	105	15,7%	335	17,1%
Locomotion	Nombre de déplacements	257	25 / heure	250	23 / heure	310	28 / heure	817	environ 25 / heure

Analyse positionnelle synthétisée de l'individu C sur la période analysée

Individu C		23/08/2023		24/08/2023		25/08/2023		26/08/2023 (week-end)		TOTAL	
Type de régime suivi pendant l'analyse : semi-free		Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT											
Posture (les moments de simples déplacements ne sont pas comptés)	Bipède	27	3,9%	30	4,3%	24	3,5%	28	4,0%	109	3,9%
	Assis	409	59,3%	361	51,9%	512	74,0%	545	77,9%	1 827	65,8%
	Perché	33	4,8%	35	5,0%	38	5,5%	33	4,7%	139	5,0%
	Quatre-pattes (marche/exploration)	219	31,7%	264	38,0%	116	16,8%	78	11,1%	677	24,4%
	Allongé	2	0,3%	5	0,7%	2	0,3%	16	2,3%	25	0,9%
	TOTAL	690	100,0%	695	100,0%	692	100,0%	700	100,0%	2 777	100,0%
Position	Etage du haut	540	78,3%	634	91,2%	596	86,1%	455	65,0%	2 225	80,1%
	Etage du bas	150	21,7%	61	8,8%	96	13,9%	245	35,0%	552	19,9%
Locomotion	Nombre de déplacements	363	31,5 / heure	270	23,3 / heure	405	35 / heure	360	31 / heure	1 398	environ 30 / heure

Analyse positionnelle synthétisée de l'individu D sur la période analysée

Individu D		05/09/2023		06/09/2023		07/09/2023		09/09/2023 (week-end)		TOTAL	
Type de régime suivi pendant l'analyse : free		Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT											
Posture (les moments de simples déplacements ne sont pas comptés)	Bipède	49	7,0%	39	5,5%	69	9,9%	56	7,9%	213	7,6%
	Assis	478	67,8%	408	58,0%	381	54,7%	608	86,1%	1 875	66,7%
	Perché	5	0,7%	2	0,3%	16	2,3%	5	0,7%	28	1,0%
	Quatre-pattes (marche/exploration)	173	24,5%	254	36,1%	231	33,1%	37	5,2%	695	24,7%
	Allongé	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	TOTAL	705	100,0%	703	100,0%	697	100,0%	706	100,0%	2 811	100,0%
Position	Etage du haut	590	83,7%	612	87,1%	500	71,7%	575	81,4%	2 277	81,0%
	Etage du bas	115	16,3%	91	12,9%	197	28,3%	131	18,6%	534	19,0%
Locomotion	Nombre de déplacements	285	24,2 / heure	500	42,7 / heure	370	32 / heure	205	17,4 / heure	1 360	environ 29 / heure

Analyse positionnelle synthétisée de l'individu E sur la période analysée

Individu E		29/08/2023		31/08/2023		01/09/2023		TOTAL	
Type de régime suivi pendant l'analyse : contrôle alimentaire		Durée totale (min)	% associé						
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT									
Posture (les moments de simples déplacements ne sont pas comptés)	Bipède	15	2,3%	29	4,1%	16	2,5%	60	3,0%
	Assis	489	75,6%	480	68,2%	492	75,9%	1 461	73,1%
	Perché	19	2,9%	13	1,8%	2	0,3%	34	1,7%
	Quatre-pattes (marche/exploration)	124	19,2%	182	25,9%	138	21,3%	444	22,2%
	Allongé	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	TOTAL	647	100,0%	704	100,0%	648	100,0%	1 999	100,0%
Position	Etage du haut	586	87,9%	604	85,8%	596	86,1%	1 786	86,6%
	Etage du bas	81	12,1%	100	14,2%	96	13,9%	277	13,4%
Locomotion	Nombre de déplacements	370	33 / heure	270	24 / heure	405	35 / heure	1 045	environ 31 / heure

