

Université de Montréal

Effets de la trazodone sur le comportement et le cortisol sérique
du gnou bleu (*Connochaetes taurinus*)

Par
Yasmeen Prud'homme

Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de *Maîtrise ès Sciences* (M.Sc.)
en sciences vétérinaires, option sciences cliniques

Avril 2021

© Yasmeen Prud'homme, 2021

Ce mémoire intitulé

Effets de la trazodone sur le comportement et le cortisol sérique du gnou bleu (*Connochaetes taurinus*)

Présenté par
Yasmeen Prud'homme

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Sylvain Nichols
Président-rapporteur

Marion Desmarchelier
Directrice de recherche

Shannon Ferrell
Codirecteur de recherche

Stéphane Lair
Membre du jury

Résumé

La trazodone est une drogue antagoniste et agoniste dose-dépendante de la sérotonine utilisée en médecine humaine et vétérinaire pour le traitement de troubles liés à l'anxiété. Le trauma a été identifié comme la cause primaire de morbidité et de mortalité chez plusieurs espèces de ruminants sauvages et peut être exacerbé par le stress. Dans une étude récente chez la chèvre domestique, la trazodone a réduit les niveaux d'activité sans effets secondaires. La trazodone a le potentiel de réduire le stress et de permettre des captures et manipulations plus sécuritaires chez ces espèces. Les objectifs de cette étude étaient d'identifier une dose de trazodone résultant en une diminution du niveau d'activité chez une espèce de ruminant sauvage, le gnou bleu (*Connochaetes taurinus*), d'évaluer la sécurité de cette dose et ses effets sur les concentrations de cortisol sérique suivant une procédure vétérinaire de routine. Une étude pilote effectuée à l'aide d'éthogrammes a permis d'identifier une dose orale de 15 mg/kg comme étant efficace pour réduire les niveaux d'activité. Cette dose a mené à une augmentation de 111% du temps passé à dormir/se reposer ($P = 0.0003$) et de 41% du temps à être couché ($P = 0.0016$) et une diminution 64% du temps passé à bouger ($P = 0.005$) et de 65% du temps passé à être vigilant ($P = 0.026$). La concentration systémique de trazodone mesurée 2 heures suivant l'administration était de $95 \pm 48 \mu\text{g/L}$. Les concentrations de cortisol sérique durant une procédure de prise sanguine n'ont pas été significativement modifiées par l'administration de trazodone ($P > 0.05$). Le seul effet adverse noté avec la dose de 15 mg/kg était la baisse d'appétit, ce qui n'était pas présent avec la dose de 12 mg/kg évaluée lors du projet pilote. La trazodone apparaît sécuritaire et prometteuse pour la diminution de l'activité chez le gnou bleu et ainsi pour avoir des effets positifs sur leur bien-être et la sécurité des ruminants sauvages lors de procédures vétérinaires.

Mots-clés : *Connochaetes taurinus*, cortisol, gnou bleu, sédation, stress, trazodone.

Abstract

Trazodone is a dose-dependant serotonin antagonist and agonist used in human and veterinary medicine to treat anxiety-related conditions. Trauma has been identified as the leading cause of morbidity and mortality in several wild ruminant species and can be exacerbated by stress. In a recent study in domestic goats, trazodone reduced activity levels without adverse effects.

Trazodone could allow for safer capture and handling in ruminant species. The objectives of the present study were to identify a dose of trazodone that decreases activity levels in captive blue wildebeest (*Connochaetes taurinus*), to evaluate its effects on serum cortisol levels following a routine veterinary procedure, and its safety. A pilot study using ethograms identified a 15 mg/kg oral dose of trazodone as effective to reduce activity levels. Over 6 hours, this dose resulted in a 111% increase in time spent sleeping/resting ($P=0.0003$), a 41% increase in time spent lying down ($P=0.0016$), a 64% reduction in time spent moving ($P=0.005$), and a 65% reduction in time spent being vigilant ($P=0.026$). Systemic absorption of trazodone was identified when plasma concentrations were measured after 2 hours ($95 \pm 48 \mu\text{g/L}$). Serum cortisol levels during a routine venipuncture event were not significantly different following trazodone administration ($P > 0.05$). Mild hyporexia was the only adverse effect noted at 15 mg/kg and was absent at a 12 mg/kg dose. Trazodone appears safe and promising to decrease activity in the blue wildebeest and might thus have a positive effect on wild ruminant welfare and the safety of veterinary procedures.

Keywords : Blue wildebeest, *Connochaetes taurinus*, cortisol, sedation, stress, trazodone.

Table des matières

Résumé	3
Abstract.....	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Liste des sigles et abréviations.....	10
Remerciements	11
Partie 1 – RECENSION DE LA LITTÉRATURE	12
1. Introduction aux antilopes	12
1.1. Biologie générale	12
1.2. Statut de conservation	13
1.3. Morbidité et mortalité en captivité	13
2. Capture physique et chimique chez les antilopes	14
2.1. Stratégies de capture	14
2.1.1. En captivité	14
2.1.2. Sur le terrain	15
2.2. Risques associés à la capture physique et chimique	15
2.2.1. Le tympanisme, la régurgitation et les pneumonies.....	15
2.2.2. L’hyperthermie et la myopathie exertionnelle.....	16
2.2.3. Les traumatismes	18
2.3. Agents tranquillisants.....	18
2.3.1. Neuroleptiques à longue action.....	18

2.3.1.1. Halopéridol.....	19
2.3.1.2. Zuclopenthixol.....	20
2.3.1.2. Perphenazine.....	20
3. La trazodone pour le traitement de l'anxiété	21
3.1. Indications en médecine humaine et vétérinaire.....	21
3.2. Mécanisme d'action	21
3.3. Pharmacocinétique	22
3.3.1. Absorption	22
3.3.2. Distribution	22
3.3.3. Métabolisme et métabolites	22
3.3.4. Excrétion	23
3.4. Efficacité clinique	23
3.5. Effets secondaires et toxicité.....	24
3.5.1. Doses létales	24
3.5.2. Chez l'humain.....	24
3.5.3. Chez le chien	25
3.5.4. Chez le cheval.....	25
3.5.5. Chez le chat	26
3.5.6. Chez le pigeon	26
3.5.7. Chez la chèvre	26
3.5.8. Contre-indications.....	26
4. Évaluation du stress chez les ruminants sauvages	27
4.1. La réponse biologique au stress	27
4.2. Réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lors de stress.....	28

4.3. Évaluation de l'axe HHS	28
4.3.1. Dans le sang	29
4.3.2. Dans la salive	29
4.3.3. Dans les fèces et l'urine	29
4.3.4. Dans le poil et les plumes	30
5. But du projet.....	30
Partie 2 – ARTICLE	32
1. INTRODUCTION.....	34
2. MATERIALS AND METHODS	35
3. RESULTS.....	39
4. DISCUSSION.....	40
5. CONCLUSION	44
6. LITERATURE CITED	45
Partie 3 – DISCUSSION GÉNÉRALE.....	53
Partie 4 – CONCLUSION	59
Références bibliographiques	60

Liste des tableaux

Table 1. Behaviors included in a partial ethogram developed for blue wildebeest (<i>Connochaetes taurinus</i>).....	49
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Liste des figures

Figure 1. Mean \pm SE percentage of time spent lying down following the administration of a single oral dose of trazodone (15 mg/kg) in 10 blue wildebeest (<i>Connochaetes taurinus</i>) in comparison with baseline.	50
Figure 2. Mean \pm SE percentage of time spent resting/sleeping, ingesting/ruminating, moving and being vigilant following the administration of a single oral dose of trazodone (15 mg/kg) in 10 blue wildebeest (<i>Connochaetes taurinus</i>) in comparison with baseline.....	51
Figure 3. Mean \pm SE percentage of time spent grooming and interacting socially following the administration of a single oral dose of trazodone (15 mg/kg) in 10 blue wildebeest (<i>Connochaetes taurinus</i>) in comparison with baseline.	52

Liste des sigles et abréviations

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

CRH : Corticotropine

GC : Glucocorticoïdes

HHS : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IM : Intramusculaire

IMAO : Inhibiteur de monoamine oxydase

IRSNa : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine-noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

m-CPP : meta-chlorophenylpiperazine, métabolite de la trazodone

PO : *Per os*

SARI : Antagoniste et inhibiteur de la recapture de la sérotonine

SERT : Transporteur de la sérotonine

SNA : Système nerveux autonome

SNC : Système nerveux central

Remerciements

À Dre Marion Desmarchelier, ma directrice de recherche, d'avoir vu la valeur de mon internat dans un domaine autre que la médecine zoologique et d'avoir perçu l'opportunité de m'impliquer dans un projet avec beaucoup de potentiel sur des chèvres domestiques. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir cru en mes aptitudes en recherche et cliniques. Merci de m'avoir guidée dans mon cheminement vers la médecine zoologique et de m'avoir permis de continuer à travailler sur ce projet dans le cadre d'une maîtrise. Tu m'as permis de découvrir mon amour pour la recherche et ouvert les portes pour une spécialisation dans le domaine qui me passionne. Cette expérience a réellement changé ma vision de ce que je peux accomplir comme vétérinaire et j'ai tellement hâte de continuer à contribuer à l'amélioration des soins et du bien-être de nos espèces sauvages.

Au Dr Shannon Ferrel, mon co-directeur de recherche, merci de ton soutien continu, de tes précieux conseils et des nombreuses révisions d'articles. Ma décision de faire un internat dans les grands animaux a été grandement influencée par nos discussions et j'en suis tellement heureuse aujourd'hui. Merci d'avoir vu mon potentiel de spécialisation et d'avoir pris le temps de me guider.

To Dr. Holly Haefele and Dr. Julie Swenson for your essential collaboration. Thank you for jumping into this project as quickly as you did and in the middle of a pandemic. Thank you for your generous hospitality, for making my visits to Fossil Rim Wildlife Center so memorable, and for allowing me to make the absolute most of the experience by sharing your expertise and involving me in your clinical cases. This project would not have been possible without you.

To Dr. Adriana Nielsen, thank you for your enthusiasm and recognizing the potential of this project despite the many challenges there were in bringing it to the UAE. I sincerely hope we get to collaborate in the future.

À Guy Beauchamp, PhD, pour son aide inestimable avec toutes les analyses statistiques de ce projet et le projet pilote qui le précédait.

Partie 1 – RECENSION DE LA LITTÉRATURE

1. Introduction aux antilopes

Antilope est le nom commun qui regroupe plusieurs espèces dans les familles des Antilocapridés et Bovidés. Lorsque le terme antilope est employé, il désigne tous les membres de la famille des Bovidés à l'exclusion des ovins, caprins et des vaches. La famille des Antilocapridés contient une seule espèce, *l'Antilocapra americana*, l'antilope d'amérique ou pronghorn, qui se distingue de la famille des Bovidés par leurs cornes fourchues qui sont remplacées annuellement.⁶¹ La famille des Bovidés, quant à elle, comprend 143 espèces allant du dik-dik de 3 kg à l'éland de 900 kg.⁶¹

1.1. Biologie générale

Les antilopes sont des espèces de ruminants sauvages, possédant quatre compartiments gastriques spécialisés développés pour la digestion et la fermentation bactérienne d'une alimentation riche en cellulose. Ce sont des espèces nerveuses avec un comportement de proie pouvant atteindre des vitesses de course très élevées. Par exemple, la gazelle de Thomson (*Eudorcas thomsonii*) peut courir à une vitesse allant jusqu'à 80 km/h.¹⁴ Lors de poursuite par un prédateur, plusieurs espèces font un comportement de saut presque vertical avec les quatre membres en extension nommé "stotting" avant de repartir en courant à haute vitesse. Plusieurs espèces de gazelles ont développé des adaptations pour survivre dans des environnements très chauds et secs. Par exemple, la coloration de plusieurs espèces désertiques leur permet d'absorber la chaleur pendant les matins froids et de la dissiper pendant les périodes de haute chaleur en dirigeant les portions plus foncées de leurs flancs vers le soleil selon le moment de la journée.⁶¹ Leurs longs membres, cou et oreilles larges leur permettent également de mieux réguler leur température. Par contre, lors d'efforts soutenus, par exemple suite à une poursuite par un prédateur, la quantité de chaleur produite excèdera la quantité qui peut être dissipée, ce qui résulte en une augmentation importante de leur température corporelle, ce qui peut avoir des conséquences dévastatrices sur l'organisme.^{42,61}

1.2. Statut de conservation

À l'état sauvage, ces espèces sont menacées par la fragmentation de leur habitat causée par l'urbanisation et l'augmentation des terres agricoles et de bétail. En 2014, des 82 espèces d'antilopes gardées en institutions zoologiques accréditées par l'Association of Zoos and Aquariums (AZA), 42% étaient en déclin ou avaient un taux de croissance négative.⁶¹ Plus de 25% des espèces d'antilopes sont menacées d'extinction, cinq espèces comptent moins de 500 individus et plusieurs ne sont pas représentées par des populations en captivité, ce qui augmente leur risque d'extinction.¹ À l'état sauvage, seul le springbok (*Antidorcas marsupialis*) et le gnou à queue blanche (*Connochaetes gnou*) ont des populations en croissance. L'oryx algazelle (*Oryx dammah*) est déjà éteint à l'état sauvage et des réintroductions récentes ont été possibles grâce à des programmes d'élevage en captivité.¹

1.3. Morbidité et mortalité en captivité

La garde de ces espèces en captivité peut être compliquée par les espaces restreints, leur sensibilité aux variations de température, aux nouveaux stimuli, et à la contrainte à des structures sociales inhabituelles. Ces animaux sont des proies à l'état sauvage et ont donc des instincts de fuite très prononcés. Ils ont tendance à se blesser lorsque gardés dans un environnement restreint.⁶¹ En effet, une étude récente menée dans 27 institutions zoologiques en Amérique du Nord sur 311 animaux de huit espèces de gazelles différentes a identifié le trauma comme la cause principale de mortalité chez les gazelles en captivité, indépendamment du sexe ou de l'âge.² Le trauma était la cause de mortalité dans 32,5% des cas, résultant de collisions avec des barrières ou autres obstacles, de conflits inter et intraspécifiques, et de blessures associées à des contentions ou captures. La deuxième cause de mortalité la plus importante était la bronchopneumonie (11%), principalement associée à une procédure anesthésique. L'âge de mortalité moyenne toutes espèces confondues était de 7,9 ans. La gazelle la plus âgée dans l'étude était une gazelle de Thomson (*Eudorcas thomsonii*) de 19 ans, indiquant que cette espèce peut vivre plus d'une dizaine d'années en captivité.² Le trauma a également été rapporté comme la cause principale de mortalité chez la Gazelle d'Arabie (*Gazella arabica*) en institution zoologique, représentant 32,1% des décès dans une étude sur 1 218 animaux, causé par des collisions avec des barrières (11,8%), de la prédation (7,5%), et des comportements d'agression (12,8%).⁵⁰ Une étude rétrospective effectuée chez les grands koudous (*Tragelaphus strepsiceros*)

gardés en captivité dans des institutions européennes a aussi identifié le trauma et les accidents comme étant une des principales causes de mortalité (18%).³¹

