République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université des Sciences et de la Technologie Dr. Yahia Farés De Médéa

Faculté des Sciences de nature et de la vie



MÉMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de MASTER

En : SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Thème :

Etude du comportement alimentaire et histophysiologie de la glande surrenale chez le rat male Wister soumis un stress auditif chronique homotypique

Présenter par **:* BAILICHE Razika * BOUYAHI Fatiha *MOUHAMEDI Hassina**

Soutenue publiquement le : 29 /06/ 2020 devant le jury composé de :

Président : Mr . BENHEFRI. N
-**Promotrice** : Mme. MOUZAOUI Fatma Z
-**Examinateur** :Mme . ZAGHLOUL

Année universitaire : 2019-2020

Remerciement

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer mes remerciements et ma profonde gratitude avant tout à Dieu qui m'a donné la force, le courage et la volonté d'élaborer ce travail scientifique, également je remercie infiniment mes parents, qui mon encouragé et aidé à arriver à ce stade de ma formation

Je tiens à remercier messieurs les membres du jury pour leur collaboration durant l'examen de ce travail et leur participation à la soutenance.

J'adresse mes remerciements également à **MOUZAOUI Fatma Zohra**, pour son encadrement, sa grande disponibilité, ses encouragements et de m'avoir conseillé et fait partager ses connaissances. Qui m'a initié à la recherche et m'a inclus un savoir faire inestimable...Aussi pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de la thèse

. *A Monsieur,* **BENAFERI.N** qui a accepté sans hésitation et avec beaucoup de gentillesse d'examiner ce travail, c'est pour nous un grand honneur d'être jugé

. A Madame, **ZAGHNOUN** nous présentons nos remerciements et l'expression de notre reconnaissance de nous avoir fait l'honneur de présider notre travail.

Dédicaces

Grâce à dieu tout puissant, qui m'a donné le courage, la volonté, la force pour réaliser ce mémoire, que nul ne peut se faire sans son désir.

Je dédie ce modeste travail tous d'abord à ma famille qui est la plus chère à mon cœur.

A ma mère, celle qui m'a donnée la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite.

Amon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutient permanent venu de toi.

A mon frère : *Zakaria,* ***mes sœurs :*** *ASMA, AHLEM, IKRAM*

A mes ami(e)s de promotion et en particulier ceux de l'option biologie et pathologie cellulaire

A mes amis : *HADJIRA,* ***BASMA,*** *ZAHIA,* ***AMINA mes collègues :*** *FATIHA* ***et*** *HASSINA* ***et tous qui de près ou de loin, a participé à ma formation.***

BAILICHE Razika

Dédicaces

DIEU merci

Ce mémoire est l'accomplissement de toutes ces années d'études, il est le fruit de mon acharnement et de ma persévérance. Je tiens à remercier et à dédier ce modeste travail à :

A Mes parents ***; ma merveilleuse*** *maman* ***et mon*** *papa* ***chéri qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mon parcours, que dieu vous protège pour moi.***
A mes frères OMAR, YOUSEF, RABEH ***qui ont été toujours là pour moi, à son femmes*** *Souad, RIMA, RAZIKA*

A mes chères sœurs *FATMA, ZINEBE, MANEL*
A mes chers amies *IMEN SOUMIA MARIEM* ***merci pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble.***

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire, Je remercie également mes amis et collègues de travail : ***HASSINA, RAZIKA***

Un grand merci a ***RABEH CHENIKHAR*** *Pour ta compréhension, ta confiance, et ta tendresse.*

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.
A tout ce qui chère dans ma vie sans oublie.
Je remercie également.

BOUYAHI Fatiha

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

· *À Mes parents :*

*Ma mère****, qui a oeuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.***

*Mon père****, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutient permanent venu de toi.***

ÀMes très chères soeurs :
BACHERA, FATIHA, HAKIMA, WAHIBA

A mes frères :
AHMED, KAMEL, MOUHAMED

À Mes chères amies :
HAMIDA, LINDA, SARA. IBTISSAME, SAMIHA, SAMIA, HAJIRA, KHADIDJA, ***KARIM et toute là***
Promotion de biologie et pathologie cellulaire 2020.

Spécial dédicace à
Mes amis et collègues de travail : ***FATIHA, RAZIKA***

MOUHAMEDI Hassina

Résumé

Le stress peut être défini par la réponse d'un individu à des stimuli de l'environnement qui altèrent ou menacent d'altérer son équilibre interne. Les réponses de l'organisme à ce stress sont très variables et dépendent du type, de l'intensité et de la durée de l'agent stressant.

En outre, lorsque le stress devient chronique (dure plusieurs jours), il apparaît des perturbations de l'homéostasie générale dont les mécanismes sont multiples et sont encore l'objet de nombreux travaux.

Pour notre travail, il aura apparu nécessaire de baser sur l'évaluation des effets du stress auditif homotypique chronique (30min, 95dB, 2,64KHz), pendant 28jours, sur le comportement alimentaire (prise de nourriture, poids corporel). Ainsi que sur l'histophysiologie de la glande surrénale (poids absolu et architecture histologique de la glande), chez le rat mâle adulte de souche Wistar.

L'exposition répétée au même stress pendant plusieurs jours cause une réduction progressive de la prise alimentaire, ceci pourrait expliquer par la sensibilité du système nerveux au stress qui est traduit par une augmentation dans les concentrations de certains neurotransmetteurs centraux. Intervenant dans la régulation de comportement alimentaire. Ceci est dû essentiellement à la réduction de la prise alimentaire, également à la diminution de la masse grasse ; l'abaissement du tissu adipeux peut être la cause principale de la réduction de ce poids corporel au cours de 4 semaines de stress. **(**Travaux antérieurs **MOUZAOUI ,2012).**

La littérature et notre bon sens, mais aussi notre expérience personnelle nous informent que si le stress est trop intense ou s'il est trop souvent répété, il peut avoir des effets délétères. Le stress verse alors dans le domaine de la pathologie et il peut entrainer différents troubles : cardiaque, digestif, immunitaire, psychique, et comportemental.

Mot clé : Rat, stress, le comportement alimentaire, glande surrénale.

Abstract

Stress can be defined by an individual's response to environmental stimuli that alter or threaten to affect their internal balance. The body's responses to this stress vary widely and depend on the type, intensity and duration of the stressor.
In addition, when stress becomes chronic (lasts several days), disturbances of general homeostasis appear, the mechanisms of which are multiple and are still the subject of numerous studies.

For our work, it appeared necessary to base on the evaluation of the effects of chronic homotypic hearing stress (30min, 95dB, 2.64KHz), for 28 days, on eating behavior (food intake, body weight). as well as on the histophysiology of the adrenal gland (absolute weight and histological architecture of the gland), in the adult male rat of Wistar strain.

Repeated exposure to the same stress for several days causes a gradual reduction in food intake, which could explain by the nervous system's sensitivity to stress which is reflected in an increase in the concentrations of certain central neurotransmitters. Intervening in the regulation of eating behavior. This is mainly due to the reduction in food intake, also to the decrease in fat mass; the lowering of adipose tissue can be the main cause of the reduction of this body weight during 4 weeks of stress. (previous works **MOUZAOUI, 2012)**

Literature and our common sense, but also our personal experience, informs us that if stress is too intense or if it is repeated too often, it can have deleterious effects. Stress then pours into the field of pathology and it can lead to different disorders: cardiac, digestive, immune, mental, and behavioral.

Key word: Rat, stress, eating behavior, adrenal gland.

ملخص

يمكن تعريف الإجهاد من خلال استجابة الفرد للمنبهات البيئية التي تغير أو تهدد بالتأثير على توازنه الداخلي.تختلف استجابات الجسم لهذا الضغط بشكل كبير وتعتمد على النوع ، شدة ومدة الضغط.

بالإضافة إلى ذلك، عندما يصبح الإجهاد مزمنًا (يستمر لعدة أيام)، تظهر اضطرابات في التوازن العام، وآلياتها متعددة ولا تزال موضوعًا للعديد من الدراسات.

بالنسبة لعملنا، بدا من الضروري الاعتماد على تقييم آثار إجهاد السمع المزمن (30 دقيقة ، 95 ديسيبل ، 2.64 كيلو هرتز) ، لمدة 28 يومًا ، على سلوك الأكل (تناول الطعام ، وزن الجسم). وكذلك في الفيزيولوجيا النسيجية للغدة الكظرية (الوزن المطلق والبنية النسيجية للغدة)، في الفئران الذكور البالغين من سلالة وبستار.

يؤدي التعرض المتكرر لنفس الإجهاد لعدة أيام إلى انخفاض تدريجي في تناول الطعام، والذي يمكن أن يفسر من خلال حساسية الجهاز العصبي للتوتر الذي ينعكس في زيادة تركيزات بعض الناقلات العصبية المركزية. التدخل في تنظيم سلوك الأكل. هذا يرجع بشكل رئيسي إلى انخفاض تناول الطعام، وكذلك إلى انخفاض كتلة الدهون. يمكن أن يكون انخفاض الأنسجة الدهنية السبب الرئيسي لانخفاض وزن الجسم خلال 4 أسابيع من الإجهاد. (الأعمال السابقة **المزاوي، 2012)**

يخبرنا الأدب وحسنا العام، ولكن أيضًا تجربتنا الشخصية، أنه إذا كان الضغط شديدًا جدًا أو إذا تكرر كثيرًا، فقد يكون له آثار ضارة. ثم يصب الإجهاد في مجال علم الأمراض ويمكن أن يؤدي إلى اضطرابات مختلفة: القلب والجهاز الهضمي والمناعة والعقلية والسلوكية.

الكلمات الرئيسية: الجرذ، الإجهاد، سلوك الأكل، الغدة الكظرية.