Annexe 5 : Éthogrammes synthétisés de l'individu A

Ethogramme synthétisé de l'individu A pour la période n°1

Individu A	Type de régime suivi pendant l'analyse : contrôle hydrique	02/08/2023		03/08/2023		04/08/2023		05/08/2023 (week-end)		TOTAL	
		Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé
Alimentation	Mange	33	4.7%	38	5.4%	45	6.4%	86	12.2%	202	7.2%
	Boit	3	0.4%	5	0.7%	6	0.9%	7	1.0%	21	0.7%
	Essaye de boire (lèche, touche ou secoue le biberon)	6	0.9%	3	0.4%	4	0.6%	5	0.7%	18	0.6%
Inactivité	Reste devant le biberon sans boire	69	9.8%	72	10.2%	56	7.9%	31	4.4%	228	8.1%
	N'est engagé dans aucune activité, assis dans sa cage (activité au niveau des mains parfois non perceptible)	213	30.2%	261	37.1%	252	35.7%	213	30.2%	939	33.3%
	Regarde le dessin animé (ou est en face)	13	1.8%	28	4.0%	10	1.4%	39	5.5%	90	3.2%
Activité	Dort / se repose (yeux fermés ou allongé)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Manipule des objets dans sa cage ou de la nourriture	28	4.0%	10	1.4%	5	0.7%	6	0.9%	49	1.7%
	Investigue sa cage / fourrage (cherche, se déplace, renifle, touche...)	48	6.8%	75	10.7%	96	13.6%	91	12.9%	310	11.0%
Comportements physiologiques	Manipule des objets d'enrichissement (jouets, miroir, bac de fourrage...)	86	12.2%	16	2.3%	6	0.9%	2	0.3%	110	3.9%
	Urine, défèque	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Se frotte aux barreaux	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Interactions sociales	Fait sa toilette / s'auto-inspecte	9	1.3%	4	0.6%	10	1.4%	8	1.1%	31	1.1%
	Toilette son voisin	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Se fait toiletter par son voisin	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Interactions avec les humains	Présente ses parties génitales	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Autre comportement affiliatif	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Comportement agressif / négatif	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Autres comportements	Comportement de soumission	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Training / session de travail	67	9.5%	15	2.1%	25	3.5%	0	0.0%	107	3.8%
	Interaction hors training affiliative	4	0.6%	3	0.4%	8	1.1%	1	0.1%	16	0.6%
Stereotypes	Interaction hors training négative	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Secoue sa cage ou celle de son voisin	6	0.9%	2	0.3%	5	0.7%	9	1.3%	22	0.8%
	Se gratte le corps	8	1.1%	6	0.9%	11	1.6%	7	1.0%	32	1.1%
Comportement sexuel	Se gratte la tételle poste	6	0.9%	4	0.6%	9	1.3%	7	1.0%	26	0.9%
	Auto-mutilation	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%
	Fixe son regard quelque part	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Autres	Baille	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Touche son poste / coller de façon répétitive	4	0.6%	6	0.9%	4	0.6%	8	1.1%	22	0.8%
	Manipule autre chose de façon répétitive	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Autres	Mord / lèche les barreaux de façon répétitive	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Toiletage compulsif	5	0.7%	6	0.9%	11	1.6%	11	1.6%	33	1.2%
	Tourne en rond / fait des allers et retours de gauche à droite de façon répétitive	54	7.7%	86	12.2%	78	11.1%	78	11.1%	296	10.5%
Autres	Mouvements moteurs répétitifs	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Se touche les parties génitales compulsivement	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Masturbation	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
TOTAL	Allo-masturbation (atypique)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Activité indéterminée (caché ou problème vidéo)	43	6.1%	43	6.1%	64	9.1%	65	9.2%	215	7.6%
	TOTAL	705	100.0%	703	100.0%	705	100.0%	705	100.0%	2818	100%

Ethogramme synthétisé de l'individu A pour la période n°2

Individu A	Type de régime suivi pendant l'analyse : free	08/01/2024		09/01/2024		10/01/2024		TOTAL	
		Durée totale (min)	% associé						
Alimentation	Mange	42	16,0%	78	11,1%	72	10,2%	192	11,5%
	Boit	5	1,9%	8	1,1%	15	2,1%	28	1,7%
	Essaye de boire (lèche, touche ou secoue le biberon)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Reste devant le biberon sans boire	8	3,0%	29	4,1%	9	1,3%	46	2,7%
Inactivité	N'est engagé dans aucune activité, les mains accrochées aux barreaux de la cage ou assis face aux barreaux	46	17,5%	275	39,0%	241	34,2%	562	33,6%
	N'est engagé dans aucune activité, assis dans sa cage (activité au niveau des mains parfois non perceptible)	9	3,4%	30	4,3%	28	4,0%	67	4,0%
Activité	Regarde le dessin animé (ou est en face)	0	0,0%	5	0,7%	0	0,0%	5	0,3%
	Dort / se repose (yeux fermés ou allongé)	4	1,5%	63	8,9%	50	7,1%	117	7,0%
	Manipule des objets dans sa cage ou de la nourriture	16	6,1%	21	3,0%	19	2,7%	56	3,3%
	Investigue sa cage / fourrage (cherche, se déplace, renifle, touche...)	31	11,8%	36	5,1%	79	11,2%	146	8,7%
Comportements physiologiques	Manipule des objets d'enrichissement (jouets, miroir, bac de fourrage, ...)	29	11,0%	31	4,4%	87	12,3%	147	8,8%
	Urine, défèque	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Interactions sociales	Se frotte aux barreaux	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Fait sa toilette / s'auto-inspecte	2	0,8%	15	2,1%	25	3,5%	42	2,5%
	Toilette son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se fait toiletter par son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Interactions avec les humains	Présente ses parties génitales	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Autre comportement affiliatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Comportement agressif / négatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Comportement de soumission	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres comportements	Training / session de travail	28	10,6%	0	0,0%	20	2,8%	48	2,9%
	Interaction hors training affiliative	9	3,4%	3	0,4%	3	0,4%	15	0,9%
	Interaction hors training négative	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Secoue sa cage ou celle de son voisin	3	1,1%	5	0,7%	2	0,3%	10	0,6%
Stéréotypies	Se gratte le corps	4	1,5%	9	1,3%	7	1,0%	20	1,2%
	Se gratte la tête/le poste	5	1,9%	10	1,4%	9	1,3%	24	1,4%
	Auto-mutilation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Fixe son regard quelque part	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Comportement sexuel	Baïlle	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Touche son poste / collier de façon répétitive	9	3,4%	20	2,8%	6	0,9%	35	2,1%
	Manipule autre chose de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Mord / lèche les barreaux de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres	Toiletage compulsif	0	0,0%	2	0,3%	7	1,0%	9	0,5%
	Tourne en rond / fait des allers et retours de gauche à droite de façon répétitive	12	4,6%	65	9,2%	26	3,7%	103	6,2%
	Mouvements moteurs répétitifs	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se touche les parties génitales compulsivement	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres	Masturbation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Allo-masturbation (atypique)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
TOTAL		263	100,0%	705	100,0%	705	100,0%	1673	100,0%