2. Capture physique et chimique chez les antilopes

2.1. Stratégies de capture

2.1.1. En captivité

Plusieurs espèces d'antilopes, particulièrement les plus petites, peuvent être capturées à la main par du personnel d'expérience pour des procédures de courte durée ou pour injecter des drogues anesthésiques d'induction en vue de procédures de plus longue durée.⁴² Pour ce faire, les individus à capturer devraient être isolés dans une enceinte plus restreinte, puis poussés avec une planche, une toile ou une couverture épaisse dans une boîte de transport. Par la suite, l'animal peut être saisi, par un minimum de deux personnes, avec une personne qui attrape la base des cornes et supporte la tête tout en bandant les yeux et l'autre personne qui supporte le corps et immobilise les membres postérieurs en les pliant sous le corps dans une position de repos normale.⁴² Les membres devraient toujours être maintenus proches du corps pour éviter que l'antilope ne puisse donner des coups violents et ne se blesse ou ne blesse les personnes qui la contentionnent.⁴² Toutes les manipulations devraient être effectuées le plus silencieusement possible, en réduisant le stress et les stimuli pour accélérer la procédure et réduire les risques d'hyperthermie. Il est recommandé de bander les yeux et d'utiliser des bouchons pour les oreilles afin de réduire les stimuli externes.^{4,42} La pointe des cornes devrait être recouverte avec des tubes en plastique ou en caoutchouc pour faciliter leur manipulation et éviter qu'elles ne se brisent.⁴² Ceci est particulièrement vrai chez les jeunes animaux qui ont les cornes plus fragiles.⁴² Un filet peut également être utilisé lorsqu'un individu doit être séparé du reste du groupe.⁴² Le filet peut être suspendu d'une structure adjacente puis laissé sur le sol dans l'enclos. Lorsque l'animal désiré passe sur le filet, celui-ci est tiré vers le haut et l'antilope est capturée, puis le filet est relâché avec l'animal à l'intérieur. Il est important de contentionner l'animal rapidement par la suite. Les filets présentent un danger potentiel d'enchevêtrement pour ces espèces aux longs membres fins et devraient être utilisés avec précaution.⁴²

2.1.2. Sur le terrain

En conditions de terrain, plusieurs espèces d'antilopes peuvent être capturées avec des techniques de capture de masse. Pour ce faire, des sédatifs et des tranquillisants peuvent être utilisés. Ces opérations nécessitent énormément d'organisation, d'équipement et de personnel. L'emplacement approprié d'un boma, un enclos temporaire spécialisé pour le bétail, peut s'avérer essentiel.^{42,62} Les caractéristiques idéales lors de la préparation d'un boma incluent la présence d'un abri, deux sections séparées par un grand mur, des portes coulissantes pouvant être contrôlées à distance, et une conception qui facilite une ventilation naturelle.⁶² Une fois dans le boma, les animaux pourront être dirigés dans des cages à contention ou dans des boîtes de transport. Ceci peut être facilité en utilisant des grandes toiles ou en créant des emplacements d'alimentation favorisant la congrégation des animaux aux endroits désirés dans le boma.⁴² Ce type d'opération peut prendre plusieurs semaines d'acclimatation et de préparation. Chez des espèces proies comme les antilopes, ces méthodes de contention peuvent être associées à un stress élevé. La préparation du personnel et la pratique de la procédure avec des mannequins peut réduire le risque de complications. Par contre, même dans des conditions de recherche, avec du personnel expérimenté et plusieurs semaines d'acclimatation, le taux de mortalité rapporté avec la contention chimique chez des impalas (*Aepyceros melampus*) isolés dans un boma est de 4,4%, alors qu'éthiquement la limite supérieure acceptable devrait être de 2%.⁶² Le fléchage des animaux à partir d'hélicoptères est une pratique également utilisée pour les captures de terrain. Par contre, cette pratique n'est pas recommandée pour toutes les espèces car elle comporte de nombreux risques de complications.⁴² Par exemple, le mauvais placement d'une flèche à haute vitesse peut résulter en un traumatisme sévère et la pourchasse prolongée de l'animal peut avoir des conséquences importantes sur son métabolisme et induire une myopathie exertionnelle. Il est recommandé de ne pas pourchasser les antilopes pour plus de 2 minutes avant de les flécher afin de réduire l'incidence d'hyperthermie et de stress associé à la capture.⁴

2.2. Risques associés à la capture physique et chimique

2.2.1. Le tympanisme, la régurgitation et les pneumonies

Chez les ruminants, le rumen occupe approximativement trois quarts de l'abdomen et peut devenir distendu lorsque l'animal est en décubitus, lors d'une anesthésie ou d'une contention par exemple. Ceci peut résulter en une augmentation importante de la pression intra-ruminale.⁴ En

conséquence, l'ouverture de l'œsophage peut devenir submergé par les contenus du rumen et empêcher l'éructation qui se fait normalement chez les ruminants pour évacuer les gaz produits par les processus de fermentation digestifs.⁴⁷ Avec le reflux du contenu ruminal dans l'œsophage, l'animal est également à risque de l'aspirer dans ses voies respiratoires. Le tympanisme, la régurgitation et les pneumonies par aspiration sont des complications potentielles fatales lors de l'anesthésie ou la sédation chez les ruminants.⁴⁷ Les effets pharmacologiques de plusieurs drogues anesthésiques, particulièrement les alpha-2 agonistes, peuvent augmenter les probabilités de tympanisme et de dépression cardio-respiratoires. De plus, le poids des viscères abdominales et de leur contenu réduit le mouvement du diaphragme lors de l'inspiration, résultant en une ventilation superficielle, rapide et inefficace pour les échanges gazeux dans les poumons.⁴⁷ Chez les ruminants sauvages, ces risques anesthésiques sont particulièrement importants car ceux-ci sont fréquemment fléchés à distance avec des drogues anesthésiques pour l'induction et peuvent devenir malpositionnés et le rester pendant plusieurs minutes avant qu'il ne soit sécuritaire de les approcher.⁴

2.2.2. L'hyperthermie et la myopathie exertionnelle

Le sous-dosage ou le mauvais placement d'une fléchette avec injection partielle de la drogue anesthésique peut favoriser un comportement de fuite excessive, pouvant résulter en une hyperthermie importante.⁴ Chez des cobes à croissant (*Kobus ellipsiprymnus*), le mauvais placement de fléchettes a contribué à un taux de mortalité péri-anesthésique de 30% due à des inductions prolongées et l'hyperthermie résultante.⁴ Chez certaines espèces d'antilopes comme les impalas, l'hyperthermie peut être induite par des facteurs psychologiques indépendamment des températures ambiantes.³⁶ Lors d'efforts physiques importants, tel que lorsqu'un ruminant sauvage tente d'éviter un prédateur, la quantité de chaleur produite excède la quantité qui peut être dissipée. Lors d'anesthésie, les causes les plus communes incluent les inductions prolongées, le stress, les températures ambiantes élevées et la dépression des mécanismes thermorégulateurs normaux par des drogues anesthésiques tels que les opioïdes.⁴ Une complication importante additionnelle pouvant résulter de ce comportement de fuite et d'effort intense ou soutenu est la myopathie exertionnelle.⁴

La myopathie exertionnelle est une condition métabolique non-infectieuse fréquemment associée à la poursuite, la capture et la transportation d'espèces à risque, particulièrement les espèces

proies comme les ruminants sauvages.⁴ Cette condition est également connue sous les noms de myopathie exertionnelle, myonécrose induite à l'exercice et rhabdomyolyse exertionnelle. Un effort physique intense et soutenu peut mener à un métabolisme cellulaire anaérobique et à la production d'acide lactique qui peut engendrer une acidose métabolique pouvant mener à de la nécrose musculaire. L'accumulation d'acide lactique et d'acidose métabolique suivant le stress d'une capture physique ou chimique est bien documentée chez les ruminants sauvages, incluant les mouflons canadiens (*Ovis canadensis*), les cerfs axis (*Axis axis*), et les cerfs de Virginie (*Odocoileus virginianus*).^{28,34,49,56} La nécrose musculaire lors de myopathie exertionnelle est associée à la relâche de myoglobine. La myoglobine a des effets toxiques sur les tubules rénaux et peut causer de l'insuffisance rénale aiguë. Cette condition peut également engendrer des désordres acido-basiques et des déséquilibres en potassium sévères.⁴ Quatre formes de myopathie exertionnelle ont été décrites selon les signes cliniques et la sévérité de l'atteinte: le choc de la capture, l'ataxie myoglobinurique, la rupture musculaire et le syndrome retardé-subaigu.^{4,51} Lors de choc de capture, la mortalité survient de façon aiguë, 1 à 6 heures suivant l'événement, et se caractérise par une période de dépression, d'hyperpnée, de tachypnée, d'hyperthermie et d'hypotension.⁵¹ L'ataxie myoglobinurique est la forme de myopathie exertionnelle la plus commune et survient plusieurs heures à plusieurs jours suivant la capture, se caractérisant par de l'ataxie, des torticolis et de la myoglobinurie. La mortalité peut survenir chez les individus ayant des signes cliniques les plus sévères.⁵¹ Le syndrome de rupture musculaire a lieu chez des individus qui semblent normaux initialement suivant la capture, mais qui présentent des signes d'ataxie des membres postérieurs avec l'hyperflexion des jarrets et la déchirure d'un ou de plusieurs muscles des membres postérieurs. Les muscles les plus communément atteints incluent le gastrocnémien, le semi-tendineux, le semi-membraneux et les muscles glutéaux.⁵¹ Ce syndrome est généralement reconnu 24 à 48 heures suivant l'événement de capture. Enfin, le syndrome retardé-subaigu est le type de myopathie exertionnelle le plus rare et a lieu lorsqu'un animal asymptotique fait une tentative de fuite environ 24 heures suivant la capture initiale et meurt subitement d'une fibrillation ventriculaire.⁵¹

La prévention de cette condition est essentielle lors de la préparation pour une capture chez un ruminant sauvage. Il est recommandé d'éviter les procédures de capture lors de températures élevées, de prévoir des captures dans des environnements à stress réduit avec peu de bruits ou de

stimuli effrayants, de minimiser le temps de contention et de transport, de minimiser le temps de course de l'animal et de sélectionner des drogues anesthésiques avec une induction et une récupération rapides.⁴² Lors de captures de terrain, il est recommandé de ne pas poursuivre les antilopes pour plus de 2 minutes avant de les flécher afin de réduire l'incidence d'hyperthermie et de stress associé à la capture.⁴

2.2.3. Les traumatismes

Les traumatismes sont reconnus comme une des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les ruminants sauvages en captivité, notamment lors de captures physiques ou chimiques.^{2,31,50} Idéalement, le taux de mortalité associé à une capture chez les antilopes devrait être inférieur à 2%.⁵¹ Chez certaines espèces de ruminants sauvages, des techniques de capture physiques sont considérées comme étant plus sécuritaires que la capture chimique. Par contre, si l'animal lutte contre ses détenteurs, ou si ceux-ci manquent d'expérience pour effectuer une contention sécuritaire, la contention manuelle de ces espèces proies peut résulter en des traumatismes sévères chez l'animal.⁴² Pour certaines espèces, tel que l'impala, la capture physique avec ou sans tranquillisation, résulte en des taux de mortalité plus élevés que la capture chimique. Par contre, même lors de captures chimiques, le taux de mortalité moyen rapporté chez l'impala est de 4%.⁶³ La procédure de fléchage pour l'induction peut résulter en des fractures irréparables ou en d'autres traumatismes de par le positionnement erroné des fléchettes dans un os long ou dans la cavité thoracique ou péritonéale.⁶³

2.3. Agents tranquillisants

Plusieurs sédatifs et tranquillisants peuvent être utilisés pour faciliter la capture des ruminants sauvages.⁴² Ces drogues ont également une utilité lors du transport, l'adaptation à de nouveaux environnements, à l'introduction de nouveaux animaux ou lorsqu'un animal doit être isolé pour une période prolongée en raison de quarantaine, de traitements médicaux ou autres.⁴²

2.3.1. Neuroleptiques à longue action

Les neuroleptiques à longue action sont des médicaments qui ont été originalement développés pour le traitement de psychoses aiguës chez l'humain.³⁹ Ils agissent à travers l'antagonisme de la dopamine, un neurotransmetteur qui régule l'activité motrice et les comportements appétitifs.⁴⁸ Ils ont également une action antihistaminique, de blocage alpha-adrénergique et de blocage

muscarinique cholinergique. La diminution de l'activation des récepteurs de dopamine résulte en ataraxie : un état de diminution de l'éveil émotionnel, d'indifférence aux situations stressantes et de suppression des mouvements spontanés.⁴⁸ Les effets indésirables les plus communs sont les signes extrapyramidaux tel que des mouvements involontaires, des effets cardiovasculaires, des désordres hématologiques et endocriniens, des pertes de conscience et même la mort.^{22,26,48,59} Chez l'humain, les effets secondaires incluent également la jaunisse, la constipation, la diarrhée, l'hypersalivation, la nausée, les vomissements, la rétention urinaire, le priapisme, le laryngospasme et le bronchospasme.⁴⁸ Le métabolisme des neuroleptiques à longue action est majoritairement hépatique et les métabolites généralement inactifs sont excrétés dans l'urine.

Les neuroleptiques à longue action sont principalement utilisés pour faciliter la contention ou pour temporairement diminuer l'activité motrice d'un individu dans des cas de peur intense, pour prévenir l'automutilation ou les comportements stéréotypiques.⁴⁸ Les neuroleptiques ne sont pas recommandés pour le traitement des désordres liés à l'anxiété ou le traitement de phobies car leurs propriétés anxiolytiques sont très faibles et les effets secondaires d'utilisation prolongée peuvent être sévères.⁴⁸ En médecine vétérinaire, les neuroleptiques à longue action ont principalement été utilisés pour les translocations de ruminants sauvages dans le sud de l'Afrique.^{12,44} Ils sont également utilisés pour prévenir les traumatismes associés au stress dans des contextes de captivité.⁶⁴ Les neuroleptiques les plus communément utilisés sont l'halopéridol, le zuclopenthixol et la perphenazine.

2.3.1.1. Halopéridol

Généralement, l'halopéridol est administré à une dose intramusculaire (IM) de 0,1-0,3 mg/kg, mais peut également être administré oralement. Le délai d'action est d'environ 10 minutes et les effets ont une durée de 18 à 24 heures. Il existe également une formulation de decanoate ester d'halopéridol qui est à base d'huile et qui a une durée d'action beaucoup plus longue. Cette formulation est associée à un risque plus élevé d'effets extrapyramidaux et d'anorexie prolongée. Une dose orale de 1 mg/kg PO a été décrite comme efficace pour la manipulation sécuritaire d'antilopes bongos (*Tragelaphus eurycerus*) et pour faciliter la contention chimique des cerfs axis (*Axis axis*).²⁵ Chez les cerfs axis, l'utilisation d'halopéridol avant un événement anesthésique a été associée à une diminution de paramètres associées avec l'exertion physique, mais a également résulté en un phénomène de resédation suivant la procédure chez certains individus.²⁵

Chez la gazelle à goitre (*Gazella subgutturosa marica*), la combinaison d'halopéridol à 0,3 mg/kg avec le zuclopenthixol à 2,5 mg/kg était plus efficace que lorsque l'halopéridol était administré seul.⁴² Son utilisation lors d'opérations de capture du gibier pour faciliter la contention d'ongulés sauvages est rapportée comme étant efficace pour réduire les traumatismes et mortalités durant le transport.²³ Des effets extrapyramidaux sont rapportés avec l'utilisation d'halopéridol à des doses considérées standard chez des ruminants sauvages en captivité, tel que l'impala, le blesbok (*Damaliscus pygargus phillipsi*) et le cerf cochon (*Axis procinus*). Ces effets incluent de l'opisthotonos, des tics faciaux, de la désorientation et des mouvements répétitifs de la tête.⁶⁴ Ces effets secondaires peuvent être exacerbés par l'hyperthermie, le bruit et l'excitabilité.⁴⁸

2.3.1.2. Zuclopenthixol

Avec le zuclopenthixol, les effets sont généralement observés environ une heure suivant l'injection et les effets peuvent durer 3 à 4 jours. Chez les wapitis (*Cervus elaphus*), une dose de 1 mg/kg de zuclopenthixol a été efficace pendant environ 3 jours pour faciliter les manipulations, réduire la température corporelle et l'acidose métabolique par rapport à un groupe contrôle.⁴⁵ Aucun effet secondaire n'a été noté à cette dose. Chez le gnou bleu (*Connochaetes taurinus*), une dose de 1,5 mg/kg a résulté en une augmentation du temps passé à dormir, à se tenir debout avec la tête basse et à manger, ainsi qu'une diminution du temps passé à explorer et à être vigilant.³⁰