Sommaire

Sommaire

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

RÉSUMÉ

INTRODUCTION ……01

CHAPITRE I. LE STRESS ET LA GLANDE SURRENALE

I.1.1.Définition de stress ……02

I.1.2. L'histoire de stress ……02

I.*1*.3.Les types du stress ……03

I.1.3.1.Le Stress aigue ……..……03

I.1.3.2. Le Stress chronique ……03

I.1.4. Les phases de stress ……03

I.1.4.1.Perceptionet intégration du stimulus ……03

I.1.4.2.Programmation ……04

I.1.4.3. Déclenchement ……....04

I.1.5.Les réponses au stress ……05

I.1.5.1. Les réponses physiologiques ……...05

I.1.5.2.Les réponses comportementale ……05

I.1.5.3.Les réponses endocrines ……..06

I.1.6.Syndrome général d'adaptation ……...07

I.1.7.Le Rétro contrôle négatif ……07

I.2. Anatomie de la glande surrénale……...08

I.2.1.1 Localisation, morphologie ……..08

I.2.1.2 Vascularisation, drainage, innervation ……...08

I .2.2 Histologie ……..09

- **La zone périphérique ou le cortex ……09**
  - **a) La zone glomérulée……...09**
  - **b)La zone fasciculée ……..10**
  - **c)La zone réticulée ……10**
- **Lazone centrale ou médulla ……..10**

I.2.3 Biosynthèse et métabolismedeshormones du cortex surrénalien ……11

I.2.3.1 Les hormones du cortex surrénalien ……11

I.2.3.2.1Biosynthèse des hormones du cortex surrénalien ……11

A. Biosynthèse des glucocorticoïdes ……....12
B. Biosynthèse des minéralocorticoïdes……12
C. Biosynthèsedes androgènes ……..12

I.2.4 Régulation de la fonction surrénalienne ……..…13

I.2.4.1 Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes ……..……13

I.2.4.2 Régulation de la sécrétion des méniralocorticoides ……13

I.2.4.3. Mécanisme de régulation de la sécrétion de la corticosurrénale …….14

- **Contrôle de la sécrétion des glucocorticoïdes …….....14**

I.2.5 Les effets physiologiques des glucocorticoïdes ……...…..15

I.2.5.1 Sur le métabolisme glucidique ……..15

I.2.5.2 Surle Métabolisme lipidique …….15

I.2.5.3 Surle métabolisme protéique ……15

I.2.5.4 Sur le système nerveux central …….....15

CHAPITRE II : COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

II.1.Description d'un épisode de prise alimentaire ……16

II.2.L'homéostasiedu poids corporel ……..16

II.3.Contrôle central du comportement alimentaire ……17

II.3.1. Les principaux noyaux hypothalamiques ……17

II.3.1.1. Le noyau arqué ……..17

II.3.1.2.Le noyau paraventriculaire (PVN) ……17

II.3.1.3. Le noyau ventro-médian (VMH) ……...18

II.3.1.4.Le noyau dorso-médian (DMH) ……18

II.3.1.5.L'aire hypothalamique latérale (LHA) ……18

II.3.2. Les noyaux du tractus solitaire (NTS) ……18

II.3.3.Populations neuronales qui expriment différents peptides ……19

II.3.3.1. Des peptides orexigènes ……..19

- **Lesneurones à AgRP et à NPY ……..19**
- **NeuropeptidesY(NPY) stimulateur de la prise alimentaire ……...19**

II.3.3.2.Des peptides anorexigènes ……..19

- **Lesneurones à POMC (pro-opiomelanocortine) ……..19**
- **Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART)……..20**

II.4.Contrôle périphériques du comportement alimentaire ……21

II.4.1.Les signaux de régulation à court terme ……..21

II.4.1.1. Les macronutriments ……21

- **Leglucose ……21**
- **Les lipides ……...21**

II.4.1.2. Les hormones et peptides entéro-digestifs ……21

- **La cholecystokinine (CCK)……22**
- **Le peptide YY (PYY) ……22**
- **Glucagon-likepeptide *1 (GLP 1)* ……22**

II.4.2. Les signaux de régulation à long terme ……..22

II .4.2.1. Facteurs hormonaux impliqués dans la régulation à long terme du bilan énergétique ……23

II.4.2.1.1.Facteursdiminuant la prise alimentaire ……23

- **L'insuline ……...23**
- **La leptine ……...23**

II.4.2.1.2.Facteurs augmentant la prise alimentaire ……..23

- **Lagheréline ……23**

CHAPITRE III : DISCUSSION

IV.I. Répartition des animaux ……25

Conclusion et perspectives. ……. ... 28

Références bibliographiques

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH…….Hormone adrenocorticotrope
AVP……Vasopressine
ARC……le noyau arqué AgRP
…….Agouti related protein
CRF……Corticolibérine Relasing Factor
CRH……....Corticotropin-releasing factor
CCK……....La cholecystokinine
CART…….. le cocain and amphetamine related transcript DMH …….……. l'hypothalamus dorsomedial DOC……...….Désoxycorticostérone
DHEA……. Dehydroepiandrosterone DHEA-S…….Dehydroepiandrosterone de sulfate
GABA……. l'acide gamma-amino butyrique

GLP 1…….Glucagon-like peptide 1
GC…….Glucocorticoïdes GR
…….Recepteurs des Glucocorticoides
LHA…….la zone hypothalamique latérale

LC…….…. le locus coeruleus
LHA……..……L'aire hypothalamique latérale
LH…….….l'hypothalamus latéral

NVM…….….le noyau ventromédian
NDM……. le noyau dorsomédian
NPY…….…. neuropeptide Y
NTS……..Les noyaux du tractus solitaire
PTSD……..….syndrome de stress posttraumatique
POMC……..….Pro-opiomélanocortine
PYY……...Le peptide YY
REL…….le réticulum endoplasmique lisse
SNC…….Système nerveux Central
SNP…….….le système nerveux périphérique

SE…….... le système endocrinien
SGA…….syndrome général d’adaptation
TRH……. thyrotropine-releasing factor
VMH…….Le noyau ventro -médian
VMN…….noyau ventro -médian
VTA…….L’aire tegmentale ventrale
VMH……. l'hypothalamus ventromédial

α-MSH…….hormone alpha stimulante de la mélanocortine

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 01 :Syndrome de stress : adaptations comportementales et physiques …… …….05

Tableau 02 : Les hormones du cortex surrénalien ……11

LISTE DE FIGURES :

- Figure 01 : Schéma récapitulant le mécanisme général du stress auditif ……..…….. 04
- Figure 02 : Schéma de l'intervention de la réaction des composants de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ……. ….. 06
- Figure 03 : organisation fonctionnelle de l'axe corticotrope …… 07
- Figure 04 : Schéma anatomique des surrénales ..…….. 09
- Figure 05 : Histologie de la glande surrénale …… 10
- Figure 06:Stéroidogenèse au niveau du cortex surrénalie ……13
- Figure 07 : Axe hypothalamus-hypophyse-surrénalien du contrôle de la synthèse des glucocorticoïdes ……...14
- Figure 08 : Régions hypothalamiques impliquées dans la régulation de la prise alimentaire……...10
- Figure 09:Structure du noyau arqué (ARC) ……12
- Figure 10 : Régulation physiologique de la prise alimentaire ……....16

Introduction

INTRODUCTION :

Les relations entre le stress et l'alimentation sont l'objet d'interactions complexes et multiples. Le lien habituellement admis entre le stress et le gain de poids passe par une modification du comportement alimentaire.

Plusieurs travaux indiquant l'impact du stress sur la prise alimentaire ont donné cependant des résultats variables, engendrant selon les sujets une réduction ou un accroissement de la prise alimentaire sans préciser quel(s) est (sont) le(s) macronutriment(s) modifié(s). **(Diane, 2007).**

Les réponses de l'organisme à ce stress sont très variables et dépendent du type, de l'intensité et de la durée de l'agent stressant, en activant deux systèmes relativement proches mais relativement auto-relationnels : le système nerveux autonome sympathique, dont l'un est la glande surrénale qui libère la sécrétion (NA) et l'adrénaline (A) dans le sang **(Mouzaoui, 2012).** C'est un réseau complexe d'interactions qui se produisent entre le système d'alarme (système nerveux) et le système de défense (système hormonal) qui stimule le système cardiovasculaire et les muscles prêts à réagir permettent de rétablir l'équilibre global.

En outre, lorsque le stress devient chronique (dure plusieurs jours), il apparaît des perturbations de l'homéostasie générale dont les mécanismes sont multiples et sont encore l'objet de nombreux travaux.

L'objectif de ce travail est d'étudier les répercussions d'un bruit ou stress auditif homotypique chronique caractérisé par une durée de : **30min,** d'intensité de **: 95dB,** et une fréquence de **: 2,64KHz)** pendant 28j, sur le comportement alimentaire. Nous allons voir comme résultats l'effet de ce stress sur l'évolution du poids corporel, prise alimentaire.

Dans ce manuscrit nous présentons dans un premier temps une analyse bibliographique relative au sujet. Dans un deuxième temps, nous développerons les approches expérimentales durant ce travail. Enfin, nous présenterons la conclusion et les perspectives.

Chapitre I :

Le stress et La glande surrénale

I. 1 Stress :

I.1.1. Définition de stress :

Le stress est défini comme tout changement physique ou psychologique qui perturbe l'homéostasie de l'organisme et se caractérise par l'activation du système nerveux autonome et de l'axe hypothalamique – hypophyse – surrénale **(AkiletMorano, 1995).**

I.1.2. L'histoire de stress :

Le mot stress réapparaît au 20e siècle dans le langage des physiologistes :

- **En 1914, W. Cannon,** utilisant la notion de stress dans un sens physiologique, puis en **1928** dans un sens psychologique, conçoit le stress comme « correspondant à des stimuli aussi bien physiques qu'émotionnels (**Routier A.1991).**
- **(Cannon, 1932).** Introduit de la notion d'homéostasie et définit le comportement de « fight or flight » suite à un événement perturbant.
- **Hans Selye (1950)** définit le stress comme un processus pas nécessairement négatif.
- **Golstein (1995)** Définissent le stress comme un état d'homéostasie menacée engendrant une réponse adaptative spécifique et non spécifique, et caractérisent les réponses comme spécifiques ou non spécifiques suivant l'intensité de l'agent stressant et intègrent l'importance du polymorphisme génétique, des altérations de l'expression de gènes et des facteurs environnementaux dans la réponse individuelle au stress (**Pacak K & Palkovits M (2001)**
- **Kim et Yoon (1998)** : Définition stress : toute condition qui perturbe l'homéostasie physiologique et psychologique : allant de l'anxiété au syndrome de stress post-traumatique (PTSD).
- Le stress est donc une réaction à « une menace réelle ou interprétée de l'intégrité physiologique ou psychologique d'un individu et qui a pour conséquence une réponse physiologique et/ou psychologique de la part de cet individu » **(McEwen, B.S 2000).**
- A l'heure actuelle, le stress est toujours défini comme la réponse de l'organisme à un stimulus déclencheur appelé « stresseur » mais il est plus souvent et par abus de langage assimilé au stimulus déclencheur de la réponse au stress **(Chrousos, 2009 ; Koolhaas et al, 2011**).