Annexe 6 : Éthogrammes synthétisés de l'individu B

Ethogramme synthétisé de l'individu B pour la période n°1

Individu B	Type de régime suivi pendant l'analyse : contrôle hydrique	24/07/2023		25/07/2023		26/07/2023		27/07/2023		TOTAL	
		Durée totale (min)	% associé								
Alimentation	Mange	5	1,0%	5	0,7%	9	1,3%	4	0,6%	23	0,9%
	Boit	2	0,4%	1	0,1%	1	0,1%	2	0,3%	6	0,2%
	Essaye de boire (lèche, touche ou secoue le biberon)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Inactivité	Reste devant le biberon sans boire	43	8,5%	141	20,4%	65	9,2%	139	19,8%	388	14,9%
	N'est engagé dans aucune activité, les mains accrochées aux barreaux de la cage ou assis face aux barreaux	151	29,8%	104	15,1%	97	13,8%	151	21,5%	503	19,3%
	N'est engagé dans aucune activité, assis dans sa cage (activité au niveau des mains parfois non perceptible)	123	24,3%	38	5,5%	41	5,8%	93	13,2%	295	11,3%
	Regarde le dessin animé (ou est en face)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Activité	Dort / se repose (yeux fermés ou allongé)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Manipule des objets dans sa cage ou de la nourriture	13	2,6%	18	2,6%	8	1,1%	8	1,1%	47	1,8%
	Investigue sa cage / fourrage (cherche, se déplace, renifle, touche...)	26	5,1%	34	4,9%	11	1,6%	14	2,0%	85	3,3%
	Manipule des objets d'enrichissement (jouets, miroir, bac de fourrage...)	4	0,8%	2	0,3%	103	14,6%	12	1,7%	121	4,6%
Comportements physiologiques	Urine, défèque	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se frotte aux barreaux	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Interactions sociales	Fait sa toilette / s'auto-inspecte	14	2,8%	1	0,1%	6	0,9%	7	1,0%	28	1,1%
	Toilette son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se fait toiletter par son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Présente ses parties génitales	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Interactions avec les humains	Autre comportement affiliatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Comportement agressif / négatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Comportement de soumission	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Training / session de travail	0	0,0%	0	0,0%	69	9,8%	23	3,3%	92	3,5%
Autres comportements	Interaction hors training affiliative	0	0,0%	8	1,2%	9	1,3%	5	0,7%	22	0,8%
	Interaction hors training négative	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Secoue sa cage ou celle de son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se gratte le corps	10	2,0%	9	1,3%	8	1,1%	13	1,8%	40	1,5%
Stéréotypies	Se gratte la tête/le poste	20	4,0%	7	1,0%	14	2,0%	14	2,0%	55	2,1%
	Auto-mutilation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Fixe son regard quelque part	2	0,4%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	0,1%
	Baille	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Comportement sexuel	Touche son poste / collier de façon répétitive	32	6,3%	6	0,9%	5	0,7%	5	0,7%	48	1,8%
	Manipule autre chose de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Mord / lèche les barreaux de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Toiletage compulsif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres	Tourne en rond / fait des allers et retours de gauche à droite de façon répétitive	36	7,1%	290	42,0%	242	34,3%	210	29,9%	778	29,9%
	Mouvements moteurs répétitifs	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se touche les parties génitales compulsivement	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Masturbation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres	Allo-masturbation (atypique)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Activité indéterminée (caché ou problème vidéo)	25	4,9%	26	3,8%	17	2,4%	3	0,4%	71	2,7%
TOTAL		506	100,0%	690	100,0%	705	100,0%	703	100,0%	2604	100,0%

Ethogramme synthétisé de l'individu B pour la période n°2

Individu B	Type de régime suivi pendant l'analyse : semi-free	16/01/2024		17/01/2024		18/01/2024		TOTAL	
		Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT									
Alimentation	Mange	60	8,6%	58	8,2%	86	12,3%	204	9,7%
	Boit	9	1,3%	7	1,0%	8	1,1%	24	1,1%
	Essaye de boire (lèche, touche ou secoue le biberon) Reste devant le biberon sans boire	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Inactivité	N'est engagé dans aucune activité, les mains accrochées aux barreaux de la cage ou assis face aux barreaux	2	0,3%	2	0,3%	6	0,9%	10	0,5%
	N'est engagé dans aucune activité, assis dans sa cage (activité au niveau des mains parfois non perceptible) Regarde le dessin animé (ou est en face) Dort / se repose (yeux fermés ou allongé)	178	25,4%	93	13,2%	172	24,6%	443	21,0%
Activité	Manipule des objets dans sa cage ou de la nourriture	38	5,4%	12	1,7%	27	3,9%	77	3,7%
	Investigue sa cage / fourrage (Cherche, se déplace, renifle, touche...)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Comportements physiologiques	Urine, défèque	8	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	8	0,4%
	Se frotte aux barreaux	25	3,6%	20	2,8%	20	2,9%	65	3,1%
Interactions sociales	Manipule des objets d'enrichissement (jouets, miroir, bac de fourrage, ...)	18	2,6%	70	9,9%	48	6,9%	136	6,5%
	Se fait toiletter par son voisin	3	0,4%	7	1,0%	2	0,3%	12	0,6%
Interactions avec les humains	Présente ses parties génitales	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Autre comportement affiliatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres comportements	Comportement agressif / négatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Comportement de soumission	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres comportements	Training / session de travail	30	4,3%	28	4,0%	33	4,7%	91	4,3%
	Interaction hors training affiliative	15	2,1%	15	2,1%	8	1,1%	38	1,8%
Stereotypies	Interaction hors training négative	1	0,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,0%
	Secoue sa cage ou celle de son voisin	0	0,0%	1	0,1%	0	0,0%	1	0,0%
Autres comportements	Se gratte le corps	7	1,0%	11	1,6%	7	1,0%	25	1,2%
	Se gratte la tête/le poste	7	1,0%	5	0,7%	6	0,9%	18	0,9%
Autres comportements	Auto-mutilation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Fixe son regard quelque part	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres comportements	Baïlle	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Touche son poste / collier de façon répétitive	9	1,3%	13	1,8%	10	1,4%	32	1,5%
Autres comportements	Manipule autre chose de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Mord / lèche les barreaux de façon répétitive	1	0,1%	1	0,1%	0	0,0%	2	0,1%
Autres comportements	Toiletage compulsif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Tourne en rond / fait des allers et retours de gauche à droite de façon répétitive	141	20,1%	251	35,6%	156	22,3%	548	26,0%
Autres comportements	Mouvements moteurs répétitifs	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se touche les parties génitales compulsivement	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres comportements	Masturbation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Allo-masturbation (atypique)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres	Activité indéterminée (caché ou problème video)	76	10,9%	45	6,4%	0	0,0%	121	5,7%
	TOTAL	700	100,0%	705	100,0%	700	100,0%	2105	100%