2.3.1.2. Perphenazine

La perphenazine est un neuroleptique à longue action administré à des doses entre 0,5 et 5,7 mg/kg chez plusieurs espèces d'ongulés sauvages.^{12,15} Certains auteurs recommandent un dosage maximal de 50 à 100 mg par gazelle.⁴² Le délai d'action est de généralement 10 à 18 heures et la durée d'action est entre 7 et 10 jours.^{12,42} En raison de son long délai d'action, son utilisation est fréquemment couplée avec l'halopéridol.⁴² Chez des isards (*Rupicapra pyrenaica*), 2,5 mg/kg IM de perphénazine couplé à 0,10 mg/kg IM d'acépromazine ont été administrés suite à leur capture à l'état sauvage pour faciliter leur transport et leur adaptation à des conditions de captivité.³³ Cette dose était suffisante pour permettre la manipulation de ces animaux sauvages. Aucun effet extrapyramidal n'a été observé. Par contre des pertes de poids entre 13 et 25% ont été notés chez tous les individus suite à l'étude.³³ Chez des gazelles de Mhorr (*Gazella dama mhorr*), de la

perphenazine administrée à une dose de 3,5 mg/kg a permis de faciliter la manipulation et la reproduction assistée de cette espèce.¹⁷

3. La trazodone pour le traitement de l'anxiété

3.1. Indications en médecine humaine et vétérinaire

La trazodone est principalement utilisée pour le traitement de la peur et de l'anxiété dans des situations précises, par exemple des phobies particulières, pour des désordres d'anxiété généralisée et pour le traitement de la neuralgie.⁸ En médecine humaine, elle est rarement utilisée seule comme antidépresseur puisque sa courte demi-vie requiert un dosage fréquent et pourrait résulter en sédation excessive.⁵³ Elle est souvent utilisée à faible dose en combinaison avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa) pour traiter les effets secondaires d'insomnie et d'anxiété fréquemment observés avec ces classes de drogues.⁵² Chez le chien, son utilisation est indiquée pour le traitement de certaines phobies, comme la phobies des orages ou des bruits, pour le traitement de l'anxiété et pour aider le confinement post-opératoire.^{16,18,20} Chez le chat, son utilisation a été décrite pour ses effets sédatifs et pour réduire l'anxiété lors d'un transport ou d'un examen vétérinaire.^{41,55}

La trazodone est disponible sous forme de comprimés de 50, 100, 150 et 300 mg, ainsi que sous forme de comprimés de 150 et 300 mg à relâche prolongée.⁸

3.2. Mécanisme d'action

La trazodone est une drogue psychotrope multifonctionnelle classifiée comme un antagoniste et inhibiteur de la recapture de la sérotonine (SARI).⁵³ C'est un agent antidépresseur dérivé de la triazolopyridine.⁸ Son action diffère en fonction de la dose administrée. À des doses modérées à élevées, elle antagonise les récepteurs à la sérotonine 5HT_{2A} et 5HT_{2C} et inhibe le transporteur de la sérotonine (SERT). Ceci permet d'augmenter les niveaux de sérotonine présents au cortex cérébral afin d'obtenir une action antidépressive par la stimulation des récepteurs 5HT_{1A}. De plus, la combinaison de l'antagonisme 5HT_{2A} avec la stimulation 5HT_{1A} induit la relâche de glutamate et de dopamine, ce qui contribue également à l'effet antidépresseur. À des doses plus faibles, l'action de la trazodone se fait plutôt par l'antagonisme des récepteurs à la sérotonine 5HT_{2A}, les récepteurs histaminiques H₁ et les récepteurs adrénergiques alpha-1, ce qui résulte en

une action plutôt hypnotique ou de somnolence. Contrairement aux ISRS et aux IRSNa qui augmentent la sérotonine au niveau de tous ses récepteurs, la trazodone présente l'avantage d'inhiber les récepteurs 5HT2A et 5HT2C qui sont les principaux récepteurs responsables des effets négatifs associés à ces médicaments, tel que la dysfonction sexuelle, l'insomnie et l'anxiété chez l'humain.⁵⁴

3.3. Pharmacocinétique

3.3.1. Absorption

La trazodone a une bonne biodisponibilité orale chez les différentes espèces étudiées : 63-91% chez l'humain,²¹ 85% chez le chien,²⁴ et 63% chez le cheval.²⁷ La présence de nourriture dans le système digestif augmente l'absorption chez l'humain.³⁸ Certains auteurs ont également postulé que le jeûne pourrait augmenter la vitesse d'absorption de la trazodone chez le chien.²⁴ Chez les ruminants, les petites variations en prise alimentaire n'ont pas une grande influence sur le contenu ruminal chez ces espèces polygastriques et ne devraient donc pas modifier de façon important l'absorption d'une drogue administrée par voie orale. Bien que la biodisponibilité n'a pas été évaluée chez la chèvre, les concentrations plasmatiques maximales de trazodone ont été atteintes entre 5 et 15 minutes chez tous les individus évalués.⁴³ Cette vitesse d'absorption suggère que la trazodone est bien absorbée dans un compartiment gastrique crânial chez cette espèce polygastrique.

3.3.2. Distribution

Chez l'humain, le volume de distribution varie entre 0,47 et 0,84 L/kg.³⁸ Chez le chien, à une dose de 8 mg/kg IV, le volume de distribution était de 2,53 L/kg.²⁴ La trazodone est de 90 à 95% liée aux protéines plasmatiques chez l'humain.

3.3.3. Métabolisme et métabolites

La trazodone est majoritairement métabolisée au foie.⁵³ Les enzymes hépatiques principalement impliquées dans son métabolisme chez l'humain sont les CYP450 3A4 et CYP2D. Des polymorphismes génétiques ou différences dans l'expression de ces isoenzymes sont possibles entre les individus et les espèces, pouvant expliquer certaines variations dans le métabolisme de la trazodone.^{11,27} L'administration concomitante de médicaments ayant une action inhibitrice sur

ces isoenzymes, tel que le métoprolol, les phénothiazides et les antifongiques dans la classe des “azoles”, peut inhiber son métabolisme et augmenter ses concentrations plasmatiques.

Le métabolite le plus important de la trazodone est le meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP).⁵³ Celui-ci a des actions agonistes sur les récepteurs de la sérotonine 5HT1A et 5HT2C et pourrait être responsable de certains des effets adverses rapportés avec l'utilisation de la trazodone chez l'humain tel que les maux de tête, la nausée et l'insomnie.⁴⁰ La présence et la fonction de ce métabolite ont été peu étudiées chez les animaux. Dans des études menées chez les chevaux, sa concentration plasmatique représentait moins de 3% et de 10% des concentrations mesurées de trazodone.^{9,27}

3.3.4. Excrétion

Chez l'humain, plus de 75% de la trazodone est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites, 21% est excrété dans les fèces et moins de 1% du médicament est excrété inchangé.⁸ Chez l'humain, la trazodone suit un patron d'élimination biphasique, avec une phase d'élimination rapide pendant 3 à 5 heures, puis une phase d'élimination plus lente pendant 6 à 9 heures.⁸ La demi-vie médiane est variable selon les espèces : environ 7 heures chez l'humain,³⁸ 2 à 3 heures chez le chien,²⁴ 7 à 8 heures chez le cheval,^{9,27} 6 heures chez le pigeon⁸ et 10,5h chez la chèvre.⁴³

3.4. Efficacité clinique

Chez l'homme, la trazodone est indiquée pour le traitement dose-dépendant de la dépression, de l'anxiété, de l'insomnie et de l'obsession, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments.^{21,53} Chez le chat, la trazodone à 50, 75 et 100 mg/chat est utile pour causer de la sédation⁴¹ et pour améliorer l'anxiété durant le transport et les manipulations chez le vétérinaire.⁵⁵

Chez le chien, la trazodone a été rapportée comme efficace à diverses doses pour la gestion de plusieurs désordres liés à l'anxiété tel que l'anxiété généralisée, l'anxiété de séparation, l'anxiété du transport, la phobie des orages, la phobie des bruits, ainsi que pour améliorer le confinement et réduire le stress post-opératoire et en milieu hospitalier, seule ou en combinaison avec d'autres médicaments.^{13,15,17,35}

Chez le cheval, la trazodone à des doses variables entre 2,5 et 10 mg/kg est efficace pour faciliter le confinement et la récupération suite à une chirurgie ou à un problème médical.⁹

Chez le pigeon, la trazodone à 30 mg/kg n'a pas causé de sédation ou de changements comportementaux.¹¹

Chez la chèvre, la trazodone à 10 mg/kg résulte en des changements comportementaux, notamment en une augmentation du temps passé à dormir.⁴³

3.5. Effets secondaires et toxicité

3.5.1. Doses létales

La trazodone est un médicament considéré comme sécuritaire avec une marge de sécurité élevée.⁸ Le LD50, ce qui représente la dose létale pour 50% de l'échantillonnage, est de 610 mg/kg chez les souris, 486 mg/kg chez les rats et 560 mg/kg chez les lapins.⁸ Les signes rapportés lors de surdosage chez l'humain incluent l'arrêt respiratoire, des convulsions et des troubles de conduction cardiaques.⁸ Le traitement d'une surdose est un traitement de support et symptomatique en cas d'hypotension ou de sédation excessive. Un lavage gastrique pourrait être considéré si l'ingestion est récente.

3.5.2. Chez l'humain

Chez l'humain, les effets secondaires principalement rapportés avec la trazodone sont d'origine digestive et neurologique.⁸ Les effets indésirables digestifs incluent la nausée, les vomissements, la diarrhée, un mauvais goût dans la bouche et la constipation. Les signes neurologiques incluent la léthargie, le vertige, l'incoordination, la sédation, une vision altérée, des douleurs musculaires, des maux de tête, des tremblements, des convulsions, des manies et un comportement suicidaire. Certains effets cardiaques ont également été rapportés, incluant une prolongation des ondes QT sur l'électrocardiogramme, certaines arythmies, de la bradycardie sinusale et de l'hypotension.^{58,60} Généralement ces effets sont observés chez des individus ayant des conditions cardiaques prédisposantes. Le priapisme et la perte d'intérêt sexuel sont aussi des effets secondaires possibles.¹³

3.5.3. Chez le chien

Chez le chien, la trazodone est généralement bien tolérée lorsqu'elle est administrée par voie orale.^{16,18-20,24} Dans une étude rétrospective portant sur l'utilisation de la trazodone à doses variables entre 1,9 et 19,5 mg/kg/jour chez le chien, sur un total de 56 chiens les effets indésirables rapportés étaient le vomissement (1), la nausée (1), des coliques (1), de l'excitation augmentée (2), de la sédation (2), un appétit augmenté (2), et une désinhibition du comportement (2).²⁰ Dans cette étude la trazodone était combinée à plusieurs thérapies comportementales et était bien tolérée avec l'administration concomitante de médicaments dans les familles des benzodiazepines, antidépresseurs tricycliques, ISRS et azaspirones.²⁰ Dans une autre étude dans laquelle de la trazodone à 4 mg/kg a été administrée par voie orale à 60 chiens hospitalisés, le seul effet secondaire rapporté était de l'agression chez un individu.¹⁶

L'administration intraveineuse d'une dose de 8 mg/kg a été associée à des effets secondaires marqués incluant l'agressivité (grognements et tentatives de morsures), l'ataxie, la tachycardie transitoire et la nausée.²⁴ L'administration intraveineuse de la trazodone n'est pas recommandée.

3.5.4. Chez le cheval

Chez le cheval, l'administration orale et intraveineuse de la trazodone a été étudiée dans deux études pharmacocinétiques.^{9,27} L'administration intraveineuse est déconseillée chez le cheval étant donné la gravité des effets secondaires.²⁷ À une dose de 2 mg/kg IV, tous les chevaux de l'étude montraient des signes d'agressivité (mordre, donner des coups de pied, ruer), de l'ataxie, des tremblements musculaires généralisés et de signes de coliques.²⁷ À cette même dose administrée par voie orale, aucun de ces effets indésirables n'ont été notés. À une dose de 1,5 mg/kg IV, les signes d'agressivité n'étaient plus présents, mais par contre tous les chevaux ont montré des signes d'excitation, des tremblements musculaires généralisés, de la sudation et une tachycardie transitoire pendant 15 minutes.²⁷ À une dose orale de 4 mg/kg, 4/6 chevaux ont montré de la sudation et 5/6 étaient sédatisés, mais aucun effet indésirable comportemental n'a été noté.²⁷ Dans une autre étude, 3/6 chevaux ont montré de la sédation excessive et 2/6 une arythmie transitoire suivant une dose orale de 10 mg/kg.⁹ Un cas de colique et de dermatite prurigineuse d'origine allergique ont également été rapportés.⁹

3.5.5. Chez le chat

Chez le chat, deux études cliniques sur l'utilisation de la trazodone pour le transport et en contexte d'examen médical n'ont rapporté aucun effet indésirable suivant l'administration orale de trazodone à des doses de 50, 75 et 100 mg/chat.^{41,55}

3.5.6. Chez le pigeon

Une étude chez le pigeon n'a rapporté aucun effet indésirable ni de sédation suivant l'administration d'une dose orale de trazodone à 30 mg/kg.¹¹

3.5.7. Chez la chèvre

Une étude clinique et pharmacocinétique chez la chèvre domestique n'a rapporté aucun effet indésirable suivant l'administration d'une dose orale de trazodone à 10 mg/kg.⁴³ Aucun changement n'a été noté dans le temps passé à ingérer des aliments et à ruminer, ni dans le rythme cardiaque.

3.5.8. Contre-indications

La trazodone ne devrait pas être administrée en combinaison avec des inhibiteurs de monoamine oxydases (IMAO).⁵⁴ Le respect d'une période d'attente volontaire de 2 à 3 semaines suite à l'utilisation de cette classe de médicaments est recommandé avant l'administration de trazodone.⁸ L'utilisation chez des patients avec des antécédents de maladie cardiaque, rénale, hépatique, de glaucome, d'épilepsie ou d'hypertension devrait être faite avec prudence.⁸ L'utilisation concomitante avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens peut augmenter les risques de saignements gastro-intestinaux puisque tout médicament qui interfère avec la relâche de sérotonine plaquettaire, tel que la trazodone, peut avoir un impact sur l'hémostase.¹⁰ La co-administration avec tout médicament ayant une action sur le métabolisme enzymatique des cytochromes-P, tel que le métoprolol, les antifongiques dans la classe des azoles, les macrolides et les phénothiazines, peut augmenter les concentrations plasmatiques et donc les risques d'effets secondaires.⁸

4. Évaluation du stress chez les ruminants sauvages

4.1. La réponse biologique au stress

Les ruminants sauvages sont des proies et sont donc très sujets au stress. Le stress peut se définir comme la réponse d'un individu lorsqu'il perçoit une menace à son homéostasie.³⁷ Lorsque la réponse au stress menace le bien-être de l'animal, par exemple lorsqu'il est très chronique, et a un coût énergétique délétère, on peut alors parler de "détresse".