I.1.3. Les types du stress :

Les effets du stress varient d'une phase à l'autre et dépendent des capacités de résistance de l'organisme de, la nature, l'intensité et de la durée du stress.

C'est ainsi qu'on distingue **:**

I.1.3.1. Le Stress aigue :

Correspond à une agression le plus souvent violente physique ou psycho-émotionnelle, limitée dans le temps. Stimulation unique intermittent, exposition limitée dans temps **(Bensabat .1980)**. La Réponse de l'organisme est, elle aussi immédiate et intense. C'est une réponse de survie.

I.1.3.2. Le Stress chronique :

C'est une agression violente ou modérées mais répétées et rapprochées dans le temps sollicitant constamment les mécanismes d'adaptation :

- Caractérise par : exposition intermittente et prolongée, exposition continue **(Bensabat .1980).**
- La réponse de l'organisme se fait au niveau biologique et comportemental.

Elle est responsable des perturbations métaboliques, de l'équilibre biochimique et du comportement alimentaire qui sont le reflet de l'altération de l'axe HPA suite à un Évènement stressant. **(Diane A, 2006).**

I.1.4. Les phases de stress :

La réponse de l'organisme au stresseur met en jeu le système nerveux central (SNC), le système nerveux périphérique(SNP) et le système endocrinien (SE) qui prennent en charge le stress selon trois phases :

I.1.4.1. Perception et intégration du stimulus :

Comme toute stimulation sensorielle, le bruit exerce deux effets sur les structures nerveuses centrales :

- Un effet spécifique qui correspond à la perception du bruit et aux réponses psychophysiologiques significatifs pour le sujet. Cet effet résulte du codage des stimulations sonores en potentiels d'action des récepteurs auditif de l'oreille, leur transmission par les neurones sensoriels jusqu'au cortex auditif, leur décodage et leur mise en relation avec diverses structures fonctionnelles qui participent au traitement de l'information auditive.
- Un effet non spécifique qui se caractérise par une activation cérébrale et végétative diffuse, résultant de la stimulation du système activateur du cerveau par l'intermédiaire des neurones auditifs**. (Aitkin etMartin 1990).** Celle-ci met en œuvre le cortex sensoriel, le système limbique(SL) et laformation réticulée qui traitent l'information afin d'en déterminer le niveau « d'agressivité ». **(Moberg, 1985)**.

I.1.4.2. Programmation :

Le thalamus envoie le signal à deux voies : une voie passe par le système limbique (auniveau de l'amygdale), **c'est la voie courte**.

Et part du thalamus pour rejoindre le cortex, qui après interprétation du signal, transmet l'information à l'amygdale. **Il s'agit de la voie longue**. Cela explique pourquoi dans certaines situations la peur est ressentie immédiatement. **(Maheu FS, Lupien SJ (2003).**

I.1.4.3. Déclenchement :

Le contrôle central du stress est situé dans l'hypothalamus et le tronc cérébral.

Les principaux acteurs de ce contrôle sont les neurones sécrétant du CRF et de la vasopressine (AVP) localisés dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) et le locus coeruleus (LC) associé à d'autres groupes de neurones à noradrénaline du tronc cérébral formant le système LC/NA du système nerveux sympathique **(Chrousos et Gold, 1992), (Tsigos et Chrousos, 2002).**

L'axe corticotrope et les efférences du système sympathique vers la médullosurrénale représentent les deux principales branches effectrices périphériques permettant le contrôle des différents organes durant l'exposition au stresseur **(Tsigos et Chrousos, 2002).**

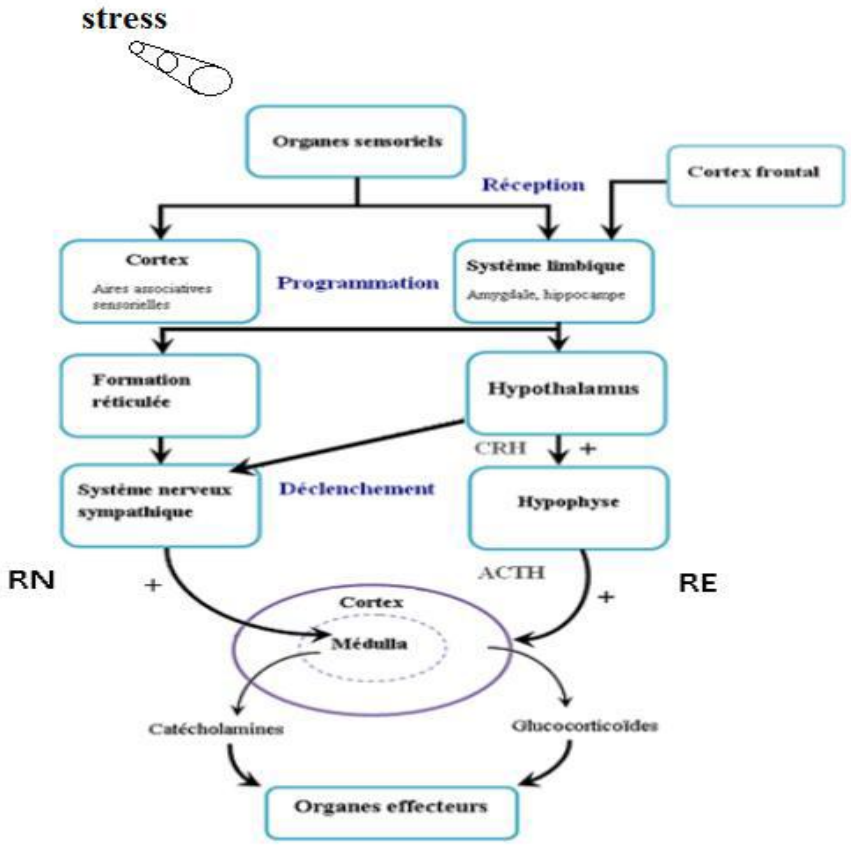


Figure 01 : Schéma récapitulant le mécanisme général du stress auditif RN : réponse nerveuse ; RE réponse endocrinienne **(Selye, 1950).**

I.1.5. Les réponses au stress :

Le circuit du stress localisé dans le système nerveux central (le thalamus, le cortex sensoriel et associatif, le cortex préfrontale, l'hippocampe, l'amygdale, l'hypothalamus, l'hypophyse antérieure, etc.) ainsi que dans le système nerveux périphérique, l'activation de ce système conduit à un ensemble de modifications comportementales et physiologiques et endocrinienne (**Selye,1934).**

I.1.5.1. Les réponses physiologiques :

De manières concomitantes, des adaptations physiologiques permettent une redirection de l'énergie. Ainsi, l'oxygène et les nutriments sont envoyés vers le système nerveux central et vers les régions de l'organisme qui en ont le plus besoin **(Chrousos ,1998).**

Les manifestations qui mettent en jeu le système sympathique et l'axe HPH :

- Augmentation du rythme respiratoire et de métabolisme intermédiaire
- Redirection du flux sanguin (oxygène et nutriments) vers le SNC, les muscles

I.1.5.2. Les réponses comportementale :

L'adaptation comportementale est représentée par une augmentation de l'éveil, de la vigilance et de l'attention qui se focalise sur le facteur de stress. Le caractère euphorique ou Mélancolique qui dépond aussi bien de la nature que du souvenir de l'agent stressant, Ces adaptations sont permises par une facilitation ou une inhibition au niveau central de voies nerveuses modulant ces fonctions. **(Chrousos GP 1998).**

Adaptations comportementales
Redirection adaptative du comportement par facilitation ou inhibition centrale de voies nerveuses
Augmentation de l'éveil et de l'état d'alerte
Augmentation des capacités de cognition, de la vigilance, de l'attention
Suppression du comportement alimentaire
Suppression de la libido
Limitation de la réponse comportementale de stress dans le temps
Adaptations physiques
Redirection adaptative de l'énergie
Redirection de l'oxygène et des nutriments vers le système nerveux central, le cœur et les muscles
Modification du tonus cardiovasculaire, augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque
Augmentation du rythme respiratoire
Augmentation de la glycogénolyse, de la gluconéogenèse et de la lipolyse
Inhibition de la croissance et du système reproductif
Inhibition de la digestion et stimulation de la mobilité du colon
Inhibition de la réponse immunitaire et inflammatoire
Détoxification des cellules des métabolites engendrés lors de la réponse de stress
Limitation de la réponse de stress dans le temps

Tableau 01 : Syndrome de stress : adaptations comportementales et physiques

(Adapté d'après Chrousos et Gold, 1992)

I.1.5.3. Les réponses endocrines :

Axe corticotrope est un système clé dans la réponse au stress qui est composée de 3 structures principales :

L'HT, l'hypophyse et les glandes surrénales **(Lupien et al, 2009**), Le point de départ de l'activation de l'axe corticotrope a lieu au niveau de l'HT et plus précisément dans le PVN de l'hypothalamus.

L'HT est le centre intégrateur de l'axe et reçoit des afférences provenant des centres supérieurs comme le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale **(Herman et al, 2003).**

Le CRF provenant de la zone paravocellulaire du PVN a un rôle endocrine **(Habib et al, 2001)** Qui vont alors stimuler la sécrétion d'adrénocorticotropine (ACTH) dans l'hypophyse antérieure.

L'ACTH va agir au niveau du cortex des glandes surrénales et induire la synthèse et la libération des glucocorticoïdes (le cortisol chez l'Homme et la corticosterone chez le rongeur).