Annexe 7 : Éthogramme synthétisé de l'individu C

Individu C	Type de régime suivi pendant l'analyse : semi-free	23/08/2023		24/08/2023		25/08/2023		26/08/2023 (week-end)		TOTAL	
		Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé
Alimentation	Mange	31	4.4%	121	17.2%	99	14.0%	54	7.7%	305	10.8%
	Boit	0	0.0%	4	0.6%	6	0.9%	6	0.9%	16	0.6%
	Essaye de boire (lèche, touche ou secoue le biberon)	3	0.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	3	0.1%
	Reste devant le biberon sans boire	6	0.9%	9	1.3%	17	2.4%	20	2.9%	52	1.8%
	N'est engagé dans aucune activité; les mains accrochées aux barreaux de la cage ou assis face aux barreaux	141	20.0%	104	14.8%	122	17.3%	92	13.1%	459	16.3%
Inactivité	N'est engagé dans aucune activité; assis dans sa cage (activité au niveau des mains parfois non perceptible)	65	9.2%	69	9.8%	91	12.9%	131	18.7%	356	12.6%
	Regarde le dessin animé (ou est en face)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Dort / se repose (yeux fermés ou allongé)	4	0.6%	0	0.0%	0	0.0%	29	4.1%	33	1.2%
	Manipule des objets dans sa cage ou de la nourriture	23	3.3%	7	1.0%	7	1.0%	6	0.9%	43	1.5%
Activité	Investigue sa cage / fourrage (cherche, se déplace, renifle, touche...)	29	4.1%	16	2.3%	41	5.8%	45	6.4%	131	4.7%
	Manipule des objets d'enrichissement (jouets, miroir, bac de fourrage, ...)	21	3.0%	2	0.3%	2	0.3%	10	1.4%	35	1.2%
	Urne, défèque	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Se frotte aux barreaux	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Comportements physiologiques	Fait sa toilette / s'auto-inspecte	154	21.8%	123	17.4%	205	29.1%	223	31.9%	705	25.0%
	Toilette son voisin	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Se fait toiletter par son voisin	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Présente ses parties génitales	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Interactions sociales	Autre comportement affiliatif	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Comportement agressif / négatif	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Comportement de soumission	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Training / session de travail	15	2.1%	10	1.4%	13	1.8%	0	0.0%	38	1.3%
Interactions avec les humains	Interaction hors training affiliative	4	0.6%	4	0.6%	2	0.3%	1	0.1%	11	0.4%
	Interaction hors training négative	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%
	Secoue sa cage ou celle de son voisin	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%	1	0.0%
	Se gratte le corps	22	3.1%	16	2.3%	15	2.1%	19	2.7%	72	2.6%
Autres comportements	Se gratte la tête/le poste	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.0%
	Auto-mutilation	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Fixe son regard quelque part	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Baille	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Stéréotypies	Touche son poste / collier de façon répétitive	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Manipule autre chose de façon répétitive	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Mord / lèche les barreaux de façon répétitive	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Toiletage compulsif	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Autres	Tourne en rond / fait des allers et retours de gauche à droite de façon répétitive	181	25.7%	214	30.4%	84	11.9%	54	7.7%	533	18.9%
	Mouvements moteurs répétitifs	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Se touche les parties génitales compulsivement	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Comportement sexuel	Masturbation	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Allo-masturbation (atypique)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Autres	Activité indéterminée (caché ou problème vidéo)	5	0.7%	5	0.7%	1	0.1%	9	1.3%	20	0.7%
TOTAL		705	100.0%	705	100.0%	705	100.0%	700	100.0%	2815	100%