Lors d'un stress, qu'il soit aigu ou chronique, chaque individu aura une réponse à ce stress en trois étapes générales : la reconnaissance du stresser, la réponse biologique contre le stresser et les conséquences de la réponse au stress.³⁷ D'abord, le système nerveux central (SNC) de l'animal doit reconnaître qu'il fait face à une menace pour son homéostasie. Par la suite, il monte une défense biologique contre cette menace. Il existe 4 formes de défenses biologiques : la réponse comportementale, la réponse du système nerveux autonome (SNA), la réponse neuroendocrine et la réponse immunitaire.³⁷ La réponse comportementale résulte en le retrait de l'individu de la menace. Par exemple, en évitant un prédateur ou en s'abreuvant lors de déshydratation. La réponse du SNA, aussi nommée la réponse combat-fuite, est caractérisée par une déviation des activités biologiques du système parasympathique au système sympathique, donc vers les systèmes essentiels pour le mouvement et la survie immédiate, causant entre autres des changements au niveau de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine et de l'activité gastro-intestinale.³⁷ La réponse neuroendocrine est caractérisée par la régulation de plusieurs hormones en fonction du stress, les plus communément étudiées étant les glucocorticoïdes (GC) (le cortisol et la corticostérone), mais aussi la prolactine, la somatotropine, les gonadotropines (l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculo-stimulante) et l'hormone de stimulation thyroïdienne.^{7,29} Enfin, la réponse immunitaire se caractérise par une réponse qui est partiellement médiée par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) mais aussi directement par le SNC lors d'un stress.³⁷ Bien que ces quatre systèmes de défense sont disponibles chez tous les individus, ils ne sont pas tous nécessairement activés. Différents stresser occasionneront des réponses biologiques différentes. Cependant, ce n'est pas le type de défense biologique utilisé par un animal, mais plutôt l'impact de cette défense sur la fonction biologique qui a un impact sur son bien-être. En effet, toutes les défenses biologiques lors d'un

stress vont altérer la fonction biologique de l'animal, que ce soit au niveau de la fréquence cardiaque suite à l'action du SNA, du métabolisme du glucose suite à l'action des glucocorticoïdes, ou en réduisant les activités biologiques non-essentiels à la survie immédiate tel que la reproduction, la croissance et l'immunité.^{29,37} Lors de stress sévère ou prolongé, des conséquences pathologiques peuvent être observées. Par exemple, une susceptibilité accrue à des conditions infectieuses suite au système respiratoire affaibli ou des retards de croissance.³⁷

4.2. Réponse de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien lors de stress

Tel que mentionné, la réponse neuroendocrinienne est l'une des quatre formes de défense en présence d'un stresser. L'activation de l'axe HHS est l'une des réponses au stress les plus communes et les plus étudiées. Le cortex surrénalien est composé de trois zones : la zone glomérulée qui est responsable de la sécrétion des minéralocorticoïdes, la zone fasciculée qui sécrète les glucocorticoïdes, et la zone réticulée qui sécrète les hormones androgènes. Lorsqu'une menace est perçue, l'hypothalamus régule la sécrétion de l'hormone de relâche de corticotropine (CRH) qui agit sur l'hypophyse pour stimuler la relâche de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). À son tour, l'ACTH régule la relâche des GC de la zone fasciculée du cortex surrénalien.²⁹ Ceci résulte en une augmentation du cortisol en circulation chez les mammifères et les poissons ou de corticostérone chez les amphibiens, les reptiles, les oiseaux et les rongeurs.²⁹ L'élévation des glucocorticoïdes en circulation résulte en une augmentation de la consommation d'oxygène, une diminution de la perception de la douleur, une amélioration des fonctions sensorielles et de la mémoire et une réduction de la circulation sanguine vers les organes non nécessaires pour la survie immédiate, tel que le système gastro-intestinal, immunitaire, de croissance et reproducteur.²⁹ L'augmentation de ces hormones à court terme est essentielle pour la réponse adaptative au stress. Par contre, lorsque leur augmentation est prolongée, elle peut avoir des impacts négatifs sur les systèmes neurologiques, cardiovasculaires, immunitaires et reproducteurs.^{29,37}

4.3. Évaluation de l'axe HHS

Les GC peuvent être mesurés dans plusieurs types d'échantillons tel que le sang, les fèces, l'urine, la salive, le poil et les plumes. Chaque méthode de prélèvement a ses avantages et désavantages.

4.3.1. Dans le sang

Les prélèvements sanguins sont utiles pour déterminer les variations suite à un stress aigu et transitoire. Par contre, il est difficile de les obtenir sans induire une certaine production de GC car l'acte de contention et de prélèvement est un événement stressant en lui-même, ce qui peut activer l'axe. De plus, les GC sanguins sont influencés par les rythmes circadiens et peuvent fluctuer quotidiennement.²⁹ L'habituation des animaux à la procédure de prélèvement peut réduire le stress qui y est associé, mais peut aussi engendrer une réponse atypique de l'axe HHS.⁷ Pour réduire les manipulations, des systèmes de prélèvements sanguins à distance, comme le DracPac, ont été développés.⁷ Ce système se porte dans un sac sur le dos de l'animal et est lié à un cathéter jugulaire qui permet de prélever du sang, d'administrer de l'héparine ou des bolus (tel que l'ACTH) à distance et contient également 74 tubes de collection sanguin pour l'entreposage.⁷ Par contre, ces systèmes requièrent des conditions spécifiques tel que la garde et l'habituation de l'animal à un logement intérieur, la capacité d'entreposer les échantillons dans un environnement qui maintient sa stabilité, une tolérance de l'animal à l'appareil et une taille de l'animal suffisante pour supporter le système.

4.3.2. Dans la salive

La mesure des GC dans la salive présente l'avantage d'être moins invasive que le prélèvement sanguin, par contre un échantillonnage répété chez un animal sauvage peut requérir un entraînement considérable et la mesure est également influencée par le rythme circadien.²⁹

4.3.3. Dans les fèces et l'urine

Le prélèvement dans les fèces et dans l'urine est non-invasif, utile pour le suivi à long terme et n'est pas fortement impacté par les sécrétions pulsatiles ou le rythme circadien. Par contre, une connaissance spécifique d'espèce du délai entre l'événement stressant et l'augmentation des GC dans ces échantillons est essentielle pour l'interprétation et les résultats obtenus peuvent manquer de précision temporelle. Le temps entre le stresser et le transit intestinal permettant l'interprétation de ces valeurs est généralement entre 6 et 48 heures, alors que dans l'urine il est plutôt de 2 à 14 heures.³ Ceci peut varier considérablement en fonction de l'anatomie digestive de l'espèce.

4.3.4. Dans le poil et les plumes

Dans le cas de la mesure des GC dans le poil et les plumes, les concentrations ne sont pas influencées par les rythmes circadiens et le prélèvement est généralement non-invasif. Les poils et les plumes poussent lentement, donc ils peuvent être utilisés pour évaluer l'impact de stressseurs sur plusieurs semaines à plusieurs mois.

5. But du projet

Le but général de cette étude est d'identifier un médicament permettant de réduire le stress chez les ruminants sauvages afin d'identifier des pistes de solution pour réduire la morbidité et la mortalité associé aux traumatismes en captivité. Nous avons choisi d'évaluer la trazodone, une drogue psychotropique multifonctionnelle, qui présente les avantages d'être utilisée dans le traitement de désordres de l'anxiété chez plusieurs espèces, de pouvoir être administrée oralement, d'avoir une faible incidence d'effets secondaires et d'avoir une pharmacocinétique et des effets cliniques connus chez une espèce de ruminant domestique, la chèvre. Nous désirons pouvoir fournir des informations cliniquement pertinentes sur l'utilisation de la trazodone chez des espèces de ruminants sauvages afin d'évaluer son potentiel d'usage clinique chez ces espèces en captivité ou à l'état sauvage.

Les objectifs de cette étude sont d'identifier une dose de trazodone résultant en une diminution d'activité chez le gnou bleu (*Connochaetes taurinus*), un ruminant sauvage, et d'évaluer la sécurité de cette dose. De plus, nous avons comme objectif d'étudier les effets de la trazodone sur le stress de cette espèce à l'aide de données comportementales et physiologiques. Afin d'évaluer le comportement, des éthogrammes partiels seront effectués pour quantifier la distribution de plusieurs comportements pendant la journée suivant l'administration d'une dose de trazodone à 15 mg/kg PO (établie à l'aide d'un projet pilote) ou d'un contrôle. Afin d'évaluer un paramètre physiologique de stress, les niveaux de cortisol sérique suivant une intervention vétérinaire seront comparés avec et sans trazodone. Un objectif additionnel est de récolter des données sur l'utilisation de la trazodone chez des ruminants sauvages en captivité dans des institutions zoologiques en Amérique du Nord.

Les hypothèses testées sont les suivantes :

1. La dose de trazodone requise afin d'obtenir une diminution de l'activité chez le gnou bleu sera entre 5 et 30 mg/kg.

2. La trazodone sera un médicament sécuritaire avec aucun effet secondaire majeur chez le gnou bleu et aura des effets comportementaux significatifs.
3. L'administration de trazodone sera associée à une diminution du cortisol sérique suivant une intervention vétérinaire de routine.
4. La trazodone est peu utilisée chez des ruminants sauvages actuellement.

Partie 2 – ARTICLE

RH: CLINICAL EFFECTS OF TRAZODONE IN BLUE WILDEBEEST

EFFECTS OF A SINGLE ORAL DOSE OF TRAZODONE ON BEHAVIOR AND SERUM

5 CORTISOL LEVELS IN BLUE WILDEBEEST (*CONNOCHAETES TAURINUS*)

Yasmeeen Prud'homme, D.V.M., I.P.S.A.V.; Shannon T. Ferrell, D.V.M., Dipl. A.B.V.P. (Avian),

Dipl. A.C.Z.M.; Holly Haefele, D.V.M., Julie Swenson, D.V.M., Dipl. A.C.Z.M.; Guy

Beauchamp, Ph.D.; and Marion Desmarchelier, D.M.V., I.P.S.A.V., D.E.S., M.Sc., Dipl.

10 A.C.Z.M, Dipl. E.C.Z.M. (Zoo Health Management), Dipl. A.C.V.B.

From the Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, 3200 rue Sicotte, Saint

Hyacinthe, QC, J2S 2M2, Canada (Prud'homme, Beauchamp, Desmarchelier); Fossil Rim

Wildlife Center, 2155 County Road 2008, Glen Rose, TX 76043, USA (Haefele, Swenson);

15 Société Zoologique de Granby, 1050 boulevard David-Bouchard N., Granby, QC, J2H 0Y6,

Canada (Ferrell).

Correspondence should be directed to Marion Desmarchelier,

marion.desmarchelier@umontreal.ca

Abstract: Trazodone is a dose-dependent serotonin antagonist and agonist used in human and veterinary medicine to treat anxiety-related conditions. Trauma has been identified as the leading cause of morbidity and mortality in several wild ruminant species and can be exacerbated by stress. In a recent study in domestic goats, trazodone reduced activity levels without adverse effects. Trazodone could allow for safer capture and handling in ruminant species. The objectives of the present study were to identify a dose of trazodone that decreases activity levels in captive blue wildebeest (*Connochaetes taurinus*), to evaluate its effects on serum cortisol levels following a routine veterinary procedure, and to assess its safety. A pilot study using ethograms identified a 15 mg/kg oral dose of trazodone as effective to reduce activity levels. Over 6 hours, this dose resulted in a 111% increase in time spent sleeping/resting ($P=0.0003$), a 41% increase in time spent lying down ($P=0.0016$), a 64% reduction in time spent moving ($P=0.005$), and a 65% reduction in time spent being vigilant ($P=0.026$). Systemic absorption of trazodone was identified when plasma concentrations were measured after 2 hours ($95 \pm 48 \mu\text{g/L}$). Serum cortisol levels during a routine venipuncture event were not significantly different following trazodone administration ($P > 0.05$). Mild hyporexia was the only adverse effect noted at 15 mg/kg and was absent at a 12 mg/kg dose. Trazodone appears safe and promising to decrease activity in the blue wildebeest and might thus have a positive effect on wild ruminant welfare and the safety of veterinary procedures.

Key words: Blue wildebeest, *Connochaetes taurinus*, cortisol, sedation, stress, trazodone.

1. INTRODUCTION

Trazodone is a multifunctional psychotropic drug with anti-anxiety properties through dose-dependent serotonin antagonism and agonism.²⁵ It is classified as a serotonin antagonist reuptake inhibitor (SARI) and its mechanism of action involves a weak inhibition of postsynaptic serotonin reuptake through blockade of the serotonin transporter (SERT) and a high affinity for serotonin receptors.^{11,25} Trazodone differentiates itself from other commonly used antidepressants for anxiety disorders, such as serotonin selective reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), by its strong antagonism of serotonin 5-HT_{2A} receptors. These receptors are responsible for the primary adverse effects associated with serotonin agents in humans, including insomnia and sexual dysfunction. Through their antagonism, trazodone has a reduced incidence of adverse effects and an increased affinity for other receptors, such as 5-HT_{1A} receptors, which are anti-depressive and anxiolytic.²⁵ Other mechanisms of action include blocking the histamine H₁, adrenergic α -1, and adrenergic α -2 receptors, resulting in sedative effects.^{17,25} Pharmacokinetic studies on trazodone have been performed in dogs, horses, pigeons, and goats.^{7,12,14,22} In dogs, it has been used for the management of anxiety-related behavioral disorders, such as storm phobias and separation anxiety,¹⁰ to treat stress associated with hospitalization,⁸ and to treat post-operative anxiety.^{9,12} In cats, trazodone was shown to be safe and useful to induce sedation, as well as to decrease anxiety during transport and examination.^{20,26} A recent study on the pharmacokinetics and clinical effects of trazodone in domestic goats as research models for wild ruminants identified a single oral dose of 10 mg/kg as effective in reducing activity in domestic goats.²² A significant increase was identified in the time spent sleeping and lying down. No adverse effects were noted. Trazodone was absorbed rapidly, even in this polygastric species, and all animals achieved plasma concentrations greater than levels considered therapeutic in humans and dogs.^{12,18}

Wild ruminants are prey species that are particularly prone to stress. In a retrospective study of histopathologic findings in captive gazelle species in North America, the leading cause of mortality in adult gazelles, independent of species and sex, was trauma (32.5%).¹ Trauma has also been identified as one of the leading causes of mortality in captive kudu and Arabian gazelles.^{16,24} Causes of trauma included running into fencing, injury during handling or capture, and inter- or intraspecific conflict. Chemical capture for veterinary procedures, transportation,

and translocation using darts in wild antelopes, are stressful events that can lead to fatal injuries from collisions with fencing, fractures, overexertion, hyperthermia, and exertional rhabdomyolysis in captive and free-ranging settings.^{21,29} The use of alternative methods such as chutes and squeeze-cages in order to administer anesthetic drugs to wild ruminants can also be very stressful, and isolation increases stress significantly in these gregarious animals. Adapting veterinary procedures to reduce stress could have a positive effect on the longevity of captive wild ruminants, of which several species are endangered, as well as improve their welfare. The use of a psychotropic drug with good oral absorption and a low prevalence of adverse effects, such as trazodone, could allow for safer capture and handling of wild ruminants, reducing the trauma-related morbidity and mortality in these species. To the authors' knowledge, the use or effects of trazodone have not been reported in any wild ruminant species.

The objectives of the present study were to identify a dose of trazodone resulting in a more relaxed state in a wild ruminant species, the blue wildebeest (*Connochaetes taurinus*), as well as to evaluate the safety of this dose. A more relaxed state might include decreased levels of activity and reduced vigilance, a marker of anxiety in animals.² An additional objective was to study the effects of trazodone on serum cortisol levels following a routine veterinary intervention in this species. The authors' hypothesized that the dose required to obtain a more relaxed state would be between 5 and 30 mg/kg, that an oral dose of trazodone would be safe with no clinical adverse effects in this species, and that it would be associated with a reduction in serum cortisol concentrations during a routine, stress-inducing procedure.

2. MATERIALS AND METHODS

Animals

A group of ten intact blue wildebeest residing at the Fossil Rim Wildlife Center, an Association of Zoos and Aquariums (AZA) accredited zoological institution, were used for this study. These animals were between ten and 12 months of age, had no known medical conditions, and did not receive any concurrent medications. The health status of all animals was established with the review of their medical files, a physical examination, fecal ova and parasite screening, and a complete hematology and biochemistry analysis. The animals were destined to be shipped to other institutions in the following months and had been housed in two separate holding pens with individuals of the same sex, one containing five females and the other five males. Both groups were cared for by the same animal care personnel and were fed *ad libitum* hay, a pelleted

ruminant feed, and tap water. All procedures were approved by the *Faculté de médecine vétérinaire* Animal Care and Use Committee, which operates under the auspices of the Canadian Council on Animal Care.

110 **Baseline data**

Prior to beginning data collection, a one-week acclimation period to the holding areas was observed. Pelleted feed was administered to the animals once daily and spread in elongated trough feeders. Upon completion of the acclimation period, partial ethograms were performed over a two-day period to establish a baseline for the quantification of the distribution of each group's regular behavior. Monitored behaviors included resting/sleeping, ingesting/ruminating, moving, grooming, vigilance, and social interaction (Table 1). Postural data, categorized as standing or lying down, were also collected. Sampling sessions began immediately following the distribution of the pelleted feed. Each hour, behaviors were sampled for 15 minutes and this was repeated for 6 consecutive hours. In a sampling session, the behavior of each group member was noted in quick succession every 30 seconds by direct observation from a blind located outside the holding pen. Data were recorded using ZooMonitor (Lincoln Park Zoo, Chicago, IL 60614, USA), an animal behavioral data recording application adapted to zoological institutions.²³ From the ethograms, the percentage of observations spent in each behavioral state was calculated.