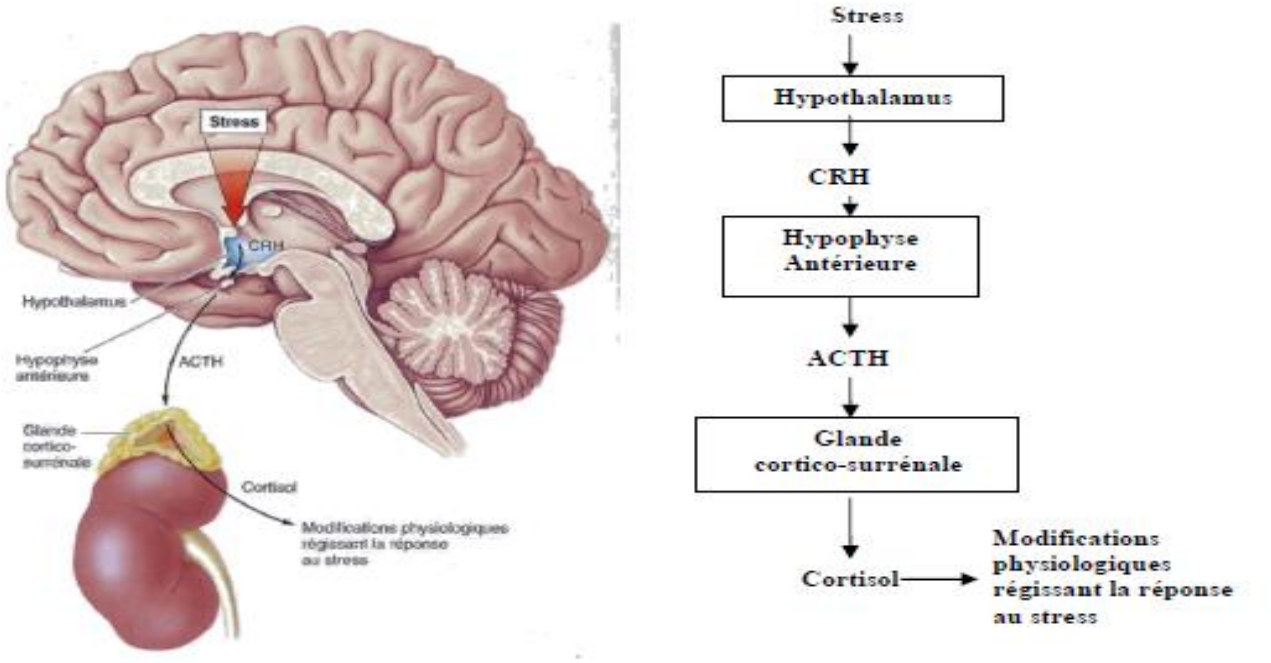


Figure 02 : Schéma de l'intervention de la réaction des composants de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien **(Bear et al 2001)**

I.1.6. Syndrome général d'adaptation :

En 1936, Selye définit le stress comme « la réponse non spécifique de l'organisme à toute demande qui lui est faite ».

La réponse au stress n'est donc plus présentée comme une réponse qui dépond de la nature de la stimulation mais une réponse identique visant à rétablir l'équilibre homéostatique.

Selon. Selye, elle comporte trois phases :

Dans un premier temps, l'organisme est soumis à **une réaction d'alarme** durant laquelle il mobilise son énergie dans un processus de lutte contre les agents stressants. Elle correspond à la réaction décrite par **Cannon. Si** le stimulus persiste, on assiste **à une phase de résistance** ou l'organisme met en place une réaction adaptative jusqu'au **stade d'épuisement** lorsque l'organisme ne peut plus faire face au stress. Ces trois phases caractérisent le syndrome général d'adaptation encore appelé syndrome biologique du stress.

I.1.7. Le Rétro contrôle négatif :

Le rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope par les glucocorticoïdes est également régulé par des mécanismes rapides et non génomiques **(Tasker *et al.*, 2006).** Les effets rapides des glucocorticoïdes s'exercent pour moitié par une inhibition de la libération d'ACTH au niveau de l'hypophyse et pour une autre moitié par des mécanismes au niveau du cerveau. Au niveau du PVN, les glucocorticoïdes réduisent l'activité des neurones projetant vers l'éminence médiane, inhibent la libération d'AVP et facilitent les effets inhibiteurs des neurones GABAergiques projetant vers le PVN. De plus, au niveau de l'hippocampe, les glucocorticoïdes ont des effets non génomiques entraînant une excitation des neurones de l'hippocampe et une inhibition conséquente de l'axe corticotrope **(Jacobson & Sapolsky, 1991; Jacobson, 2005).**

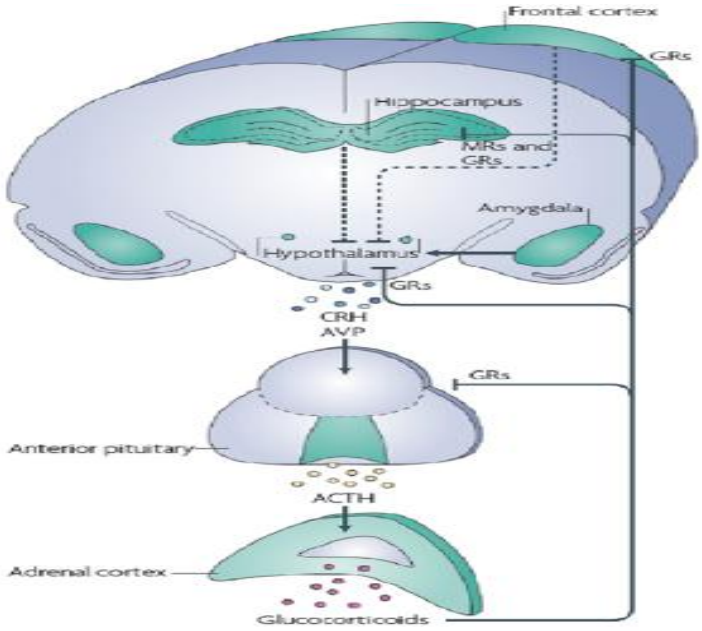


Figure 03 : organisation fonctionnelle de l'axe corticotrope **d'après Lupien et al 2009**

I.2. 1 Anatomie de la glande surrénale :

I .2.1.1 Localisation, morphologie :

Les surrénales sont au nombre de deux, localisées au milieu de la cavité abdominale de chaque côté du pôle supérieur du rein correspondant **(figure 07).**

Elles sont situées au niveau de la 12ème côte à droite et de la 11ème côte à gauche. Leurs dimensions sont d'environ 4 à 5 cm de haut, 3 cm de large et 0,6 à 1 cm d'épaisseur. Une surrénale normale pèse 4 à 6 g. Les surrénales ont la forme d'un croissant à gauche, d'un triangle à droite. Le cortex surrénalien est de couleur jaune chamois et de consistance ferme tandis que la médullosurrénale est rouge foncé et friable **(Avisse et al., 2000 ; Chaffanjon, 2011).**

I.2.1.2 Vascularisation, drainage, innervation :

Les surrénales sont vascularisées par les artères surrénaliennes (figure07) provenant de trois sources :

- Les artères surrénaliennes supérieures naissent des artères phréniques inférieures.
- Les artères surrénaliennes moyennes sont inconstantes et naissent des branches directes de l'aorte abdominale.
- Les artères surrénaliennes inférieures sont les principales et naissent des artères rénales.

Le retour veineux se réalise par une circulation principale par les veines surrénaliennes centrales **(figure07).**

- à gauche, la veine centrale surrénalienne est longue et s'abouche dans la veine rénale,

- à droite, elle est courte et s'abouche directement dans la veine cave inférieure.

De chaque côté, il existe une circulation veineuse périphérique accessoire.

La corticosurrénale est le siège d'un drainage lymphatique complexe et variable qui peut être descendant vers le groupe coeliaque, le groupe du pédicule rénal et/ou le groupe lombaire et ascendant vers le conduit thoracique. Les glandes surrénales et en particulier la médullosurrénale sont au coeur d'un riche réseau nerveux qui participe à la fixation de la surrénale dans le rétropéritoine **(Avisse et al, 2000, Chaffanjon, 2011).**

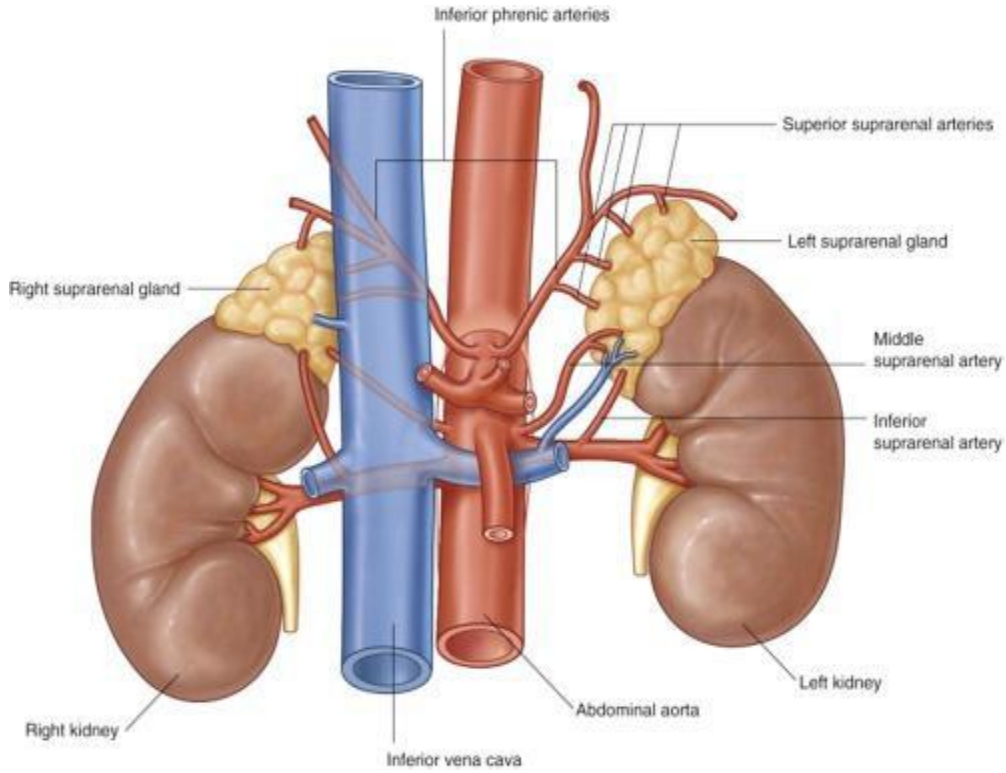


Figure 04 : Schéma anatomique des surrénales, figure extraite de **Ross** and **Louw**, Clin Anat. 2015 **(Ross and Louw, 2015)**

La position anatomique ainsi que la vascularisation artérielle et veineuse des surrénales sont montrées sur ce schéma anatomique.