Annexe 8 : Éthogramme synthétisé de l'individu D

Individu D	Type de régime suivi pendant l'analyse : free	05/09/2023		06/09/2023		07/09/2023		09/09/2023 (week-end)		TOTAL	
		Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé	Durée totale (min)	% associé
INTERACTIONS AVEC L'ENVIRONNEMENT											
Alimentation	Mange	15	2,1%	13	1,8%	11	1,6%	7	1,0%	46	1,6%
	Bolt	9	1,3%	5	0,7%	5	0,7%	9	1,3%	28	1,0%
	Essaye de boire (léche, touche ou secoue le biberon)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Resté devant le biberon sans boire	1	0,1%	2	0,3%	11	1,6%	0	0,0%	14	0,5%
Inactivité	N'est engagé dans aucune activité, les mains accrochées aux barreaux de la cage ou assis face aux barreaux	170	24,1%	159	22,6%	186	26,7%	148	21,0%	663	23,6%
	N'est engagé dans aucune activité, assis dans sa cage (activité au niveau des mains parfois non perceptible)	52	7,4%	17	2,4%	33	4,7%	77	10,9%	179	6,4%
Activité	Regarde le dessin animé (ou est en face)	0	0,0%	25	3,6%	0	0,0%	0	0,0%	25	0,9%
	Dort / se repose (yeux fermés ou allongé)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Comportements physiologiques	Manipule des objets dans sa cage ou de la nourriture	2	0,3%	2	0,3%	1	0,1%	8	1,1%	13	0,5%
	Manipule sa cage / fourrage (cherche, se déplace, renifle, touche...)	25	3,5%	13	1,8%	18	2,6%	29	4,1%	85	3,0%
Interactions sociales	Manipule des objets d'enrichissement (jouets, miroir, bac de fourrage...)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Urine; défèque	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Interactions avec les humains	Se frotte aux barreaux	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Fait sa toilette / s'auto-inspecte	58	8,2%	57	8,1%	86	12,3%	191	27,1%	392	13,9%
Autres comportements	Toilette son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se fait toiletter par son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres comportements	Présente ses parties génitales	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Autre comportement affiliatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Stéréotypies	Comportement agressif / négatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Comportement de soumission	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres composants	Training / session de travail	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Interaction hors training affiliative	4	0,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	0,1%
Autres composants	Interaction hors training négative	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Secoue sa cage ou celle de son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres composants	Se gratte le corps	10	1,4%	9	1,3%	8	1,1%	13	1,8%	40	1,4%
	Se gratte la tête/le poste	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres composants	Auto-mutilation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Fixe son regard quelque part	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres composants	Baïlle	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Touche son poste / collier de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres composants	Manipule autre chose de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Mord / léche les barreaux de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres composants	Toiletage compulsif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Tourne en rond / fait des allers et retours de gauche à droite de façon répétitive	129	18,3%	232	33,0%	203	29,1%	22	3,1%	586	20,8%
Autres composants	Mouvements moteurs répétitifs	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se touche les parties génitales compulsivement	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres composants	Masturbation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Allo-masturbation (atypique)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres composants	Activité indéterminée (caché ou problème vidéo)	230	32,6%	169	24,0%	135	19,4%	202	28,6%	736	26,2%
	TOTAL	705	100,0%	703	100,0%	697	100,0%	706	100,0%	2811	100,0%

Annexe 9 : Éthogramme synthétisé de l'individu E

Individu E	Type de régime suivi pendant l'analyse : contrôle alimentaire	23/08/2023		24/08/2023		25/08/2023		TOTAL	
		Durée totale (min)	% associé						
Alimentation	Mange	4	0,6%	8	1,1%	9	1,3%	21	1,0%
	Boit	15	2,1%	9	1,3%	12	1,7%	36	1,7%
	Essaye de boire (lèche, touche ou secoue le biberon)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Reste devant le biberon sans boire	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Inactivité	N'est engagé dans aucune activité, les mains accrochées aux barreaux de la cage ou assis face aux barreaux	304	43,4%	366	52,0%	297	42,2%	967	45,9%
	N'est engagé dans aucune activité, assis dans sa cage (activité au niveau des mains parfois non perceptible)	30	4,3%	39	5,5%	75	10,7%	144	6,8%
	Regarde le dessin animé (ou est en face)	59	8,4%	0	0,0%	0	0,0%	59	2,8%
	Dort / se repose (yeux fermés ou allongé)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Activité	Manipule des objets dans sa cage ou de la nourriture	7	1,0%	14	2,0%	26	3,7%	47	2,2%
	Investigue sa cage / fourrage (cherche, se déplace, renifle, touche...)	49	7,0%	92	13,1%	69	9,8%	210	10,0%
	Manipule des objets d'enrichissement (jouets, miroir, bac de fourrage, ...)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Urine, défèque	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Comportements physiologiques	Se frotte aux barreaux	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Fait sa toilette / s'auto-inspecte	38	5,4%	48	6,8%	55	7,8%	141	6,7%
	Toilette son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se fait toiletter par son voisin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Interactions sociales	Présente ses parties génitales	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Autre comportement affiliatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Comportement agressif / négatif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Comportement de soumission	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Interactions avec les humains	Training / session de travail	57	8,1%	0	0,0%	55	7,8%	112	5,3%
	Interaction hors training affiliative	5	0,7%	7	1,0%	2	0,3%	14	0,7%
	Interaction hors training négative	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Secoue sa cage ou celle de son voisin	1	0,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,0%
Autres comportements	Se gratte le corps	11	1,6%	8	1,1%	12	1,7%	31	1,5%
	Se gratte la tête/le poste	0	0,0%	1	0,1%	4	0,6%	5	0,2%
	Auto-mutilation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Fixe son regard quelque part	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Stéréotypies	Baille	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Touche son poste / collier de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Manipule autre chose de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Mord / lèche les barreaux de façon répétitive	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Comportement sexuel	Toiletage compulsif	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Tourne en rond / fait des allers et retours de gauche à droite de façon répétitive	99	14,1%	92	13,1%	66	9,4%	257	12,2%
	Mouvements moteurs répétitifs	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Se touche les parties génitales compulsivement	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autres	Masturbation	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Allo-masturbation (atypique)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
TOTAL		700	100,0%	704	100,0%	703	100,0%	2107	100,0%

Annexe 10 : Modèle des fiches de vie

	FICHE DE VIE DE L'ANIMAL / hebdomadaire	Salle
--	---	-------------

Semaine du : au NOM DE L'ANIMAL :

Groupe social :

Enrichissement structurel :

Modifié le :, par

	NOURRITURE/ABREUVEMENT	ENRICHISSEMENT / HEBERGEMENT	OBSERVATIONS
LUNDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau : ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Entraînement cognitif : <input type="checkbox"/> / Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observations <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :
MARDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau : ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Entraînement cognitif : <input type="checkbox"/> / Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observations <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :
MERCREDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau : ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Entraînement cognitif : <input type="checkbox"/> / Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observations <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :
JEUDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau : ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Entraînement cognitif : <input type="checkbox"/> / Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observations <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :
 VENDREDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau : ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Entraînement cognitif : <input type="checkbox"/> / Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observations <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :

Annexe 11 : Modèle des nouvelles fiches de vie

	FICHE DE VIE DE L'ANIMAL / hebdomadaire	Salle
--	---	-------------

Semaine du : au NOM DE L'ANIMAL :

Groupe social :

Enrichissement structurel :

Modifié le :, par

	NOURRITURE/ABREUVEMENT	ENRICHISSEMENT / HEBERGEMENT	OBSERVATIONS
LUNDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau Box :..... / Cage :..... ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Heure de sortie : Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observations <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Séance : 😊 😐 😞 😡 😠 Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :
MARDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau Box :..... / Cage :..... ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Heure de sortie : Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observatic <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Séance : 😊 😐 😞 😡 😠 Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :
MERCREDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau Box :..... / Cage :..... ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Heure de sortie : Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observations <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Séance : 😊 😐 😞 😡 😠 Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :
JEUDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau Box :..... / Cage :..... ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Heure de sortie : Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observations <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Séance : 😊 😐 😞 😡 😠 Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :
VENDREDI	Croquettes : <input type="checkbox"/> Fruit : <input type="checkbox"/> ou Croq + compote:..... ml <input type="checkbox"/> Eau Box :..... / Cage :..... ml <input type="checkbox"/>	Hébergement : volière <input type="checkbox"/> cage(s) <input type="checkbox"/> Apparié : <input type="checkbox"/> E. Structurel : <input type="checkbox"/> E. Manipulable : <input type="checkbox"/> E. Alimentaire : <input type="checkbox"/> E. Technologique : <input type="checkbox"/> Heure de sortie : Simple sortie : <input type="checkbox"/> Training : en cage <input type="checkbox"/> / en chaise <input type="checkbox"/> / en box <input type="checkbox"/>	RAS <input type="checkbox"/> / Observations <input type="checkbox"/> Nettoyage headpost <input type="checkbox"/> Nettoyage chambre <input type="checkbox"/> Séance : 😊 😐 😞 😡 😠 Poids : kg
	Paraphe :	Paraphe :	Paraphe :

Annexe 12 : Exemple d'une feuille de suivi sanitaire

FEUILLE DE SUIVI SANITAIRE PNH

Singe (Nom +tatouage) [redacted] Equipe : [redacted] N° Projet : [redacted]

Date : 23/05/2023 Poids référence : 9.35 kg Poids jour J : 8,95

.....
Température : 38,1..... Fréquence Cardiaque : 102..... Saturation O₂ : 95.....

Anesthésie :

Médicament utilisé et dose	Lot	Date exp	Quantité administrée	Mode d'administration	Heure	Paraphe
Imalgene (3mg/kg)	[redacted]	06.2024	0,28	IM	10h39	[redacted]
Dexdomitor (15µg/kg)	[redacted]	04.2025	0,28	IM	10h39	[redacted]
Antisedan	[redacted]	09.2024	0,14	IM	11h17	[redacted]

Etat général : BEG..... Body Score : 2,5/5.....

Pelage : ok, bien fourni..... Score alopecie :

Examens de la peau et des callosités : pas.....

Examens des muqueuses : pas.....

Examens dentition : ok, dentition de l'adulte.....

Ganglions lymphatiques superficiels : pas.....

Examens appareil digestif : ok.....

Examens appareil reproducteur : ok, lait maternel.....

Examens cardio-respiratoire :

Prise de sang Endroit F.O.+b..... Quantité prélevée (en ml) 5ml.....

Glycémie : 0,94 g/l

Points Importants à contrôler	Remarques
-------------------------------	-----------

- Implant contraceptif posé le : 14/05/2020 (bras D)

- Changer implant ? à changer en Nov 2023

- Poids au dernier CS : 8.7 kg

..... maintenu aux alentours de 9kg.....

.....

.....

Age : 9 ans

.....

.....

.....

.....

.....

TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE

Médicament utilisé et dose	Lot	Date exp	Quantité administrée (ml)	Mode d'administration	Paraphe
Ocrygel	[redacted]	07.2025	x	Locale	[redacted]

Vétérinaire :