Pilot study

125 A pilot study was performed to identify the most appropriate dose of trazodone resulting in a significant decrease in activity in the wildebeest, evaluated with the ethograms. An oral dose of trazodone (150 mg tablets, Trazodone Hydrochloride, Zydus pharmaceuticals Inc, Pennington, NJ 08534, USA) was calculated based on the estimated weight of each group. The trazodone was administered in the form of full or halved 150 mg tablets crushed and added on top of the pelleted feed. Trazodone was administered to alternating pens each day. The pellets with or without 130 trazodone were distributed in trough feeders, allowing simultaneous ingestion by several individuals with limited competition. Ethograms were performed for 15 minutes per hour for 6

hours after pelleted feed administration. This time period was selected based on the average time trazodone remained at concentrations considered effective in goats.²² The ethograms were performed by a single observer blinded to the drug treatment administration. In the event that no significant changes in behavior and no adverse effects were noted, a dose increased by 3 mg/kg was administered to the other group the following day with a repetition of this alternating group medication sequence for subsequent days until an appropriate dose was identified. Doses between 3 and 15 mg/kg were administered. Weather on each day was recorded as sunshine, overcast or raining. In order to evaluate the safety of trazodone in wildebeest, the general condition and appetite of the individuals were monitored for the duration of the project, and any undesirable effect associated with the administration of the drug was noted with particular attention for effects reported in other species such as reduced appetite, colitis, ataxia, and paradoxical excitement.^{6,10,12,14} A 48-hour wash-out period was used between doses to avoid remaining residues in the blood. This was extrapolated from the mean half-life of trazodone in goats which was of approximately 10 hours.²²

Final behavioral study

The final behavioral study took place 48 hours after the pilot study. A single oral 15 mg/kg dose of trazodone was administered to a group of five wildebeest. During the following six hours, partial ethograms were realized on this group as well as on the non-treated group. The following day, the study was repeated by inverting the trazodone and the control group. Two days later, the study was replicated to assess for possible influence of weather or other environmental factors. At the completion of the behavioral study, a minimum of one-week wash-out period was observed to eliminate all remaining trazodone residues prior to proceeding to the study on cortisol.

Cortisol study

Two groups of five wildebeest were included in this study to assess the effects of trazodone on serum cortisol concentrations following a routine veterinary procedure. Due to logistical challenges, a first group of five females was sampled in April 2020, and a second group of three females and two males that had not participated in the behavioral study was sampled in April 2021. For the first step of the cortisol study, a group of five wildebeest received 15 mg/kg of trazodone as determined by the pilot project incorporated in pelleted feed. Two hours following administration, each individual was isolated in a drop-floor chute for verification of

identity (ear tag), jugular venipuncture and then released back into the enclosure. The blood
165 sample was used to assess serum cortisol concentrations following an acutely stressful event
(isolation in the chute and sampling). Seventy-two hours later, the procedure was repeated on the
same individuals with unmedicated pellets so that each individual would serve as its own control
for cortisol measurements. Each animal was once again isolated in the drop-floor chute for
jugular venipuncture. Blood for serum cortisol testing was placed in 8 ml serum separator tubes.
170 The tubes were centrifuged for 10 minutes at 34 rpm. The serum was then transferred to cryovials
and frozen at -80°C until samples could be shipped for testing. The measurement of serum
cortisol concentrations was performed using a solid-phase chemiluminescent enzyme
immunoassay (Texas A&M Veterinary Medical Diagnostic Laboratory, College Station, TX
77843, USA). The chemiluminescent assay has been validated for use in domestic ruminants.^{3,4}
175 Reference intervals have not been published in wildebeest. However, in this study, variations in
cortisol levels related to trazodone administration were compared with each animal being its own
control.

Plasma sample analysis

During the cortisol study, on the days trazodone had been administered to the wildebeest,
180 3 mL of blood were also preserved in K3-EDTA tubes for trazodone concentration analysis.
Blood was inadvertently not preserved for one of the ten individuals included in the cortisol
study. Drug concentration in plasma was determined using high performance liquid
chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). The development and
validation of an HPLC-MS/MS method for the quantification of trazodone in plasma has been
185 published.¹³ The lower limit of quantification (LLOQ) was determined to be 1 µg/L.

Statistical analysis

Statistics were performed on the values obtained from the partial ethograms for each
replicate of the final behavioral study using a mixed linear model approach to account for
multiple measurements for each subject. Treatment (trazodone 15 mg/kg or control) was set as a
190 fixed effect and animal identification as a random effect. Behavioral observations were obtained
for each group member, however individual identification for the ethograms was not possible due
to the small size of the ear tag when observed from a distance. Behavioral observations at each
time point were shuffled and randomly assigned to the wildebeest which were designated by
virtual identities for the statistical analysis. Therefore, the data for each virtual individual

195 included data from different animals on different days. Using a virtual identification allowed us
to control for a possible correlation between values of different individuals within the same group
and to obtain proper degrees of freedom. As variation between virtual individuals underestimated
the true variation, the tests that we used are conservative. Serum cortisol levels were compared
with a paired sampled t-test. A linear mixed model was performed to compare the difference
200 between baseline cortisol and cortisol levels after trazodone treatment using animal ID as a
random effect and year and treatment as fixed effects. Pearson's correlation coefficient was
calculated to evaluate correlation between trazodone and cortisol concentrations two hours
following trazodone administration. Statistical significance of results was considered when $P <$
 0.05 . Results are reported as the mean \pm SE. Statistical analyses were conducted using statistical
205 analysis software (SAS 9.4, SAS Institute Inc, Cary, NC 27513-2414, USA).

3. RESULTS

During the pilot study, the 15 mg/kg dose of trazodone induced the most changes in
behavior and was chosen for the subsequent trials. At 15 mg/kg, statistically significant
differences were noted in posture (Figure 1) and in time spent resting/sleeping,
210 ingesting/ruminating, moving, and being vigilant (Figure 2). Administration of a single 15 mg/kg
oral dose of trazodone in ten wildebeest resulted in a 111% increase in time spent sleeping/resting
($P=0.0003$) and a 41% increase in time spent lying down ($P=0.0016$). Additionally, this oral dose
of trazodone resulted in reductions of 64% in time spent moving ($P=0.005$), 38% in time spent
ingesting/ruminating ($P=0.0012$), and 65% in time spent being vigilant ($P=0.026$). No statistical
215 difference was noted in time spent grooming ($P=0.38$) or interacting socially ($P=0.84$), but these
two behavioral patterns were infrequent (less than 1% of the total time budget). There was no
statistical difference between both replicates of the study for any of the behavioral or postural
parameters studied. Additionally, weather did not result in any statistical difference in behavioral
or postural parameters. Throughout the entire study, all wildebeest remained active and healthy.
220 Pelleted feed was ingested entirely in both groups within thirty minutes of administration for the
pilot and final studies.

Trazodone administration did not result in a significant difference in serum cortisol levels
when both groups were evaluated together ($P > 0.05$). The effect of trazodone administration
varied according to year of sampling. In 2020, mean cortisol levels after trazodone treatment

225 were significantly lower than baseline cortisol levels ($-0.93 \pm 0.45 \mu\text{g/dL}$, $P=0.003$), whereas in 2021 they were significantly higher ($0.97 \pm 0.52 \mu\text{g/dL}$, $P=0.002$).

Mean trazodone plasmatic concentrations two hours following administration were $95 \pm 48 \mu\text{g/L}$. Trazodone concentrations measured from samples obtained in 2020 were not substantially different from samples obtained in 2021 (mean of $97.4 \mu\text{g/L}$ in 2020 and $93.3 \mu\text{g/L}$ in 2021). Pearson's correlation coefficient for trazodone and cortisol concentrations was -0.5 , although not significant ($P>0.05$).

4. DISCUSSION

Trazodone appeared safe and effective at producing behavioral changes consistent with a more relaxed state in blue wildebeest at a dose of 15 mg/kg . All animals maintained their ability to perform their usual behaviors. The oral administration of trazodone is relatively safe in all species in which its use has been reported.^{5,7,8,11,19,21,25} A recent study on trazodone in goats reported no adverse effects, including no effects on time spent eating and ruminating.²² Intravenous administration of trazodone has been associated with more serious adverse effects even at low doses and is therefore not recommended.^{12,14} In this study, the only adverse effect observed in the wildebeest was a mild decrease in time spent ingesting/ruminating with the administration of trazodone at 15 mg/kg . No significant difference in percentage of time spent ingesting/ruminating in comparison to baseline behavior was present at the 12 mg/kg dose used in the pilot study ($P=0.65$), and this dose did result in a significant increase in time spent lying down ($P=0.004$). It is possible that this lower dose of trazodone could be sufficient to result in decreased stress and associated trauma in wild ruminants without affecting appetite. The higher dose was chosen for the final study as overall behavioral changes were more apparent. Individual variation in response to psychotropic drugs is known to occur in all species and it is always recommended to start trazodone at lower doses and to titrate the final dose based on each individual's clinical response.

250 In humans, the reported therapeutic plasmatic concentrations of trazodone providing antidepressant effects range between $130 \mu\text{g/L}$ and $2000 \mu\text{g/L}$.¹⁷ Specific plasma concentrations of trazodone required to achieve anxiolysis have not been reported in any animal species. In the wildebeest, trazodone concentrations two hours following oral administration were superior to $130 \mu\text{g/L}$ in three out of nine individuals. In goats, mean trazodone concentrations two hours

255 after administration were $240 \pm 164 \mu\text{g/L}$ (Prud'homme, pers. communication). This concentration is higher than in the wildebeest at the same time point, however individual variation was high in the goats with a minimum recorded value of $27 \mu\text{g/L}$ and a maximum value of $484 \mu\text{g/L}$ at 2 hours. Maximal concentrations of trazodone were attained at 5 and 15 minutes in all goats. This information was not available in the wildebeest as serial blood samples were not
260 obtained and would be necessary to record the pharmacokinetic profile of trazodone in this species. Therefore, conclusions on clearance and oral bioavailability cannot be made, and it is possible that higher plasmatic concentrations were achieved at earlier or later time points. An additional limitation was that the precise ingested dose of trazodone for each individual was unknown due to group administration and weight estimation. Although the Pearson's correlation
265 coefficient for trazodone and cortisol concentrations was not significant, a moderate negative coefficient was apparent. Interestingly, the individual with the lowest recorded cortisol concentration following trazodone administration (1 ng/mL) was also the individual with the highest plasma trazodone concentration at this time point ($200 \mu\text{g/dL}$). Had plasmatic trazodone concentrations been higher in other individuals at the time of venipuncture, it is conceivable that
270 mean cortisol concentrations would have been lower. Individual variation in trazodone dosing requirements for the treatment of anxiety-related disorders in domestic species are common, and dose ranges can be wide.⁹

Although there were significant behavioral changes, a 15 mg/kg dose of trazodone was not associated with a significant change in serum cortisol levels in wildebeest undergoing one
275 particular stressful procedure. The results of this study indicate a variation in serum cortisol levels associated with the year of sampling rather than with the treatment received. One possible explanation for this is the time that was required to sample the animals. In 2021, during sampling after trazodone administration, certain animals required repositioning due to difficulties with placement in the chute system for blood to be successfully sampled. This substantially increased
280 the total amount of time that was spent in the chute for certain individuals. When these same animals were tested 72h later, when they had not received trazodone, no repositioning was necessary, and the time spent in the chute was generally lower. This information was not available for the group tested in 2020, and thus, evaluation of the effect of time spent in the chute on cortisol levels was not possible. Another possible explanation for the yearly variation in
285 results was that the animals sampled in 2021 may have had higher baseline stress levels when

they entered the chute for the first time as they had been acclimated to their holding pens for 1 week in comparison with the 2020 group which had spent several weeks in holding enclosures prior to sampling. It is possible that a higher dose of trazodone may have been necessary to result in a similar effect on their stress response. Additional research on the effects of trazodone on cortisol in wild ruminants is needed.

In order to evaluate the effects of a medication on stress, it is preferable to study a combination of behavioral and physiological parameters.¹⁹ The hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis is central in the body's neuroendocrine response to a stressor and has been the principal axis monitored in the majority of stress studies.¹⁹ The HPA axis can be evaluated by measuring cortisol in different biological samples such as blood, feces, urine, saliva, and hair.^{5,15} Each method of sampling has its advantages and disadvantages. Blood was chosen for this study as it is an appropriate biological sample for the measurement of an acute and transitory stressor, unlike hair, urine, and feces which are more appropriate for the evaluation of chronic stress. The measurement of cortisol in serum presents the disadvantage of requiring venipuncture for sampling which in itself can be a stressful event and may activate the HPA axis, particularly in wild animals that are not accustomed to being handled. In this study, the act of restraint and venipuncture was used as the challenge to evaluate the effects of trazodone. The animals were, therefore, not habituated to the procedure which might result in an atypical response of the HPA axis.⁵ Factors other than stress can influence serum cortisol concentrations such as circadian rhythms, gestation, lactation, or disease.¹⁵ For this reason, in order to eliminate the effects of individual variations, each animal was its own control for comparison of serum cortisol with and without trazodone administration. Only young, healthy animals were included in this study, and no individuals were known to be pregnant at the time of the study. Blood samples were within three days of each other in order to avoid effects of seasonal variations on cortisol levels. It had been planned to sample both groups of wildebeest at around the same time; however unpredictable pandemic-related challenges resulted in a 1 year delay in sampling of one of the groups.

To maintain sedation during transportation and translocation, long-acting neuroleptics such as haloperidol, perphenazine, and zuclopenthixol have been employed.^{21,28} These drugs act as tranquilizers and inhibit movement through their action as dopamine antagonists. They possess no inherent analgesic or anti-anxiety properties. Moreover, there are several important

adverse effects that can occur with their use. The excessive blockade of dopamine receptors may result in extra-pyramidal effects.²⁷ These include involuntary movements, tremors, recumbency, and altered levels of consciousness.^{13,28,30} Additionally, neuroleptics can be formulated to be
320 long-acting with a duration of action lasting up to several days. Therefore, adverse effects can also be prolonged. Anticholinergics may be used to relax muscle tension associated with extra-pyramidal effects, however, they are metabolized more rapidly than neuroleptics, recurrence of adverse effects is possible, and repeat dosing may be required.³⁰ Neuroleptics are also frequently administered by injection, which in itself can be a stressful event for a wild ruminant and lead to
325 trauma. In comparison with long-acting neuroleptics, trazodone presents the advantages of having minimal adverse effects, of being absorbed as an oral medication even in polygastric species, and of acting directly on serotonin receptors. With this direct action on serotonin receptors, trazodone has true effects on anxiety as reported in human patients and extrapolated in veterinary medicine from results of behavioral studies.^{9,10,25} The use of neuroleptics for certain procedures or
330 confinement can minimize trauma, but may not have any beneficial effects on the animal's stress which in turn might increase its stress response in similar future situations. By reducing stress in these contexts, trazodone has the potential of favoring calm behavior in the future.

This study had several limitations. Group administration resulted in an inability to determine the exact dose of trazodone ingested by each individual. This method of administration
335 was chosen due to concerns about the stress associated with isolation of this gregarious species and to mirror a practical form of administration that could be employed in wild ruminants prior to an anesthetic event or procedure in a zoological institution. By administering progressively increasing doses of trazodone to the wildebeest groups during the pilot project, the consumption of the drug in feed could be evaluated as well as possible adverse effects. The trazodone was
340 administered in a powdered form mixed with pellets distributed in elongated feeders. Once provided, the wildebeest would generally eat the pellets side by side, with very little competition, until no pellets remained. The pellets were ingested within thirty minutes. In this way, distribution of the trazodone was done relatively evenly, and the possibility of one animal ingesting a much higher dose than planned was unlikely. This assessment did not appear to be the
345 case when the plasmatic concentrations of trazodone 2 hours following ingestion were evaluated. However, the dosing range for trazodone is wide as individual variations in metabolism as well as in behavioral effects are common in response to psychotropic drugs in any species. An additional

limitation to performing ethograms on groups of wildebeest was that identification of each individual was not possible during the behavioral recordings.