I .2.2 Histologie :

La structure des glandes surrénales est celle des glandes endocrines. Elles sont constituées d'une mince capsule fibreuse résistante entourant un parenchyme friable de coloration jaune chamois. À la coupe, le parenchyme se compose de deux parties :

- **La zone périphérique ou le cortex :**

Elle est de couleur plus claire et de consistance ferme, elle est constituée de trois zones qui vont de la superficie vers la profondeur :

a) La zone glomérulée : constituée d'amas arrondis ou semi-lunaires de cellules claires, elle sécrète les hormones minéralocorticoïdes et participe au système rénine-angiotensine.

b) La zone fasciculée : constituée de longs cordons de cellules polygonales, elle sécrète les hormones glucocorticoïdes.

c) La zone réticulée : constituée de cordons de cellules anastomosées, elle sécrète les hormones sexuelles androgéniques.

- **La zone centrale ou médulla :**

Elle est constituée :

a) D'endocrinocytes groupés en amas ou en cordons autour du plexus veineux de la médulla.

b) De neurones multipolaires, en amas ou isolées (**Tami-Hind ALWIDAD, 2010).**

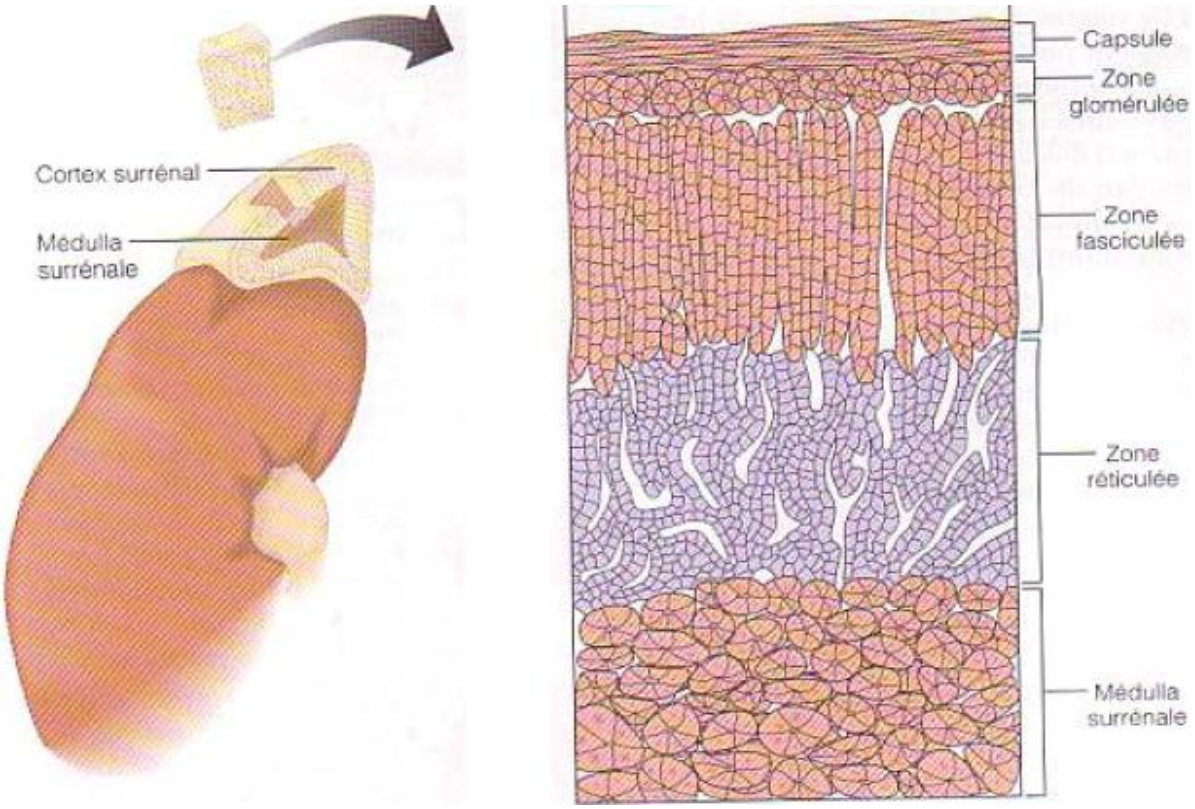


Figure 05 : Histologie de la glande surrénale (**Gartner P., Hiatt J.2010)**

I.2.3 Biosynthèse et métabolisme des hormones du cortex surrénalien :

I.2. 3.1 Les hormones du cortex surrénalien :

Dans toute la glande seul le cortex surrénal secrète les hormones stéroïdiennes. Les principales hormones synthétisées dans ces différentes zones sont : Les glucocorticoïdes, les mineralocorticoïdes et les androgènes**(Ganong,2005).**

I.2.3.1.1 Biosynthèse des hormones du cortex surrénalien :

Dans l'organisme, toutes les hormones stéroïdiennes sont synthétisées à partir de la prégnénolone, dérivé du cholestérol synthétisé en particulier dans les surrénales, mais également dans le foie, les glandes sexuelles, le cerveau et la rétine (oeil) **(Zoelhoc, 2006)**. Le cholestérol peut être d'origine alimentaire (30%) ou produit au niveau du foie (90%) **(Tableau 02).**

Le cortex surrénal	**Zone glomérelaire**	**Zone fasciculaire**	**Zone réticulaire**
Type d'hormones	**Les minéralocorticoides** -Aldostérone -Désoxycorticostérone (DOC)	**Les glucocorticoïdes** -cortisol -corticostérone	**Les androgènes** -11-bêta-hydroxyandrosténedione (DHA au DHEA) -Sulfate de DHEA (S-DHEA) -17-hydroxyprogestérone

Tableau 02 : La biosynthèse des hormones du cortex surrénalien

A .Biosynthèse des glucocorticoïdes :

La synthèse des glucocorticoïdes est assurée par la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la 17 α -hydroxylase ce qui permet la conversion de la prégnenolone en déhydrogénase, Δ5-Δ4 isomérase, transforme la 17- hydroxyprégnénolone en 17-hydroxyprogésterone, laquelle sera convertie en 11- désoxycortisol par la 21-hydroxylase, localisé dans le réticulum endoplasmique lisse (REL). Ce dernier stéroïde est transféré vers la mitochondrie où a lieu la dernière étape de la biosynthèse du cortisol qui est une 11-hydroxylation catalysée par le cytochrome p450 c11 **(Hannen, 2001).**

B.Biosynthèse des minéralocorticoïdes :

Les minéralocorticoïdes sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée. Les de cette zone n'expriment pas la17 α –hydroxylase, ce qui oriente la prégnénolonevers la transformation en corticostérone sous l'action de la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase, de la 21-hydroxylase et de la 11 β-hydroxylase. La conversion de la corticostérone en aldostérone est effectuées par l'aldostérone synthétase, enzyme qui s'exprime exclusivement dans la zone glomérulée **(Hazard et Perlemuter, 1990)**.

B.Biosynthèse des androgènes :

Les androgènes puissants et les oestrogènes sont produits en grande majorité par les gonades. Les androgènessurrénaliens sont synthétisés, au niveau de la zone réticulée. L'hormone qui est principalement produite est la DHEA et sa forme sulfatée DHEAS. Qui jouent principalement un rôle de précurseur dans la synthèse des androgènes.

La testostérone provient, dans un premier temps, de la transformation du DHEA en en androstenedione par la 3beta-hydroxy-stéroide déshydrogénase (3betaHSD).

En fin, l'androsténédione transformé en testostérone par la 17beta-hydroxysteroide déshydrogénase (17betaHSD) (**Fulla Y. et *al*., 2009).**

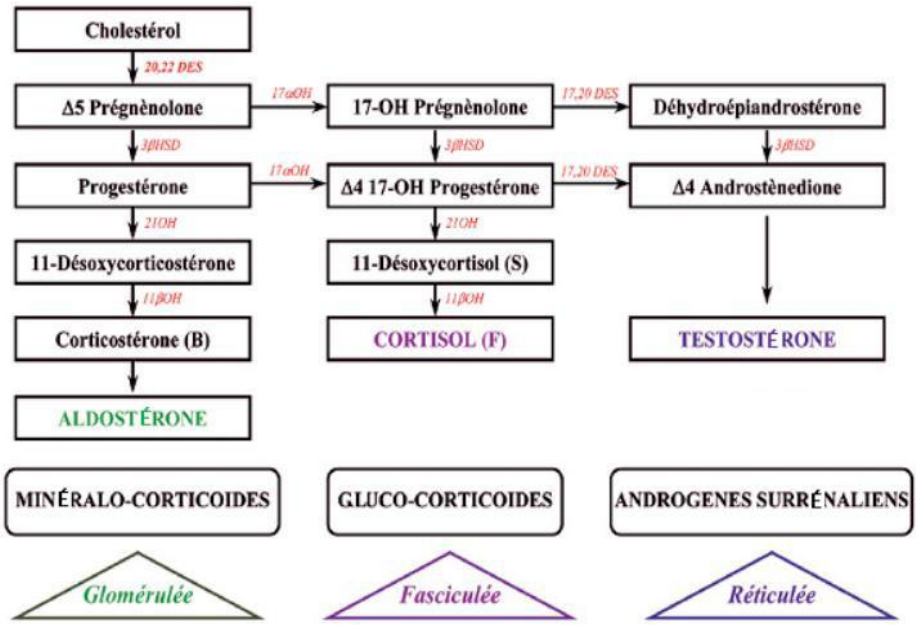


Figure 06: Stéroidogenèse au niveau du cortex surrénalien **(fulla Y. et *al.*,2009).**

I.2.4 Régulation de la fonction surrénalienne :

I.2.4.1 Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes :

La sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes est contrôlée par l'axe hypothalamus hypophysaire (ou axe corticotrope).