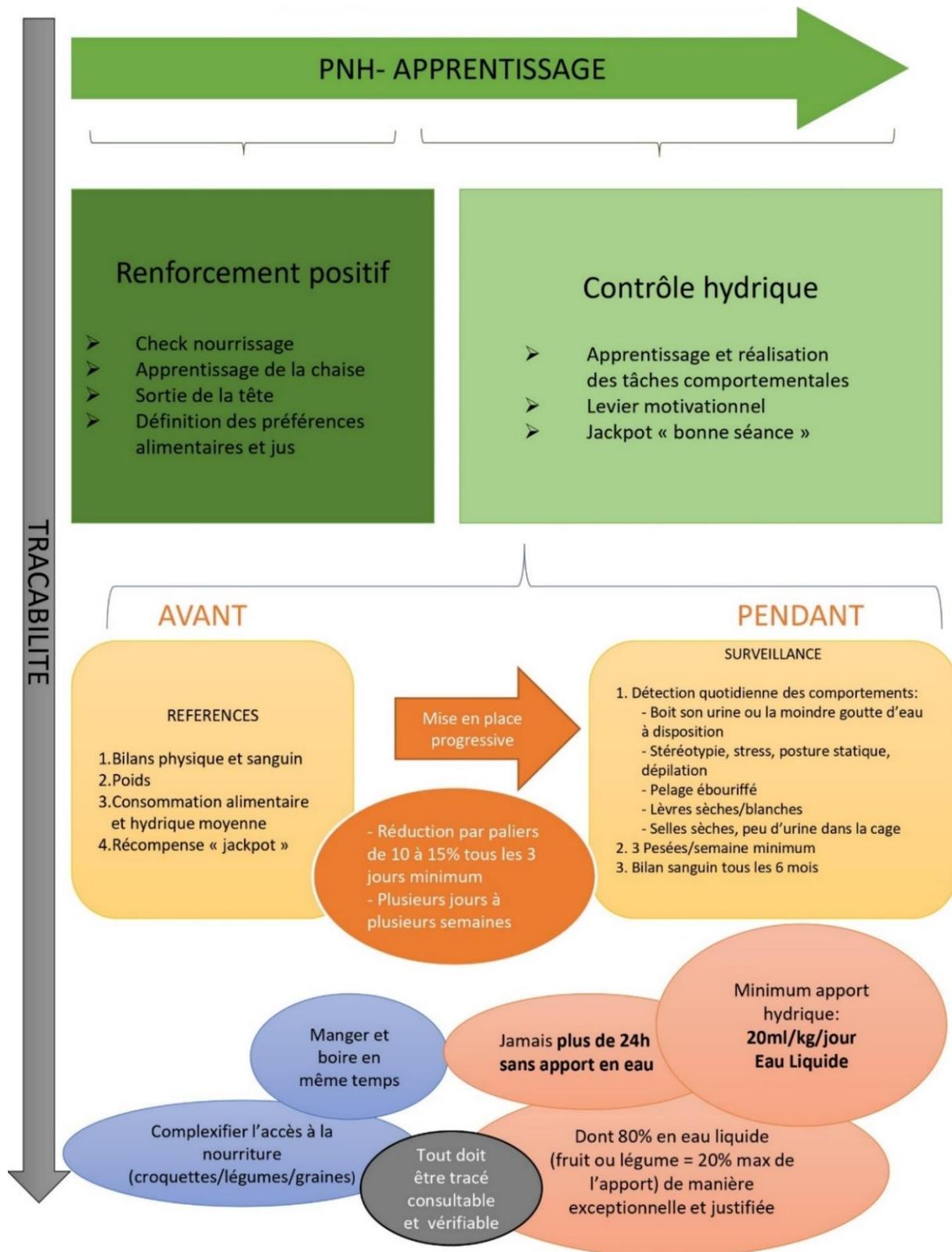
SIGNATURE

Annexe 13 : Résultats des prises de sang des macaques rhésus et cynomolgus de l'échantillon pour les paramètres sanguins étudiés

Individu	Espèce	Sexe	Date de naissance	Régime	Hématocrite (%)	Protéines totales (g/L)	Urée (g/L)	Créatinine (mg/L)	Aldostérone (pmol/L)	Sodium (mEq/L)	Potassium (mEq/L)	Rapport Na/K
H	Macaque rhésus	M	17/01/2005	CH	40	70	0,3	9	83	146	2,9	50,3
I	Macaque rhésus	M	16/06/2001	CH	45	70	0,29	8	62	147	2,6	56,5
K	Macaque rhésus	M	19/06/2014	CH	42	62	0,4	9	148	145	3,9	37,2
L	Macaque rhésus	M	25/05/2014	CH	43	63	0,29	8	108	145	3,7	39,2
P	Macaque rhésus	M	03/06/2009	CH	38	63	0,27	8	79,4	140	4	35,0
A	Macaque rhésus	F	02/12/2007	CH	36	71	0,34	8	75	144	3	48,0
J	Macaque rhésus	F	24/06/2014	CH		61	0,22	10	857	144	4	36,0
C	Macaque rhésus	M	02/06/2011	Free/CA	43	64	0,43	9		148	4,9	30,2
Q	Macaque rhésus	M	18/06/2019	Free/CA	44	69	0,33	9	145	151	4,2	36,0
R	Macaque rhésus	M	09/07/2018	Free/CA	43	67	0,22	10	159	146	3,3	44,2
T	Macaque rhésus	M	06/10/2020	Free/CA	39	61	0,58	8	332	155	4,6	33,7
D	Macaque rhésus	F	08/06/2014	Free/CA	39	59	0,26	10	102	146	2,8	52,1
E	Macaque rhésus	F	21/05/2013	Free/CA	39	63	0,29	8	172	147	2,5	58,8
F	Macaque rhésus	F	01/05/2005	Free/CA	44	64	0,25	8	368	144	3,3	43,6
G	Macaque rhésus	F	08/10/2009	Free/CA	40	61	0,2	8	218	145	4,3	33,7

Individu	Espèce	Sexe	Date de naissance	Régime	Hématocrite (%)	Protéines totales (g/L)	Urée (g/L)	Créatinine (mg/L)	Aldostérone (pmol/L)	Sodium (mEq/L)	Potassium (mEq/L)	Rapport Na/K
B	Macaque cynomolgus	M	01/01/2009	CH	44	63	0,64	14	208	150	3,9	38,5
M	Macaque cynomolgus	M	02/09/2010	CH	53	69	0,45	12	875	146	2,8	52,1
N	Macaque cynomolgus	M	01/12/2017	CH	41	70	0,49	11	263	146	3	48,7
O	Macaque cynomolgus	M	19/012/2016	CH	44	68	0,39	12	347	145	3,1	46,8
S	Macaque cynomolgus	M	09/05/2020	Free/CA	46	59	0,52	9	425	146	4,6	31,7
U	Macaque cynomolgus	M	12/05/2019	Free/CA	42	68	0,44	8	111	145	4,8	30,2
V	Macaque cynomolgus	M	09/11/2019	Free/CA	39	64	0,55	8	143	145	4,9	29,6