350 Although the effects of trazodone during a stressful event were evaluated by measuring cortisol concentrations, the behavioral effects of trazodone in anxiety-inducing situations were not studied. The ethograms were evaluated in non-stressful circumstances. In domestic animals, trazodone is primarily used to facilitate handling and confinement in stressful situations and to treat anxiety-related conditions.^{6,9,10,26} This study supports the safe use of trazodone in healthy
355 wildebeest and suggests a 15 mg/kg dose may decrease activity levels with increased time spent lying down and sleeping. However, the effects and appropriate dose of trazodone as a treatment for anxiety or to result in behavioral modification during stressful events in this species remain to be determined, and further studies are warranted.

5. CONCLUSION

360 This study describes the effects of a single 15 mg/kg oral dose of trazodone on the behavior and serum cortisol concentrations in blue wildebeest as the basis for further investigations on the use of trazodone in wild ruminants. Results suggest that this dose of trazodone is safe and may be effective at decreasing activity levels in this species. Additionally, this study indicates that a 15 mg/kg oral dose of trazodone results in systemic absorption in
365 wildebeest. Due to possible inter-individual variation associated with any psychotropic drug, it is recommended to start trazodone at lower doses and to titrate based on individual effect.

Acknowledgments: The authors thank the animal care team at the Fossil Rim Wildlife Center for their essential involvement in every step of the field component of this project. This
370 study was supported by the Zebra foundation, the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), and the Fonds de recherche du Québec-Nature et technologies (FRQNT).

6. LITERATURE CITED

1. Anderson K, Garner M, Stedman N. Retrospective evaluation of histopathologic findings in captive gazelle species. *J Zoo Wildl Med.* 2016;47(1):113-119.
2. Beauchamp G. What can vigilance tell us about fear? *Animal sentience.* 2017;15(1):1-31.
3. Coetzee JF, Gehring R, Bettenhausen AC, Lubbers BV, Toerber SE, Thomson DU, Kukanich B, Apley MD. Attenuation of acute plasma cortisol response in calves following intravenous sodium salicylate administration prior to castration. *J Vet Pharmacol Ther.* 2007;30(4):305-313.
4. Coetzee JF, Lubbers BV, Toerber SE, Gehring R, Thomson DU, White BJ, Apley MD. Plasma concentrations of substance p and cortisol in beef calves after castration or simulated castration. *Am J Vet Res.* 2008;69(6):751-762.
5. Cook C, Mellor D, Harris P, Ingram J, Matthews L. Hands-on and hands-off measurement of stress. In: Moberg G, Mech J (eds.). *The biology of animal stress: Basic principles and implications for animal welfare.* 1st ed. Davis (CA): CAB international;2000.
6. Davis JL, Schirmer J, Medlin E. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine in the horse. *J Vet Pharmacol Ther.* 2018;41(3):393-401.
7. Desmarchelier M, Beaudry F, Ferrell S, Frank D. Determination of the pharmacokinetics and outcomes on activity levels of a single oral dose of trazodone in domestic pigeons (*Columba livia*). *Am J Vet Res.* 2019;80(1):101-109.
8. Gilbert-Gregory SE, Stull JW, Rice MR, Herron ME. Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2016;249(11):1281-1291.

9. Gruen ME, Roe SC, Griffith E, Hamilton A, Sherman BL. Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2014;245(3):296-301.
10. Gruen ME, Sherman BL. Use of trazodone as an adjunctive agent in the treatment of canine anxiety disorders: 56 cases (1995-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233(12):1902-1907.
11. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging.* 1994;4(4):331-355.
12. Jay AR, Krotscheck U, Parsley E, Benson L, Kravitz A, Mulligan A, Silva J, Mohammed H, Schwark WS. Pharmacokinetics, bioavailability, and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs. *Am J Vet Res.* 2013;74(11):1450-1456.
13. Kauffman VG, Soma L, Divers TJ, Perkons SZ. Extrapramidal side effects caused by fluphenazine decanoate in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;195(8):1128-1130.
14. Knych HK, Mama KR, Steffey EP, Stanley SD, Kass PH. Pharmacokinetics and selected pharmacodynamics of trazodone following intravenous and oral administration to horses undergoing fitness training. *Am J Vet Res.* 2017;78(10):1182-1192.
15. Kozlowski C. Stress and animal welfare-endocrinological evaluation. In: Miller ER, Lamberski N, Calle P (eds.). *Fowler's zoo and wild animal medicine - current therapy.* St Louis (MO): Elsevier;2019. p.73-75.
16. Leclerc A, Lamglait B, Petit T, Roman Y, Jebram J. Greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) mortality in European zoological institutions: A retrospective study. *J Zoo Wildl Med.* 2016;47(2):531-539.

17. Luparini MR, Garrone B, Pazzagli M, Pinza M, Pepeu G. A cortical gaba-5ht interaction in the mechanism of action of the antidepressant trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(7):1117-1127.
18. Mercolini L, Colliva C, Amore M, Fanali S, Raggi MA. Hplc analysis of the antidepressant trazodone and its main metabolite m-cpp in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;47(4-5):882-887.
19. Moberg G. Biological response to stress: Implications for animal welfare. In: Moberg G, Mench J (eds.). *The biology of animal stress*. ed 1st. Davis, CA: CAB International;2000. p.1-8.
20. Orlando JM, Case BC, Thomson AE, Griffith E, Sherman BL. Use of oral trazodone for sedation in cats: A pilot study. *J Feline Med Surg*. 2016;18(6):476-482.
21. Pas A. Gazelle and small antelope. In: West G, Heard D, Caulkett N (eds.). *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia*. 2nd ed. Ames (IA): John Wiley & Sons, Inc.;2014. p.843-856.
22. Prud'homme Y, Ferrell S, Beaudry F, Nichols S, Beauchamp G, Desmarchelier M. Pharmacokinetics and clinical effects of a single oral dose of trazodone in the domestic goat (*Capra hircus*) as a model for wild ruminants. *J Zoo Wildl Med*. 2020;51(4):896-904.
23. Ross MR, Niemann T, Wark JD, Heintz MR, Horrigan A, Cronin KA, Shender MA, Gillespie K: *Zoomonitor* in (1st ed). 2016.
24. Soares JF, Pereira H, Desta FS, Sandouka M, Macasero W. Causes of mortality of captive arabian gazelles (*Gazella arabica*) at king khalid wildlife research centre, kingdom of saudi arabia, from 1988 to 2011. *J Zoo Wildl Med*. 2015;46(1):1-8.

25. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: A multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009;14(10):536-546.
26. Stevens BJ, Frantz EM, Orlando JM, Griffith E, Harden LB, Gruen ME, Sherman BL. Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport- and examination-related anxiety. *J Am Vet Med Assoc.* 2016;249(2):202-207.
27. Swan G. Drugs used for the immobilization, capture, and translocation of wild animals. . In: AA M (ed): *The capture and care manual.* Pretoria: Wildlife support services;1993. p.2-64.
28. Walzer C. Nondomestic equids. In: West G, Heard D, Caulkett N (eds.). *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia.* 2nd ed . Ames (IA): John Wiley & Sons, Inc.;2014. p.719-728.
29. Zeiler GE, Meyer LCR. Chemical capture of impala (*Aepyceros melampus*): A review of factors contributing to morbidity and mortality. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(5):991-1006.
30. Zuba JR, Oosterhuis JE: Treatment options for adverse reactions to haloperidol and other neuroleptic drugs in non-domestic hoofstock, Proceedings, AAZV, AAWV, AZA/NAG joint conference, Knoxville (TN). 2007.

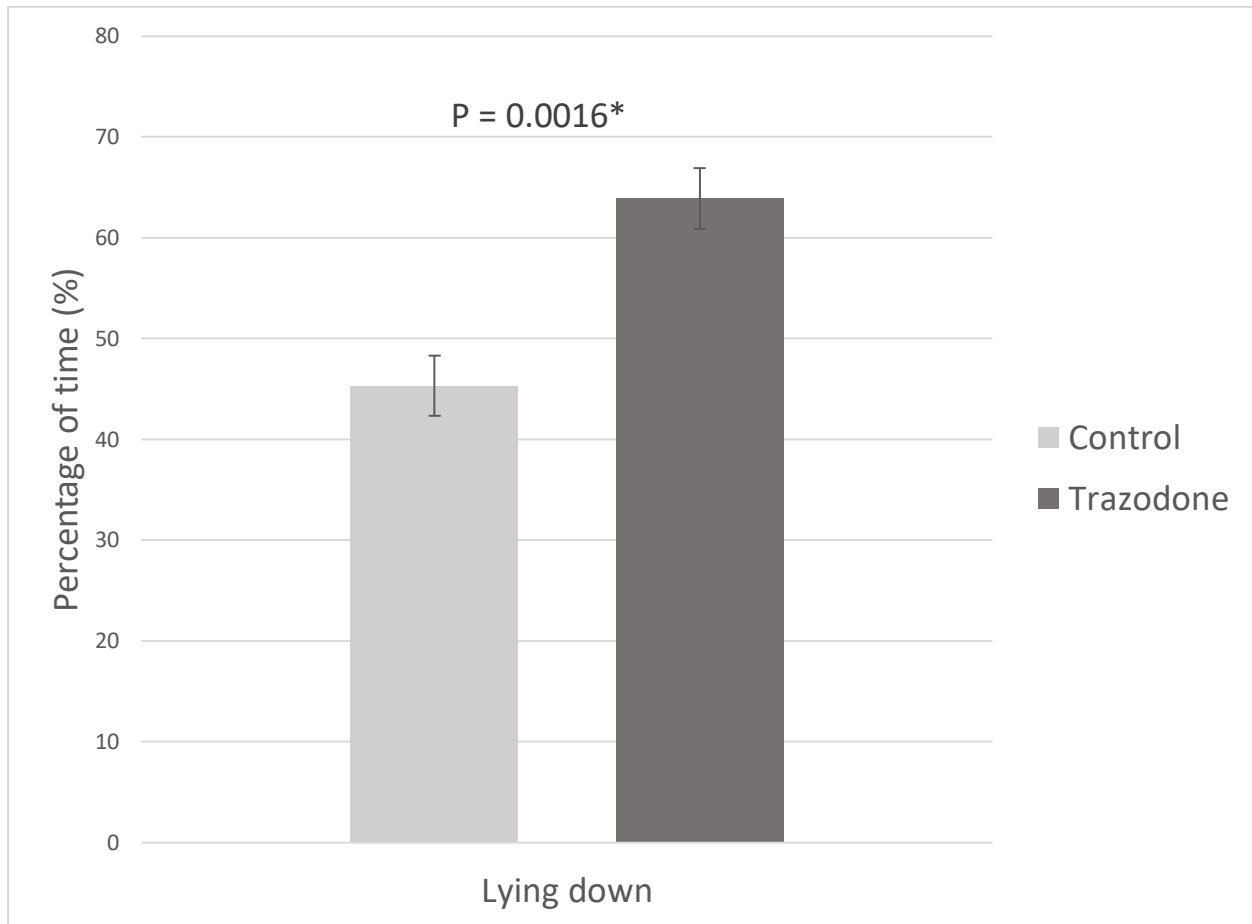
TABLES

Table 1. Behaviors included in a partial ethogram developed for blue wildebeest (*Connochaetes taurinus*).

Sleeping/Resting	Absence of motor activity, head in an upright position, tucked to the side or resting on the ground
Social interaction	Physical contact with another animal
Ingesting/Ruminating	Actively eating a food item, drinking water, or passage of a food bolus from the rumen to the mouth for re-mastication
Moving	Going from one location to another
Grooming	Licking or scratching itself or rubbing against an object
Vigilance	Attentive with eyes focused on an identifiable object or individual

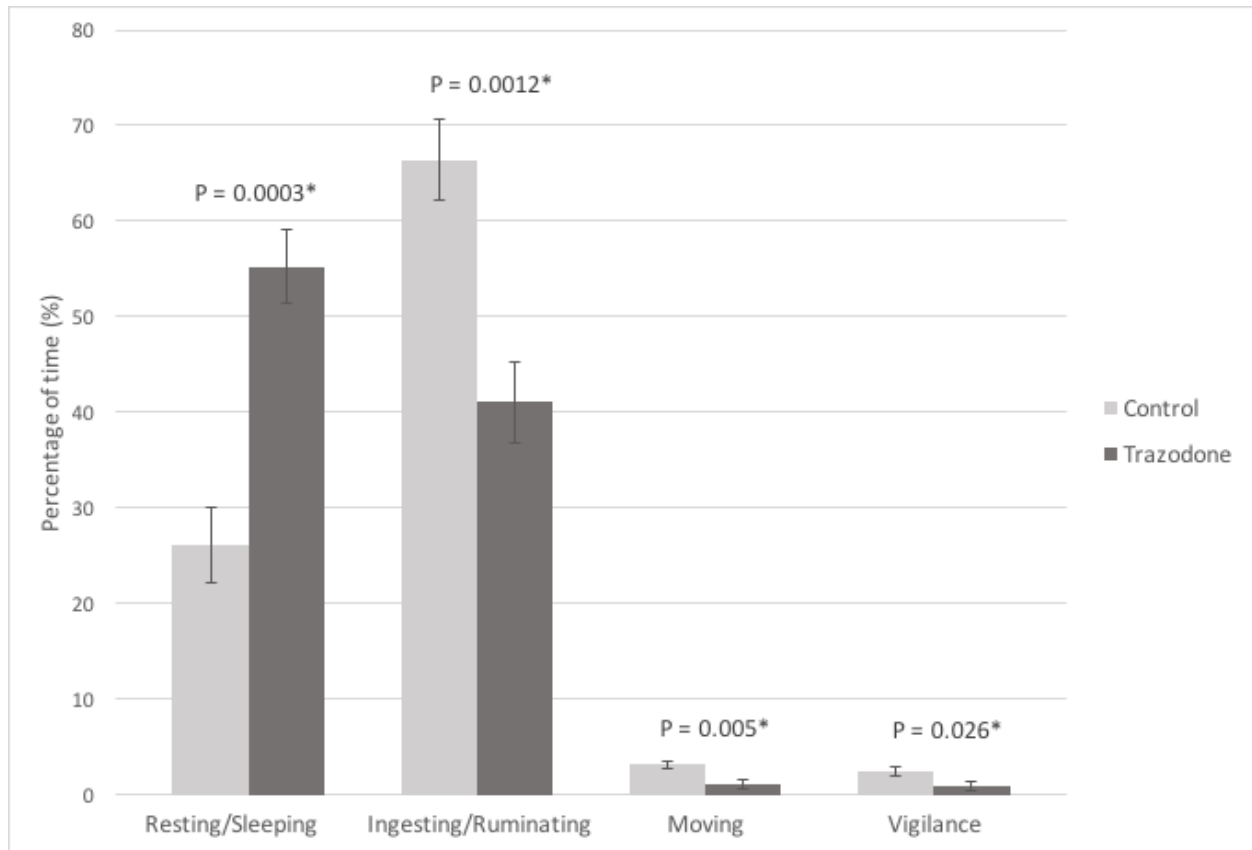
FIGURE CAPTIONS

Figure 1. Mean \pm SE percentage of time spent lying down following the administration of a single oral dose of trazodone (15 mg/kg) in 10 blue wildebeest (*Connochaetes taurinus*) in comparison with baseline.