La corticosurrénale est placée sous le contrôle de l'ACTH (hormone antéhypophysaire), elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus (par l'intermédiaire de la CRH) dont l'activité est contrôlée par les centres nerveux supérieurs. En retour les glucocorticoïdes modulent l'activité du système par divers mécanismes de rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus, exercé par le taux des glucocorticoïdes (cortisol, corticostérone sanguin et androgènes circulant). **(Ader et *al.*, 2006).**

I.2.4.2 Régulation de la sécrétion des méniralocorticoides :

La sécrétion de l'aldostérone dépend de trois mécanismes, le système rénine angiotensine qui est le plus important, et secondairement l'ACTH et la kaliémie dont l'action est mineure dans les conditions physiologiques **(Guénard, 2009)**.

I.2.4.3 Mécanisme de régulation de la sécrétion de la corticosurrénale :

➢ Contrôle de la sécrétion des glucocorticoïdes :

- La sécrétion des glucocorticoïdes est contrôlée par l'axe hypothalamus-hypophyse surrénalien, **(figure 07).**
- L'hypothalamus synthétise de la Corticolibérine : **CRH** (Corticolibérine hypothalamique) qui stimule la libération d'**ACTH** (adenocorticotrophine hormone) par l'hypophyse.
- L'ACTH stimule la libération de glucocorticoïdes (et plus modérément des minéralocorticoïdes) par les surrénales.
- Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH et de CRH.
- L'activité de l'axe suit un rythme circadien en réponse aux changements de périodes de sommeil et de réveil. Au-delà du cycle circadien, la première fonction de l'axe HHS est de contrôler la réponse au stress **(Lampron. 2009).**

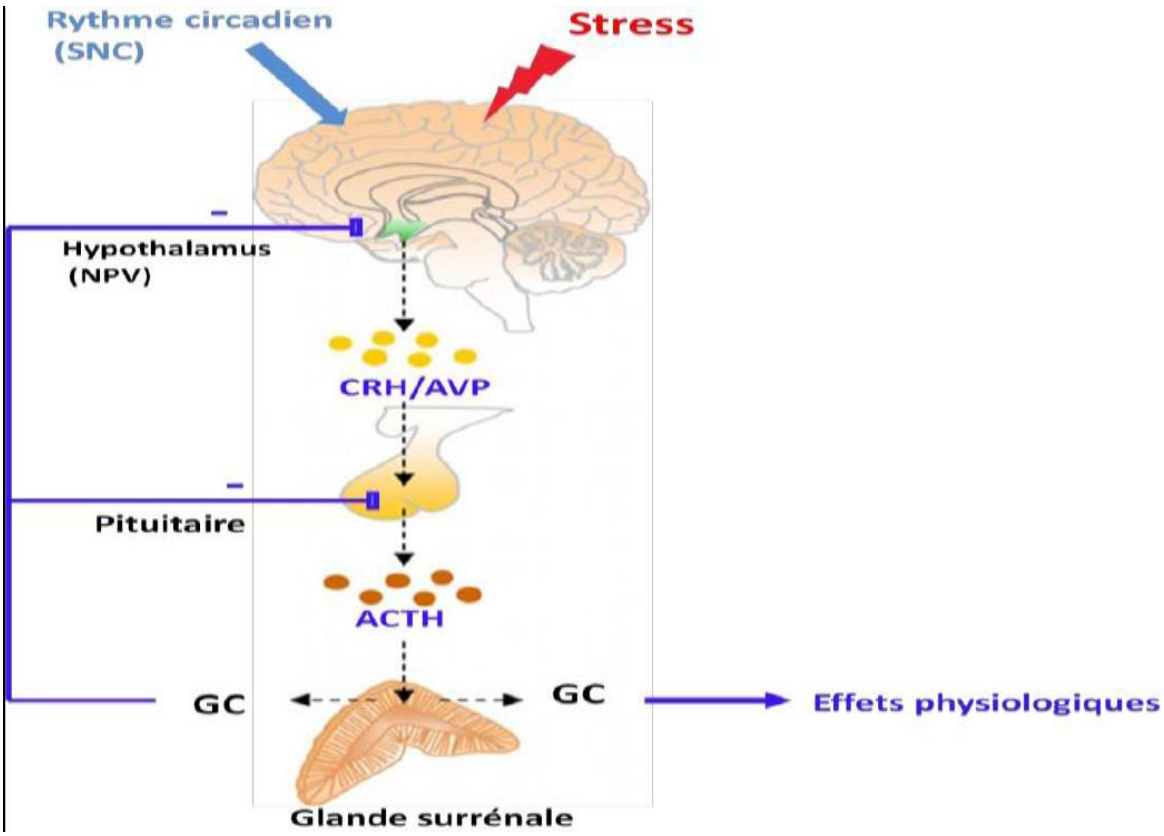


Figure 07 : Axe hypothalamus-hypophyse-surrénalien du contrôle de la synthèse des glucocorticoïdes. **(Modifié d'après Hoon Son 2011).**

I.2.5 Les effets physiologiques des glucocorticoïdes :

I. 2.5.1 Sur le métabolisme glucidique :

L'action principale du cortisol sur le métabolisme des glucides est d'augmenter la production hépatique de glucose en la néoglucogenèse hépatique. En plus le cortisol stimule au niveau des tissus périphériques la glycolyse, la protéolyse et la lipolyse qui apportent les substrats de la néoglucogenèse. Au niveau des tissus périphériques (adipocytes, cellules musculaires et fibroblastes), le cortisol diminue aussi l'effet de l'insuline en inhibant la captation et l'utilisation du glucose **(Ader et *al.*,2006).**

I.2.5.2 Sur le Métabolisme lipidique :

Le cortisol augmente la concentration plasmatique des acides gras libres et du glycérol en stimulant la lipolytique. Cette augmentation de la lipolyse potentialise aussi l'action lipolytique. D'autres hormones telles que l'adrénaline favorisent la différentiation des prés adipocytes en adipocytes : surtout au niveau de tissu adipeux viscéral **(Ader et *al*.,2006).**

I.2.5.3 Sur le métabolisme protéique :

Le cortisol exerce généralement un effet catabolique sur les protéines. Cette protéolyse, au niveau du muscle squelettique, du tissu conjonctif et du tissu adipeux, elle augmente la concentration plasmatique des acides aminés qui peuvent être utilisés comme substrats de la néoglucogenèse **Arthur et Guyton et Hall.,2003).**

I.2.5.4 Sur le système nerveux central :

Il existe des récepteurs aux stéroïdes dans le cerveau, ce qui explique la possibilité d'effets direct des glucocorticoïdes sur le système nerveux centrale et la survenue de modifications de l'humeur et des comportements en diminuant la réponse de l'hypophyse antérieure aux hormones hypothalamiques **(Chauveau et al. 2009).**

Chapitre II : Comportement alimentaire

Chapitre II : COMPORTEMENT ALIMENTAIRE :

Le comportement alimentaire désigne l'ensemble des conduites d'un individu vis-à-vis de la consommation d'aliments. La principale fonction physiologique de ce comportement est d'assurer l'apport des substrats énergétiques et des composés biochimiques nécessaires à l'ensemble des cellules de l'organisme.

Il s'agit d'un comportement finement régulé, cette régulation entre dans le cadre plus général de la régulation de l'homéostasie énergétique qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique et permet de maintenir constant un niveau donné de masse grasse.

Comme tous les comportements, le comportement alimentaire est contrôlé par le système nerveux central (SNC). Cette régulation physiologique est modulée par des facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux qui peuvent la perturber, expliquant la fréquence des troubles des conduites alimentaires. Il est actuellement admis que les principaux centres de contrôle du comportement alimentaire se trouvent au niveau de l'hypothalamus.**(Daddoun. F., 2004).**

II.1. Description d'un épisode de prise alimentaire :

Le Magnen définissait la faim comme : « ...un éveil spécifique du système nerveux central qui, en réponse à des stimuli internes, dirige le comportement de recherche, de sélection et d'ingestion des aliments en assurant par cette direction, un équilibre du bilan d'énergie et de matière de l'organisme… »
Ainsi, chez l'homme, aussi bien que chez l'animal, on peut mettre en évidencetrois phases dans la sélection comportementale :

- **Phase pré-ingestive :**caractérisée par l'éveil spécifique orienté vers la recherche, la sélection, et parfois le stockage de la nourriture. C'est ce que nous appelons classiquement la faim et qui est déclenché par un besoin spécifique en macronutriments.

- **Phase prandiale :** correspondant à la période de prise alimentaire et au processus progressif d'établissement du rassasiement caractérisé par la diminution de la vitesse d'ingestion au cours du repas, aboutissant à son interruption.

- **Phase post-prandiale :** caractérisée par un état de satiété dont la durée est variable.

II.2. L'homéostasie du poids corporel :

L'homéostasie du poids corporel est maintenue par le biais d'un ensemble complexe d'interactions entre le SNC et les organes périphériques. Ces interactions comprennent des signaux afférents au cerveau, provenant de divers organes périphériques, une intégration centrale et plus particulièrement au niveau de l'hypothalamus, et des signaux

régulateurseffférents pour réguler l'activité de la périphérie par l'intermédiaire, principalement, du système nerveux autonome endocrine. (**Stasiuniene N et Praskevicius A.2005)**

II.3.Contrôle central du comportement alimentaire :

Le système nerveux central (SNC) joue un rôle clé dans la détection et le contrôle du statut énergétique de l'organisme **(Meyers J, *et al.*, 2012)** et l'hypothalamus en particulier joue un rôle capital dans la régulation de l'homéostasie de l'énergie corporelle.