Annexe 14 : Fiche utilisée par le Centre de recherche résumant les recommandations du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale



RESTRICTION HYDRIQUE UTILISÉE CHEZ LES PRIMATES ENGAGÉS EN RECHERCHE : EXPLORATION DES PARAMÈTRES PHYSIOLOGIQUES ET DU COMPORTEMENT

AUTEUR : Marthe DARGELOS

RÉSUMÉ :

Les primates non humains jouent un rôle essentiel dans la recherche biomédicale en France, en raison de leur proximité phylogénétique avec les humains. Dans le cadre de certaines études notamment en neurosciences, il est demandé à l'animal de réaliser des tâches en échange d'une récompense, impliquant parfois la mise en place d'un contrôle hydrique. Cette pratique soulève des questions éthiques et biologiques importantes. Nous avons cherché à comparer des paramètres physiologiques sanguins, urinaires et comportementaux entre des macaques rhésus et cynomolgus en contrôle hydrique ou avec un accès libre à l'eau. Ce travail a été réalisé au sein d'un centre de recherche en neurosciences français.

Chez les macaques cynomolgus sous contrôle hydrique, nous avons pu observer une augmentation de la concentration en créatinine sanguine et une diminution de la kaliémie, associées à une augmentation du rapport sodium/potassium sanguin, qui pourrait être liée à un hyperaldostérionisme secondaire à une hypovolémie chronique. Une augmentation de la densité urinaire était significativement associée à la présence d'un contrôle hydrique chez les macaques pour les deux espèces, suggérant qu'elle pourrait constituer un outil de gestion du contrôle hydrique et de suivi des animaux pertinent. Nous avons en ce sens identifié des seuils de densités urinaires de 1,032 chez les rhésus et de 1,029 chez les cynomolgus, capables de discriminer efficacement les individus soumis à un contrôle hydrique, qui pourraient servir de seuils à ne pas dépasser pour respecter au mieux leur physiologie et probablement améliorer leur bien-être. Nos résultats suggèrent que l'impact d'un contrôle hydrique semblait plus marqué chez les macaques cynomolgus que chez les macaques rhésus. Si ces résultats se voient confirmer par d'autres études, une distinction entre les deux espèces dans les recommandations concernant le contrôle hydrique s'avèrerait nécessaire. Enfin, un suivi continu par vidéo a permis de mettre en évidence des différences comportementales chez les macaques selon s'ils étaient sous contrôle hydrique ou non. Dans des conditions de contrôle hydrique, les macaques présentaient une augmentation notable des comportements associés à la soif.

Grâce à la mesure de la densité urinaire et au suivi continu par vidéo, nos travaux fournissent des outils d'analyse permettant d'ores et déjà aux équipes impliquées d'objectiver l'impact de la restriction hydrique sur la physiologie et le comportement des macaques, afin idéalement d'y remédier en s'adaptant aux besoins individuels des animaux.

MOTS CLÉS :

RESTRICTION HYDRIQUE ; CONTRÔLE HYDRIQUE ; PRIMATES NON HUMAINS ; MACAQUES ; DENSITÉ URINAIRE ; COMPORTEMENT

JURY :

Présidente : Pr Christelle Maurey-Guéneq
Directrice de thèse : Pr Fanny Pilot-Storck
Examinatrice : Pr Caroline Gilbert

FLUID RESTRICTION PROTOCOLS IN NON-HUMAN PRIMATES INVOLVED IN RESEARCH: EXPLORATION OF PHYSIOLOGICAL PARAMETERS AND BEHAVIOR

AUTHOR: Marthe DARGELOS

SUMMARY:

Non-human primates play a crucial role in biomedical research in France due to their close phylogenetic relationship with humans. In some studies, especially in neuroscience, animals are required to perform tasks in exchange for a reward, which sometimes involves the implementation of fluid restriction protocols. This practice raises important ethical and biological concerns. We sought to compare physiological, urinary, and behavioral parameters between rhesus and cynomolgus macaques under fluid restriction or with free access to water. This study was conducted within a French neuroscience research center.

In cynomolgus macaques under fluid restriction, we observed an increase in blood creatinine concentration and a decrease in blood potassium levels, associated with a significant increase in the sodium/potassium ratio, likely related to chronic secondary hyperaldosteronism due to chronic hypovolemia. An increase in urine density was significantly associated with a fluid restriction in both macaque species, suggesting it could serve as a highly relevant tool for management of water control and animal monitoring. In this regard, we identified urine density thresholds of 1.032 for rhesus macaques and 1.029 for cynomolgus macaques, which efficiently discriminated individuals under fluid restriction, which could serve as thresholds not to be exceeded in order to respect their physiology and likely improve their well-being. Our results suggested that the impact of fluid restriction appeared to be more pronounced in cynomolgus macaques compared to rhesus macaques. If these findings are confirmed by further studies, a distinction between the two species in recommendations regarding fluid restriction would be necessary. Finally, continuous video monitoring revealed behavioral differences between macaques under fluid restriction and those with free access to water. Under fluid restriction conditions, the macaques displayed a notable increase in thirst-related behaviors.

Through urine density measurement and continuous video monitoring, our work provides analytical tools that already enable the involved teams to objectively assess the impact of fluid restriction on the physiology and behavior of macaques. This approach ideally facilitates adjustments to better accommodate the individual needs of the animals.

KEYWORDS:

FLUID RESTRICTION; NON-HUMAN PRIMATES; MACAQUES; URINE DENSITY; BEHAVIOR

JURY:

Chairperson: Pr Christelle Maurey-Guéneac

Thesis Director: Pr Fanny Pilot-Storck

Reviewer: Pr Caroline Gilbert