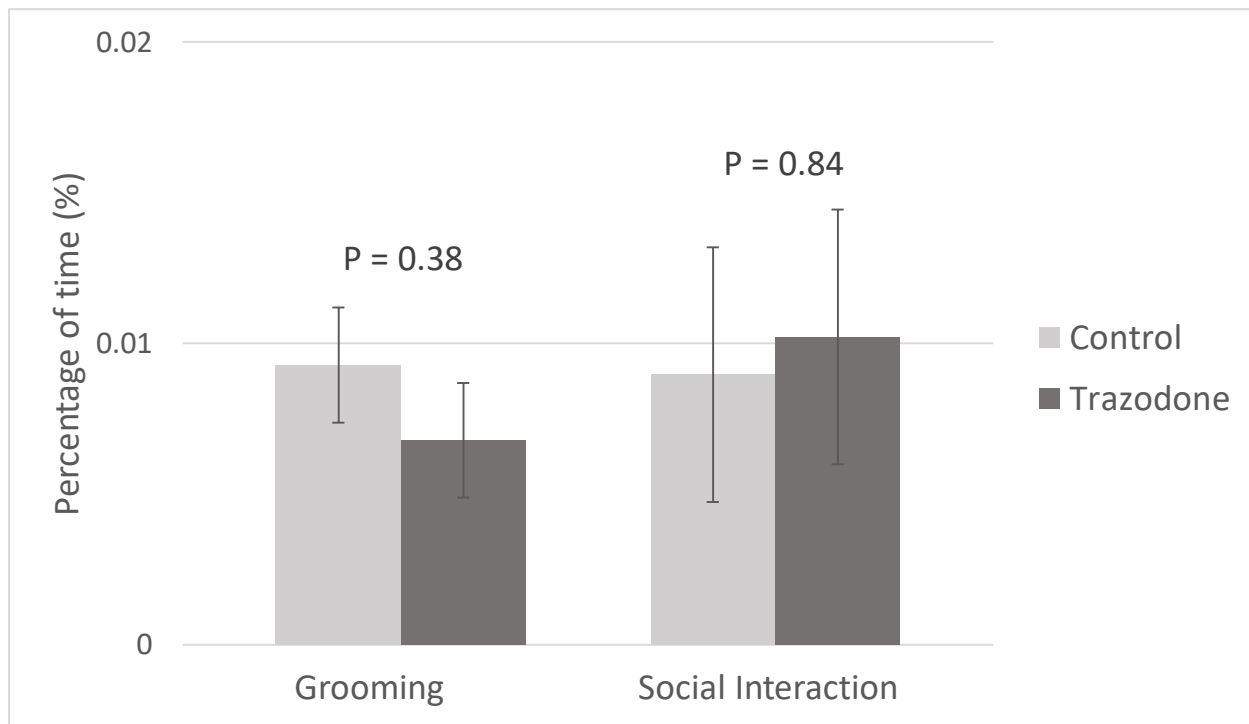
Statistically significant results are marked with an asterisk (*).

Figure 2. Mean \pm SE percentage of time spent resting/sleeping, ingesting/ruminating, moving and being vigilant following the administration of a single oral dose of trazodone (15 mg/kg) in 10 blue wildebeest (*Connochaetes taurinus*) in comparison with baseline.



Statistically significant results are marked with an asterisk (*)

Figure 3. Mean \pm SE percentage of time spent grooming and interacting socially following the administration of a single oral dose of trazodone (15 mg/kg) in 10 blue wildebeest (*Connochaetes taurinus*) in comparison with baseline.



Partie 3 – DISCUSSION GÉNÉRALE

La trazodone semble sécuritaire et efficace pour la réduction des niveaux d'activité chez le gnou bleu à une dose de 15 mg/kg. Tous les animaux ont maintenu leur capacité à effectuer leurs comportements habituels. L'administration orale de trazodone est généralement sécuritaire chez toutes les espèces chez qui son utilisation est décrite. Chez le chien, les effets secondaires sont rares aux doses thérapeutiques et incluent les vomissements, la diarrhée, la sédation, l'augmentation de l'appétit, et l'hypersalivation.^{16,18,24} Chez les chevaux, les effets indésirables les plus communs avec la trazodone orale sont l'ataxie et la diminution de l'appétit.⁹ Chez les chats, aucun effet secondaire n'a été rapporté avec l'utilisation de la trazodone durant les transports et dans le contexte d'examens vétérinaires.^{41,55} Une étude récente sur la trazodone chez les chèvres n'a rapporté aucun effet indésirable, incluant aucun effet sur le temps passé à ingérer des aliments et à ruminer.⁴³ L'administration intraveineuse de trazodone a été associée avec des effets secondaires sévères même lorsqu'administrée à de faibles doses et n'est donc pas recommandée.^{24,27} Dans cette étude, le seul effet secondaire observé chez les gnous était une diminution du temps passé à ingérer des aliments avec l'administration de la trazodone à 15 mg/kg. Aucune différence significative dans le pourcentage du temps passé à ingérer des aliments ou à ruminer en comparaison avec les valeurs de base n'était présent à la dose de 12 mg/kg utilisée lors du projet pilote ($P=0.65$), alors que cette dose a permis une augmentation significative du temps passé couché ($P=0.004$). Il est possible que cette dose de trazodone plus faible soit suffisante pour permettre une diminution du stress et du trauma chez les ruminants sauvages sans avoir d'effet sur la prise alimentaire. La dose plus élevée de 15 mg/kg a été choisie pour le projet final puisque les changements comportementaux étaient subjectivement plus évidents. Des variations individuelles en réponse aux drogues psychotropiques sont bien connues chez toutes les espèces étudiées et il est donc toujours recommandé de débiter l'utilisation de la trazodone à des doses plus faibles et de titrer la dose finale selon la réponse clinique de chaque individu.

Chez l'humain, la concentration thérapeutique de trazodone rapportée comme ayant des effets anti-dépresseurs est entre 130 µg/L and 2000 µg/L.³¹ La concentration plasmatique de trazodone

nécessaire pour atteindre un effet anxiolytique chez les animaux n'a pas été rapportée chez aucune espèce domestique. Chez les gnous, les concentrations de trazodone deux heures suivant l'administration orale étaient supérieures à 130 µg/L chez trois des neuf individus évalués. Chez la chèvre, la concentration plasmatique de trazodone moyenne deux heures suivant son administration était de 240 ± 164 µg/L. Cette concentration est supérieure à celle obtenue chez les gnous au même moment, par contre les variations individuelles étaient élevées chez les deux espèces avec une valeur minimale de 27 µg/L et une valeur maximale de 484 µg/L chez la chèvre. Les concentrations maximales de trazodone ont été obtenues à 5 et 15 minutes suivant l'administration chez la chèvre. Ces données ne sont pas disponibles chez les gnous car des échantillonnages sanguins répétés auraient été nécessaires afin d'évaluer le profil pharmacocinétique de cette drogue chez cette espèce. Ainsi, des conclusions sur la clairance et la biodisponibilité chez le gnu ne peuvent pas être tirées à partir de ces données. Bien que la corrélation de Pearson entre les concentrations de trazodone et de cortisol n'était pas significative, un coefficient négatif a été calculé. L'individu ayant la concentration de cortisol la plus basse suivant l'administration de trazodone (1 ng/mL) était aussi l'individu ayant la concentration plasmatique de trazodone la plus élevée à ce moment (200 µg/dL). Il est donc considéré possible que si les concentrations plasmatiques de trazodone aient été plus élevées chez plus d'individus au moment de la ponction veineuse la concentration moyenne de cortisol sérique auraient pu être diminuée. Les variations individuelles dans les doses de trazodone requises pour le traitement de conditions liées à l'anxiété sont communes chez les espèces domestiques.¹⁷

La dose de trazodone à 15 mg/kg n'a pas eu d'effets significatifs sur les niveaux de cortisol sérique chez les gnous lors d'une procédure anxiogène pour cette espèce. Afin d'évaluer les effets d'un médicament sur le stress, il est préférable d'étudier une combinaison de paramètres comportementaux et physiologiques.³⁷ L'axe HHS est central dans la réponse neuroendocrine au stress et est le principal axe étudié dans la majorité des études sur le stress.³⁷ Lorsqu'un élément stressant est perçu, l'hypothalamus régule la sécrétion de CRH, qui agit sur l'hypophyse pour stimuler la relâche d'ACTH, qui à son tour régule la relâche de GC de la zone fasciculée, tel que le cortisol chez les mammifères.⁵⁷ L'axe HHS peut être évalué en mesurant le cortisol dans divers échantillons biologiques tel que le sang, les fèces, l'urine, la salive ou le poil.^{7,57} Chaque méthode

d'échantillonnage a ses avantages et désavantages. Le sang a été sélectionné pour cette étude puisque c'est un échantillon biologique approprié pour la mesure d'un événement stressant aigu et transitoire tel que la contention dans une chute, alors que le poil, l'urine et les fèces sont plus appropriés pour l'évaluation du stress chronique. La mesure du cortisol sérique présente le désavantage de nécessiter une prise de sang pour l'échantillonnage, ce qui en lui-même peut être un événement stressant et activer l'axe HHS, particulièrement chez des espèces sauvages qui ne sont pas accoutumées aux manipulations. Dans cette étude, l'acte de contention et de prise de sang a été utilisé comme l'événement stressant pour évaluer les effets de la trazodone. Les animaux n'ont donc pas été accoutumés à la procédure, puisque ceci peut également mener à une réponse anormale de l'axe HHS.⁷ Des facteurs autres que le stress peuvent influencer les concentrations de cortisol sérique, par exemple les rythmes circadiens, la gestation, la lactation ou la maladie.⁷ Pour cette raison, afin d'éliminer les effets confondants des variations individuelles, chaque animal était son propre contrôle pour la comparaison du cortisol sérique avec ou sans l'administration de trazodone. Seul des individus jeunes et en santé ont été inclus dans cette étude et aucun animal n'était gestant ou en lactation au moment de l'étude. Les échantillons sanguins pairés ont été récoltés à trois jours d'intervalle afin d'éviter les effets des variations saisonnières sur les niveaux de cortisol. Les résultats de cette étude indiquent une variation des niveaux de cortisol associée à l'année d'échantillonnage plutôt qu'à l'administration ou non de trazodone. Alors que tous les animaux du premier groupe de gnous échantillonnés ont eu une diminution de leur niveau de cortisol sérique lorsqu'ils avaient reçu de la trazodone en comparaison à leurs valeurs de bases, tous les animaux du deuxième groupe ont eu une augmentation de leur niveau de cortisol sérique. En raison de la pandémie de la COVID-19, un délai d'un an a eu lieu entre l'échantillonnage du premier groupe de gnous et du deuxième groupe de gnous. Le premier groupe a eu une période d'acclimatation de plusieurs semaines aux enclos avant l'échantillonnage dans la chute alors que le deuxième groupe a eu une seule semaine d'acclimatation, il est donc possible que leur niveau de stress de base était plus élevé et qu'une dose de trazodone plus importante soit nécessaire pour avoir un effet semblable sur leurs niveaux de cortisol. Le temps requis pour l'échantillonnage est un facteur additionnel qui aurait pu influencer le niveau de cortisol mesuré. Dans le deuxième groupe de gnous échantillonné en 2021, plusieurs animaux ont nécessité un repositionnement dans la chute pour faciliter la ponction veineuse suite à l'administration de trazodone, ce qui a eu l'effet d'allonger le temps

total passé sous contention et aurait pu augmenter leur niveau de cortisol sérique. Aucun repositionnement n'a été nécessaire lors de leur échantillonnage sans trazodone 72h plus tard. Ces données ne sont pas disponibles pour le premier groupe de gnous échantillonné en 2020, il n'est donc pas possible d'évaluer l'effet du temps de contention sur ce groupe. Des études additionnelles sur l'effet de la trazodone sur le cortisol des ruminants sauvages sont nécessaires.

Afin de maintenir la sédation lors de transports et de translocations, des neuroleptiques à longue action tel que l'halopéridol, la perphénazine et le zuclopenthixol ont été utilisés chez des ruminants sauvages.^{42,59} Ces drogues agissent en inhibant le mouvement à travers leur action antagoniste de la dopamine. Elles ne possèdent aucune propriété analgésique ou anxiolytique. De plus, elles peuvent être responsables de plusieurs effets adverses importants. Le blocage excessif des récepteurs de la dopamine peut causer des effets extra-pyramidaux.⁵⁷ Ceux-ci incluent les mouvements involontaires, les tremblements, le décubitus et des niveaux de conscience altérés.^{26,59,64} De plus, les neuroleptiques peuvent être formulés pour qu'ils aient une durée d'action de jusqu'à plusieurs jours. Ainsi, les effets adverses peuvent aussi être prolongés. Des anticholinergiques peuvent être utilisés comme relaxants musculaires pour relâcher la tension associée aux effets extra-pyramidaux, mais ils sont métabolisés plus rapidement que les neuroleptiques et la récurrence des effets adverses est donc possible.⁶⁴ Les neuroleptiques sont aussi fréquemment administrés par voie injectable, ce qui en lui-même peut être un événement stressant chez un ruminant sauvage et mener au trauma. En comparaison avec les neuroleptiques à longue action, la trazodone présente l'avantage d'avoir des effets adverses minimales, d'être absorbé par voie orale même chez des espèces polygastriques, et d'agir sur les récepteurs à la sérotonine et ainsi avoir des effets directement sur l'anxiété tel que rapporté chez des patients humains et extrapolé en médecine vétérinaire par les résultats d'études sur le comportement.^{18,20,53} L'utilisation de neuroleptiques pour certaines procédures ou pour le confinement peut réduire le trauma, mais n'aura aucun effet psychologique sur le stress de l'animal et pourrait ainsi théoriquement augmenter la réponse au stress lors de situations semblables futures. En réduisant le stress dans ces contextes, la trazodone a le potentiel de renforcer le comportement calme dans le futur.

En août 2019, l'extraction de données d'un logiciel de données pour les institutions zoologiques (Zims) n'a indiqué aucune utilisation de la trazodone chez une espèce de ruminant sauvage ou domestique. Suivant la publication des données chez la chèvre domestique en 2021,⁴³ plusieurs institutions zoologiques ont rapporté l'utilisation de la trazodone chez des ruminants sauvages. Des espèces chez qui la trazodone a été utilisée incluent les tarhs de l'Himalaya (*Hemitragus jemlahicus*) (n = 5), les gazelles de Thomson (*Eudorcas thomsonii*) (n=2), les oryx d'Arabie (*Oryx leucoryx*), et une gazelle à goître (*Gazella subgutturosa*) (n=1). La trazodone a été utilisée pour réduire l'anxiété lors de plusieurs situations dans lesquelles les animaux devaient être confinés (quarantaine, procédures médicales, avant un transport, post-partum). Un total de 15 événements a été rapportés. Les doses ont varié entre 5 et 20 mg/kg. Aucun effet indésirable n'a été noté chez aucune espèce. Des observations subjectives par les vétérinaires de ces institutions ont rapporté un effet de la trazodone dans 10 de ces événements (n=4) où les animaux apparaissaient plus calmes qu'à leur habitude, plus tolérants aux manipulations médicales et étaient plus faciles à flécher. Aucun animal n'a été rapporté comme ayant démontré un niveau de sédation excessif.

Cette étude a plusieurs limites. L'administration de la trazodone à un groupe de gnous a mené à l'incapacité de déterminer la dose exacte de trazodone ingérée par chaque individu. Cette méthode d'administration a été sélectionnée pour éviter les complications associées au stress de l'isolement de cette espèce grégaire, ainsi que pour simuler une forme d'administration qui serait pratique chez des ruminants sauvages avant une anesthésie ou une procédure dans une institution zoologique. En augmentant les doses de trazodone progressivement lors du projet pilote, la consommation de la drogue dans la moulée a pu être évaluée, ainsi que les effets adverses potentiels. La trazodone a été administrée sous forme de poudre mélangée avec la moulée et distribuée dans des mangeoires allongées. Une fois distribuée, les gnous consommaient la moulée en général côte-à-côte avec très peu de compétition jusqu'à ce que toute la moulée soit consommée. La trazodone était ingérée en moins de trente minutes de l'administration. De cette manière, la distribution de la trazodone a été faite de manière relativement égale et la possibilité qu'un animal ingère une dose beaucoup plus élevée que celle qui était prévue était peu probable. Ceci ne semble pas avoir été le cas lorsque les concentrations plasmatiques individuelles de trazodone ont été évaluées deux heures suivant l'ingestion. Une limite additionnelle d'effectuer

des éthogrammes sur des groupes de gnou était que l'identification individuelle des animaux n'a pas été possible lors de l'enregistrement des comportements. Pour l'analyse statistique, des identités virtuelles ont été créées pour chaque animal en randomisant les données et en les assignant à chaque identité. La randomisation des données a rapproché à 0 le pourcentage de variance expliqué par l'identité. Dans un modèle linéaire mixte, l'erreur pour les tests F exclue les variations inter-individuelles. Par contre, puisque la variation inter-individuelle est proche de 0 lorsque la randomisation est effectuée, comme cela a été fait pour cette étude, l'erreur est surestimée. Ainsi, les tests F rapportés dans cette étude sont conservateurs, ce qui résulte en une chance plus élevée de ne pas identifier les vrais effets.