II .3.1.Les principaux noyaux hypothalamiques :

L'hypothalamus est une région du cerveau située juste au-dessous du thalamus, qui se compose de plusieurs noyaux interconnectés les uns des autres :Le noyau arqué (ARC) est une structure dite « de premier ordre » pour le traitement des signaux de satiété. (**Figure 09)** Le noyauparaventriculaire (NPV), la zone hypothalamique latérale (LHA), le noyau ventromédian (NVM), et le noyau dorsomédian (NDM) en sont des structures secondaires (**figure 08)**.**(Harrold J A, et al., 2012).**

II.3.1.1.Lenoyau arqué :

Il joue un rôle fondamental dans la signalisation des messages périphériques aux autres structures pour plusieurs raisons**(Sainsbury, A. & Zhang, L. 2009**) :

- Il est la seule zone de l'hypothalamus exprimant la synthèse des acides gras, il est de ce fait sensible aux métabolites intermédiaires du métabolisme des acides gras.
- Situé entre le 3e ventricule et l'éminence médiane, est, par sa position, le plus accessible aux messagers afférents.
- Il exprime des populations neuronales clés dans la régulation du comportement alimentaire, les neurones NPY/AGRP, deux puissants stimulants de la prise alimentaire (orexigènes) et les neurones à POMC/CART qui sont des agents anorexigènes diminuant la prise alimentaire. (**Daddoun. F 2004).**

II .3.1.2.Le noyau paraventriculaire (PVN) :

La destruction du PVN conduit à la suralimentation et à l'obésité (**Leibowitz S F, *et al.*, 1981**), PVN est le lieu de synthèse de neuropeptides anorexigènesde second ordre tel que la CRH ou la TRH .**(Daddoun. F., 2004).** soulignant le rôle important des neurones PVN pour le contrôle inhibiteur de l'apport alimentaire**.**Le PVN ayant comme fonction d'intégrer de nombreux signaux et de communiquer avec le tronc cérébral pour réguler le comportement alimentaire. Ces signaux viennent notamment de l'ARC (à la fois des neurones POMC et des neurones AgRP/NPY) **(Harrold J A, *et al.*, 2012).**

II.3.1.3. Lenoyau ventro-médian (VMH) :

Le noyau ventro-média riche en récepteurs de la leptine. La destruction du VMH entraîne une hyperphagie et une obésité **(Shimizu, N, et al., 1987)** le noyau ventromédial est sensible aux apports de glucose **(Harrold J A, *et al,*2012**).

Le VMN est strictement lié avec l'hypothalamus latéral, Cette liaison permet d'agir à la fois sur les dépenses énergétiques mais aussi sur la prise alimentaire, et notamment sur la taille et la fréquence des repas (**Meguid M, *et al.*, 2000).**

II.3.1.4.Le noyau dorso-médian (DMH) :

Le noyau dorso-médian**,** qui contient des récepteurs de l'insuline et de la leptine et serait impliqué dans l'initiation de la prise alimentaire. (**G Williams et al.2001).**

II.3.1.5. L'aire hypothalamique latérale (LHA) :

L'aire hypothalamique latérale, qui contient des récepteurs au NPY et des neurones sensibles au glucose**. (Williams G et al.2001).**

II .3.2.Les noyaux du tractus solitaire (NTS) :

Les noyaux du tractus solitaire sont situés dans la partie bulbaire du tronc cérébral. Le NTS est le premier relais du système nerveux central des informations provenant du système digestif. La plupart de ces informations arrivent par le nerf vague. La stimulation des neurones du NTS provoque la satiation, c'est-à-dire l'arrêt de l'alimentation qui entraîne la fin de la prise alimentaire (**Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009**).

Coupe coronale de l'hypothalamus

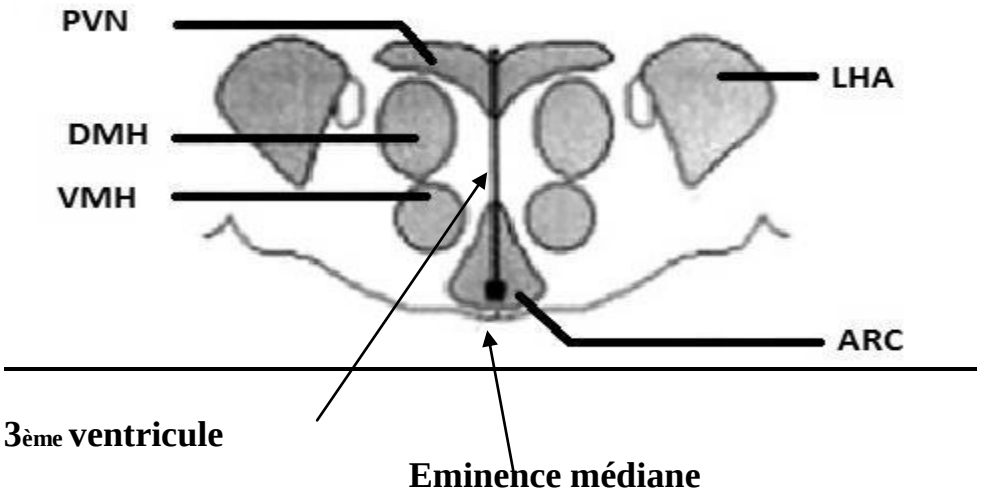


Figure 08 :Régions hypothalamiques impliquées dans la régulation de la prise alimentaire (**Williams et al., 2001) /** PVN : noyau paraventriculaire ; DMH : noyau dorso-médian ; VMH : noyau ventro-médian ; LHA : aire hypothalamique latérale ; ARC : noyau arqué.

II .3.3.Populations neuronales qui expriment différents peptides :

II.3.3.1. Des peptides orexigènes :

Des peptides orexigènes, impliqués dans la stimulation de la prise alimentaire (neuropeptide Y (NPY) et agouti-gene related peptide (AgRP) stimulés par la ghréline et inhibés par la leptine.**(Figure 09)**

Les neurones NPY/AgRP exercent un tonus inhibiteur sur les neurones POMC **(Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009).**

- **Les neurones à AgRP et à NPY :**

AgRP et NPY sont exprimés par les mêmes neurones de l'hypothalamus situés dans le noyau arqué (**Aubert G, *et al.*, 2010)**.

Les neurones NPY/AgRP synthétisent aussi l'acide gamma-amino butyrique (GABA). Ils ont une action anorexigène en allant inhiber les neurones POMC/CART grâce à l'antagonisme de l'AgRP sur le récepteur à la mélanocortine de type 4 (MCR-4) présent sur les neurones à POMC (**Pénicaud L, *et al.*, 2012**) (**Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009**).

Libérationde GABA, qui est un neurotransmetteur inhibiteur, joue aussi sur l'inhibition des neurones à POMC (**Pénicaud L, *et al.*, 2012).** L'expression de ces neurones est augmentée lors du jeûne mais inhibée par la leptine (**Aubert G, *et al.*, 2010).**

- **Neuropeptides Y (NPY) stimulateur de la prise alimentaire :**

Il s'agit d'un neurotransmetteur de 36 acides aminés distribué dans le cerveau. Le site hypothalamique principal du NPY est le noyau arqué. Le NPY est l'un des plus puissants neuropeptides orexigènes connus. Il agit sur le contrôle de l'appétit et du gain de poids favorisant ainsi l'obésité (**Kalra SP.1997).**

La sécrétion du NPY dans l'hypothalamus est régulée notamment par les facteurs hormonaux : elle est inhibée par l'insuline et la leptine et stimulée par les glucocorticoïdes. (Goumain **M 1998)**.

II .3.3.2. Des peptides anorexigènes :

- **Les neurones à POMC (pro-opiomelanocortine) :**

Les neurones POMC sont principalement destinés aux neurones de second ordre pour le noyau paraventriculaire hypothalamique (PVN), aussi l'hypothalamus dorsomedial (DMH), l'hypothalamus latéral (LH) et l'hypothalamus ventromédial (VMH) (**Kleinridders A, *et al.*, 2009).**

POMC est un précurseur de peptides à mélanocortine (**Saneyasu T, *et al.*, 2011**) L'activation des neurones POMC est notamment effectuée par la leptine puisqu'un tiers d'entre eux expriment des récepteurs à la leptine (**Harrold J A, et al., 2012**).

Ils ont un effet anorexigène en produisant deux molécules différentes : **CART et α.MSH.** Premièrement, ils réduisent l'apport alimentaire en produisant du CART, qui active lui-même la famille des récepteurs à la mélanocortine **(Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009).**

➢ Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART):

Le CART est présent dans divers organes, particulièrement dans l'hypothalamus. Le CARTdiminue la prise alimentaire, Il s'oppose aux effets du NPY, augmente la sécrétion d'ACTH.De la même façon que la majorité des neurones à NPYco-expriment également l'AgRP, le CART est retrouvé dans la majorité des neurones à POMC. En matière de régulation,l'expression de CART est modulée positivement par la leptine et le NPY**.**
(Figure 09)(Angelopoulos Net al, 2005).

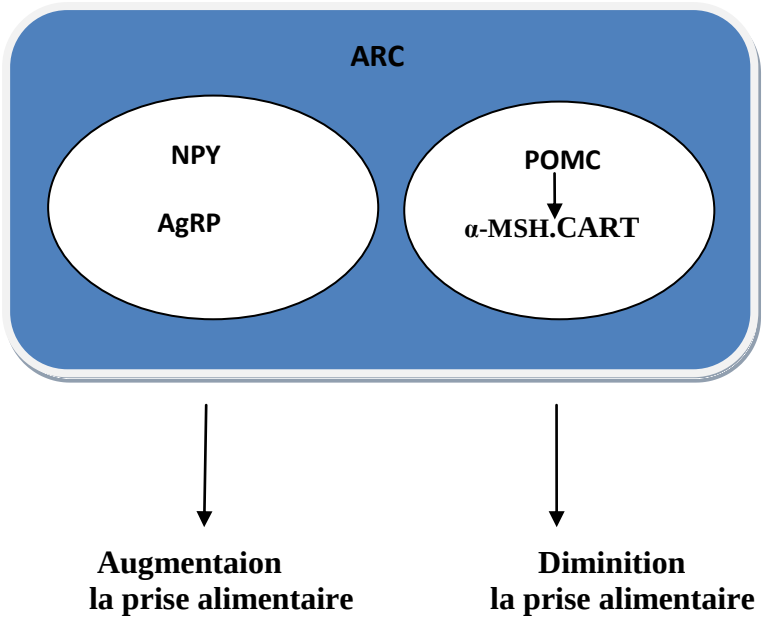


Figure 09 : Structure du noyau arqué (ARC)
ARC : noyau arqué ; NPY : neuropeptide Y ; AgRP : « agouti related protein » ; POMC : pro-opiomélanocortine ; α-MSH : hormone alpha stimulante de la Mélanocortine (**Benyaich, A., Benyaich ,.K.2017).**

II.4.Contrôle périphériques du comportement alimentaire :

Le système nerveux central reçoit un ensemble de signaux afférents, interagissant entre eux **(Figure 10)**, que l'on peut séparer en deux catégories **:**

II .4.1. Les signaux de régulation à court terme :