Bien que les effets de la trazodone pendant un événement stressant ont été évalués avec les mesures de cortisol sérique, les effets comportementaux de la trazodone lors de cet événement n'ont pas été étudiés. Les éthogrammes ont été évalués lors de contextes qui n'étaient pas stressants. Chez les animaux domestiques, la trazodone est principalement utilisée pour faciliter les manipulations et le confinement lors de situations stressantes ou pour le traitement de conditions liées à l'anxiété.^{9,16,18,20,55} Cette étude supporte l'utilisation sécuritaire de la trazodone chez des gnous en santé et suggère qu'une dose de 15 mg/kg puisse diminuer les niveaux d'activité avec une augmentation du temps passé couché et à dormir et une diminution de l'anxiété avec une diminution des concentrations de cortisol lors d'une contention et une prise de sang. Cependant, les effets et la dose appropriée de trazodone pour le traitement de l'anxiété et ses effets sur la modification du comportement lors d'événements stressant chez cette espèce doivent encore être étudiés.

Partie 4 – CONCLUSION

Cette étude décrit les effets d'une dose orale unique de trazodone à 15 mg/kg sur le comportement et les concentrations de cortisol sériques chez le gnou bleu pour servir de base pour des investigations futures sur l'utilisation de la trazodone chez les ruminants sauvages. Les résultats de cette étude indiquent que cette dose de trazodone est sécuritaire et paraît efficace pour diminuer les niveaux d'activité chez cette espèce. De plus, cette étude indique que la trazodone à 15 mg/kg par voie orale résulte en une absorption systémique chez le gnou. En raison des possibles variations inter-individuelles avec toute drogue psychotrope, il est recommandé d'utiliser des faibles doses de trazodone lors de l'utilisation chez un nouvel individu et de titrer la dose selon l'effet individuel.

Références bibliographiques

1. Species account: Asg species. (<https://www.iucn.org/ssc-groups/mammals/antelope-specialist-group/species-account>), 2019.
2. Anderson K, Garner M, Stedman N: Retrospective evaluation of histopathologic findings in captive gazelle species. *J Zoo Wildl Med.* 2016;47: 113-119.
3. Bahr NI, Palme R, Mohle U, Hodges JK, Heistermann M: Comparative aspects of the metabolism and excretion of cortisol in three individual nonhuman primates. *Gen Comp Endocrinol.* 2000;117: 427-438.
4. Ball LR, Hofmeyr M: Antelope, in West G, Heard D, Caulkett N (eds): *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia* (2nd ed), Vol. Ames, IA, John Wiley & Sons, Inc., 2014, pp 831-841.
5. Coetzee JF, Gehring R, Bettenhausen AC, Lubbers BV, Toerber SE, Thomson DU, Kukanich B, Apley MD: Attenuation of acute plasma cortisol response in calves following intravenous sodium salicylate administration prior to castration. *J Vet Pharmacol Ther.* 2007;30: 305-313.
6. Coetzee JF, Lubbers BV, Toerber SE, Gehring R, Thomson DU, White BJ, Apley MD: Plasma concentrations of substance P and cortisol in beef calves after castration or simulated castration. *Am J Vet Res.* 2008;69: 751-762.
7. Cook C, Mellor D, Harris P, Ingram J, Matthews L: Hands-on and hands-off measurement of stress, in Moberg G, Mech J (eds): *The biology of animal stress: Basic principles and implications for animal welfare* (1st ed), Vol. Davis, CA, CAB international, 2000.
8. Crowell-Davis S, Murray T, de Souza Dantas L: *Veterinary psychopharmacology* (ed 2nd). Hoboken, NJ, Wiley Blackwell, 2019.
9. Davis JL, Schirmer J, Medlin E: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine in the horse. *J Vet Pharmacol Ther.* 2018;41: 393-401.
10. de Abajo FJ, Montero D, Rodriguez LA, Madurga M: Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98: 304-310.

11. Desmarchelier M, Beaudry F, Ferrell S, Frank D: Determination of the pharmacokinetics and outcomes on activity levels of a single oral dose of trazodone in domestic pigeons (*Columba livia*). Am J Vet Res. 2019;80: 101-109.
12. Ebedes H, Raath JP: Use of tranquilizers in wild herbivores, in Fowler ME, Miller ER (eds): Zoo and wild animal medicine: Current therapy 4, Vol 4. Philadelphia, PA, Saunders Compay Ltd, 1999, pp 575-585.
13. Enzlin P, Vanderschueren D, Bonte L, Vanderborgh W, Declercq G, Demyttenaere K: Trazodone: A double-blind, placebo-controlled, randomized study of its effects in patients with erectile dysfunction without major organic findings. Int J Impot Res. 2000;12: 223-228.
14. Feldhamer GA, Drickamer LC, Vessey SH, Meritt JF, Krajewski C: Mammalogy: Adaptation, diversity, and ecology (4th ed). Baltimore, Ma, John Hopkins University Press, 2015.
15. Gandini GC, Ebedes H, Burroughs RE: The use of long-acting neuroleptics in impala (*Aepyceros melampus*). J S Afr Vet Assoc. 1989;60: 206-207.
16. Gilbert-Gregory SE, Stull JW, Rice MR, Herron ME: Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. J Am Vet Med Assoc. 2016;249: 1281-1291.
17. Gonzalez R, Berlinguer F, Espeso G, Ariu F, del Olmo A, Garde JJ, Gomendio M, Ledda S, Roldan ERS: Use of a neuroleptic in assisted reproduction of the critically endangered mohor gazelle (*Gazella dama mhorrr*). Theriogenology. 2008;70: 909-922.
18. Gruen ME, Roe SC, Griffith E, Hamilton A, Sherman BL: Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2014;245: 296-301.
19. Gruen ME, Roe SC, Griffith EH, Sherman BL: The use of trazodone to facilitate calm behavior after elective orthopedic surgery in dogs: Results and lessons learned from a clinical trial. J Vet Behav. 2017;22: 41-45.
20. Gruen ME, Sherman BL: Use of trazodone as an adjunctive agent in the treatment of canine anxiety disorders: 56 cases (1995-2007). J Am Vet Med Assoc. 2008;233: 1902-1907.
21. Haria M, Fitton A, McTavish D: Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. Drugs Aging. 1994;4: 331-355.
22. Heard D: Long acting neuroleptic drugs, Zoological restraint and anesthesia. Ithaca, NY, International Veterinary Information Service, 2002.
23. Hofmeyer JM: The use of haloperidol as a long-acting neuroleptic in game capture operations. J S Afr Vet Assoc. 1981;52: 273-282.

24. Jay AR, Krotscheck U, Parsley E, Benson L, Kravitz A, Mulligan A, Silva J, Mohammed H, Schwark WS: Pharmacokinetics, bioavailability, and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs. *Am J Vet Res.* 2013;74: 1450-1456.
25. Johns J, Caulkett N, Chandy G, Alexander J, Venugopal SK, Sooryadas S, Sreedharannair A: Oral haloperidol premedication to reduce capture stress prior to xylazine-ketamine anesthesia in captive spotted deer (*Axis axis*). *J Zoo Wildl Med.* 2020;51: 88-95.
26. Kauffman VG, Soma L, Divers TJ, Perkons SZ: Extrapyramidal side effects caused by fluphenazine decanoate in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;195: 1128-1130.
27. Knych HK, Mama KR, Steffey EP, Stanley SD, Kass PH: Pharmacokinetics and selected pharmacodynamics of trazodone following intravenous and oral administration to horses undergoing fitness training. *Am J Vet Res.* 2017;78: 1182-1192.
28. Kock MD, Clark RK, Franti CE, Jessup DA, Wehausen JD: Effect of capture on biological parameters in free-ranging bighorn sheep (*Ovis canadensis*): Evaluation of normal, stressed and mortality outcomes and documentation of postcapture survival. *J Wildl Dis.* 1987;23: 652-662.
29. Kozlowski C: Stress and animal welfare-endocrinological evaluation, in Miller ER, Lamberski N, Calle P (eds): *Fowler's zoo and wild animal medicine - current therapy*, Vol 9. St Louis, MO, Elsevier, 2019, pp 73-75.
30. Laubscher LL, Hoffman LC, Pitts NI, Raath JP: The effect of a slow-release formulation of zuclopenthixol acetate (acunil(r)) on captive blue wildebeest (*Connochaetes taurinus*) behavior and physiological response. *J Zoo Wildl Med.* 2016;47: 514-522.
31. Leclerc A, Lamglait B, Petit T, Roman Y, Jebram J: Greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) mortality in european zoological institutions: A retrospective study. *J Zoo Wildl Med.* 2016;47: 531-539.
32. Luperini MR, Garrone B, Pazzagli M, Pinza M, Pepeu G: A cortical gaba-5ht interaction in the mechanism of action of the antidepressant trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28: 1117-1127.
33. Marco I, Cabezon O, Mentaberre G, Fernandez-Sirera L, Casas-Diaz E, Fernandez-Aguilar X, Lopez-Olvera JR, Serrano E, Navarro-Gonzalez N, Lavin S, Manteca X: Effect of perphenazine enanthate in pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*). *J Zoo Wildl Med.* 2013;44: 1083-1085.
34. Martucci RW, Jessup DA, Gronert GA, Reitan JA, Clark WW: Blood gas and catecholamine levels in capture stressed desert bighorn sheep. *J Wildl Dis.* 1992;28: 250-254.

35. Mercolini L, Colliva C, Amore M, Fanali S, Raggi MA: HPLC analysis of the antidepressant trazodone and its main metabolite m-cpp in human plasma. *J Pharm Biomed Anal.* 2008;47: 882-887.
36. Meyer LC, Fick L, Matthee A, Mitchell D, Fuller A: Hyperthermia in captured impala (*Aepyceros melampus*): A fright not flight response. *J Wildl Dis.* 2008;44: 404-416.
37. Moberg G: Biological response to stress: Implications for animal welfare, in Moberg G, Mench J (eds): *The biology of animal stress* (1st ed), Vol. Davis, CA, CAB International, 2000, pp 1-8.
38. Nilsen O, Dale O: Single dose pharmacokinetics of trazodone in healthy subjects. *Pharmacol Toxicol.* 1992;150-153.
39. Nockowitz RA, Rund DA: Psychotropic medications, in Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds): *Emergency medicine: A comprehensive study guide* (6th ed), Vol. New York, McGraw-Hill publishing, 2003, pp 1816-1822.
40. Odagaki Y, Toyoshima R, Yamauchi T: Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S]GTPγ binding. *J Psychopharmacol.* 2005;19: 235-241.
41. Orlando JM, Case BC, Thomson AE, Griffith E, Sherman BL: Use of oral trazodone for sedation in cats: A pilot study. *J Feline Med Surg.* 2016;18: 476-482.
42. Pas A: Gazelle and small antelope, in West G, Heard D, Caulkett N (eds): *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia* (2nd ed), Vol. Ames, Iowa, John Wiley & Sons, Inc., 2014, pp 843-856.
43. Prud'homme Y, Ferrell S, Beaudry F, Nichols S, Beauchamp G, Desmarchelier M: Pharmacokinetics and clinical effects of a single oral dose of trazodone in the domestic goat (*Capra hircus*) as a model for wild ruminants. *J Zoo Wildl Med.* 2020;51: 896-904.
44. Read M: Long acting neuroleptic drugs, in Heard D (ed): *Zoological restraint and anesthesia*, Vol. Ithaca, New York, International veterinary information service, 2002.
45. Read M, Caulkett N, McCallister M: Evaluation of zuclopenthixol acetate to decrease handling stress in wapiti. *J Wildl Dis.* 2000;36: 450-459.
46. Ross MR, Niemann T, Wark JD, Heintz MR, Horrigan A, Cronin KA, Shender MA, Gillespie K: *Zoomonitor* in (1st ed), Vol, 2016.
47. Seddighi R, Doherty TJ: Field sedation and anesthesia of ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2016;32: 553-570.

48. Seibert L, Crowell-Davis S: Antipsychotics, in Crowell-Davis S (ed): Veterinary psychopharmacology (2nd ed), Vol. Hoboken, NJ, Wiley Blackwell, 2019, p 209.
49. Smith KM, Powell DM, James SB, Calle P, Moore RP, Zurawka HS, Goscilo S, Raphael BL: Anesthesia of male axis deer (*Axis axis*): Evaluation of thiafentanil, medetomidine, and ketamine versus medetomidine and ketamine. *J Zoo Wildl Med.* 2006;37: 513-517.
50. Soares JF, Pereira H, Desta FS, Sandouka M, Macasero W: Causes of mortality of captive arabian gazelles (*Gazella arabica*) at king khalid wildlife research centre, kingdom of saudi arabia, from 1988 to 2011. *J Zoo Wildl Med.* 2015;46: 1-8.
51. Spraker T: Stress and capture myopathy in artiodactyls, in Fowler ME (ed): Zoo and wild animal medicine, current therapy 3 (3rd ed), Vol. Philadelphia: PA, W.B Saunders, 1993, pp 481-488.
52. Stahl S: Antidepressants, in Stahl S (ed): Essential psychopharmacology, Vol. United Kingdom, Cambridge university press, 2013.
53. Stahl SM: Mechanism of action of trazodone: A multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009;14: 536-546.
54. Stahl SM: Trazodone, in Stahl SM (ed): The prescriber's guide stahl's essential psychopharmacology, Vol. NY, NY, Cambridge University Press, 2011, pp 603-607.
55. Stevens BJ, Frantz EM, Orlando JM, Griffith E, Harden LB, Gruen ME, Sherman BL: Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport- and examination-related anxiety. *J Am Vet Med Assoc.* 2016;249: 202-207.
56. Storms TN, Schumacher J, Zagaya N, Osborn DA, Miller KV, Ramsay EC: Determination and evaluation of an optimal dosage of carfentanil and xylazine for the immobilization of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Wildl Dis.* 2005;41: 559-568.
57. Swan G: Drugs used for the immobilization, capture, and translocation of wild animals. , in AA M (ed): The capture and care manual, Vol. Pretoria, Wildlife support services, 1993, pp 2-64.
58. Tarantino P, Appleton N, Lansdell K: Effect of trazodone on hERG channel current and QT-interval. *Eur J Pharmacol.* 2005;510: 75-85.
59. Walzer C: Nondomestic equids, in West G, Heard D, Caulkett N (eds): Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia (2nd ed), Vol. Ames, Iowa, John Wiley & Sons, Inc., 2014, pp 719-728.

60. Winkler D, Ortner R, Pjrek E, Aschauer H, Kasper S: Trazodone-induced cardiac arrhythmias: A report of two cases. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21: 61-62.
61. Wolfe BA: Bovidae (except sheep and goats) and antilocapridae, in Miller ER, Fowler ME (eds): *Fowler's zoo and wild animal medicine*, Vol 8. St-Louis, MO, Elsevier, 2015, pp 626-645.
62. Zeiler GE, Meyer LCR: Captive management of wild impala (*Aepyceros melampus*) during intensive immobilization and general anesthesia study trials. *J Zoo Wildl Med*. 2017;48: 1058-1071.
63. Zeiler GE, Meyer LCR: Chemical capture of impala (*Aepyceros melampus*): A review of factors contributing to morbidity and mortality. *Vet Anaesth Analg*. 2017;44: 991-1006.
64. Zuba JR, Oosterhuis JE: Treatment options for adverse reactions to haloperidol and other neuroleptic drugs in non-domestic hoofstock, Proceedings, AAZV, AAWV, AZA/NAG joint conference, Knoxville, TN, 2007.