Ces signaux ne sont pas générés proportionnellement à la masse adipeuse, mais ils sont directement liés à la prise alimentaire. Ils incluent des informations sensorielles, neurales et humorales élaborées pendant la prise alimentaire, la digestion et la métabolisation des nutriments. La durée d'action de ces signaux correspond à l'intervalle interprandial. Ils interviennent sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui les génère, sur la durée de la période de satiété qui fait suite à cette prise alimentaire, mais aussi sur le rassasiement lors de la prise alimentaire suivante. **(Daddoun.F et al, 2004 ; Etiévant.P et al, 2010).**

II .4.1.1. Les macronutriments :

- **Le glucose :**

Au niveau du système nerveux central, le glucose ne sert pas seulement de substrat mais participe également au maintien de l'homéostasie énergétique Des neurones gluco-senseurs sont présents (**Levin et al 2004),** De manière générale ces neurones gluco-senseurs de trouvent au niveau de noyaux ou régions impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire tels l'ARC, le VMH ou la LHA (**Anand et al 1964).**

- **Les lipides :**

Les acides gras sont capables de promouvoir la satiété et participent donc également au contrôle de l'homéostasie énergétique. Ainsi, il a été montré que l'administration de lipides inhibe la prise alimentaire **(Obici et al 2002b).**

Les taux d'acides gras libres ou circulants sont intégrés sein du système nerveuxcentral auniveau de neurones sensibles aux lipides se trouvant notamment dans la LHA (**Oomura et al 1975).**

II .4.1.2. Les hormones et peptides entéro-digestifs :

Le passage des nutriments dans le système digestif déclenche une succession de signaux relayés aux niveaux de l'hypothalamus et du tronc cérébral. Cet axe cerveau-tube digestif comprend à la fois des composants hormonaux et neuronaux qui réagissent entre eux par l'intermédiaire du vague**(Dockray, G. J. 2009 ; Chaudhri, O. 2008 ; Romijn, J. 2008).**

Plusieurs hormones gastriques informent le système nerveux central de l'état nutritionnel immédiat de l'organisme. Le système nerveux central adapte ainsi en conséquence le comportement alimentaire .Parmi les signaux gastro-intestinaux se distinguent :

➢ La cholecystokinine (CCK) :

La cholécystokinine (CCK). Ce peptide est sécrété par certains entérocytes en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale. L'administration de CCK chez l'animal comme chez l'homme diminue la prise alimentaire (Moran**, T. H. & Kinzig, K. P. 2004).**

➢ Le peptide YY (PYY) :

Le PYY est un peptide de 36 acides aminés, de la même famille que le NPY, produit par les cellules Lentéroendocrines et plusparticulièrement dans lapartie distale du tractus gastro intestinal au niveau de l'iléon, du côlon et du rectum (**Adrian et al 1985, Lundberg et Al 1982).**

Le PYY 3-36 Sécrété par le tube digestif proportionnellement au contenu énergétique du repas, il inhibe la prise alimentaire probablement par action au niveau des récepteurs Y2R du noyau arqué. (**Karra, E., et al. 2009).**

➢ Glucagon-like peptide 1(GLP 1) :

Le Glucagon-Like-Peptide (GLP-1) est un peptide anorexigène synthétisé par le tractus intestinal **(Hoyt et al, 1996)** mais également les cellules pancréatiques **(Eissele et al 1992)** et les neurones du NTS au niveau du système nerveux central (**Drucker et Asa 1988).**

En périphérie, le GLP-1 module la digestion et stimule la sécrétion d'insuline **(Nauck et al, 1997)** et induit une diminution de la prise alimentaire associée à une diminution du poids corporel **(Schmidt et al.2003 ; Turton et al, 1996 ;Wynne et al, 2004).**

Le récepteur du GLP1 estexprimé au niveau dusystème nerveux central dans des régions impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire commele noyau paraventriculaire, le ou le noyau ARC **(Kanse et al 1988,)** mais aussi au niveau du tronc cérébral dans le NTS **(Goke et al 1995).**

II .4.2. Les signaux de régulation à long terme :

Ces facteurs sont essentiellement de nature hormonale, leur intensité est liée à l'adiposité, leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire. **(Daddoun.F et al, 2004 ; Etiévant.P et al, 2010).**

II .4.2.1. Facteurs hormonaux impliqués dans la régulation à long terme du bilan énergétique :

II.4.2.1.1. Facteurs diminuant la prise alimentaire :

- **L'insuline :**

L'insuline est connue comme étant le premier signal hormonal impliqué dans le contrôle du poids corporel par l'intermédiaire du SNC. Elle stimule la prise alimentaire. A long terme l'insuline pourrait être un signal de satiété au niveau du SNC. La possibilité d'une action directe de l'insuline sur le cerveau a été décrite dès 1967 par Jean Mayer. Il postulait à cette époque que les glucorécepteurs de l'hypothalamus impliqués dans le contrôle de la prisealimentaire étaient sensibles à l'insuline. Cette hypothèse était ensuite confirmée par Debons (**Debons AF.1970.1969).**

Au sein de l'hypothalamus l'insuline a pour cible les neurones à NPY et à POMC. Chez le rat, Elle inhibe l'augmentation de l'expression de NPY induite par le jeûne (**Schwartz et al 1991**) Etstimule l'expression de la POMC (**Benoit et al 2002).**(**Figure 6).**

- **La leptine :**

Les taux circulants de leptine reflètent la totalité de la masse adipeuse, ce qui explique que le niveau de leptine s'élève avec l'obésité (**Lonnqvist, F., ET AL, 1995**).

La leptine est sensible à l'apport alimentaire, elle diminue lors du jeûne et s'élève après le repas. Cette élévation post-prandiale est tardive, elle commence 4 à 5 heures après la prise alimentaire, elle est proportionnelle à la quantité d'insuline sécrétée (**Romon, M., ET al.1999)**. La leptine inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique par l'intermédiaire de son interaction avec ses récepteurs spécifiques de l'hypothalamus**(Figure06)**. Elle active les voies anorexigène (POMC) et inhibe les voies orexigènes (NPY/AGRP) (**Moran, T. et al. 2006).**

II.4.2.1.2. Facteurs augmentant la prise alimentaire :

- **La gheréline :**

La ghréline est un peptide produit principalement par l'estomac, et dont l'effet est orexigène(NPY/AgRP)et diminue l'action anorexigène de la leptine **(Figure7**). Le contenu de l'estomac en ghréline culmine avant le repas, s'effondre après pour remonter progressivement jusqu'au prochain repas. Elle augmente la prise alimentaire chez le rat et l'homme **(Tschop, M et al. 2001 ; Wren, A et al. 2001)**. Son taux est diminué chez les sujets obèses (**Romon, M, Gomila, S. 2006)**. Elle a au niveau de l'hypothalamus une action antagoniste de la leptine : elle active les neurones à NPY et diminue l'action anorexigène de la leptine (**Cowley, M et al. 2003).**

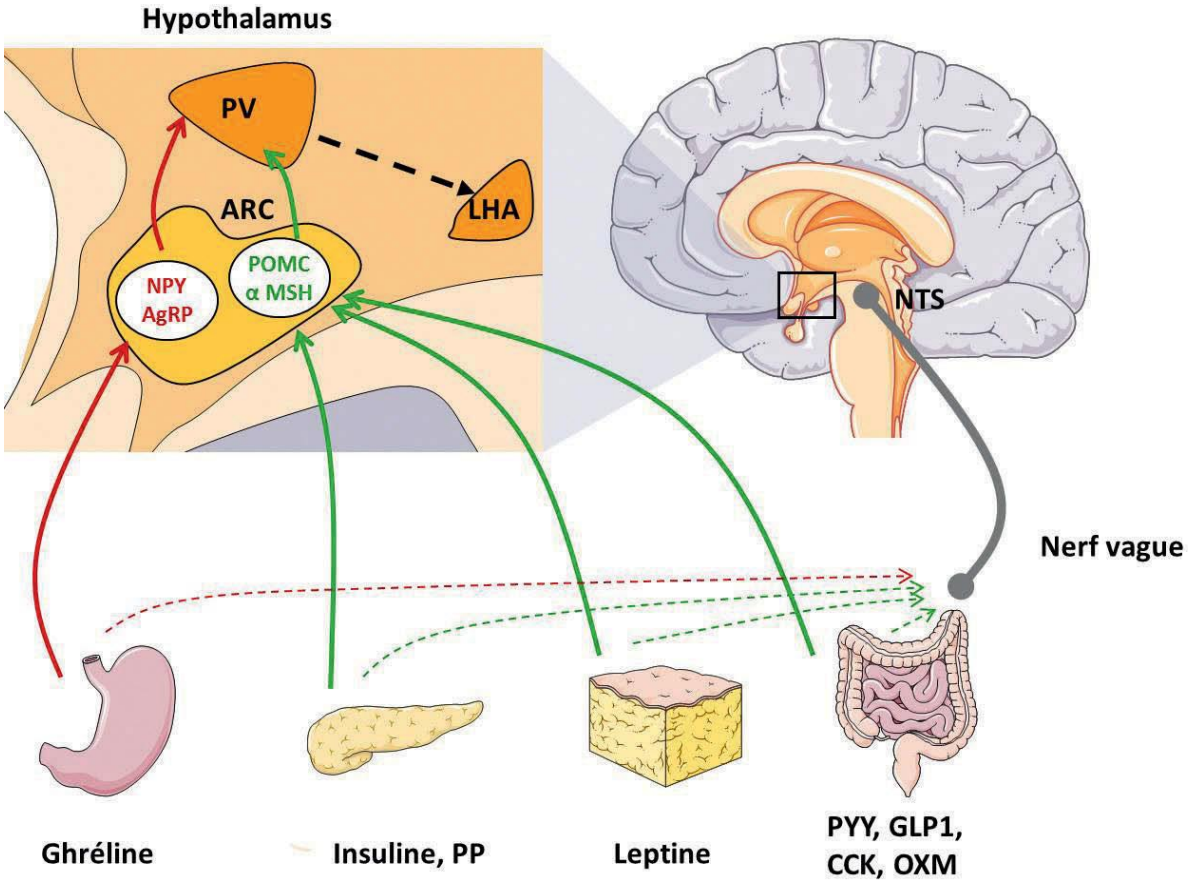


Figure 10 : Régulation physiologique de la prise alimentaire (B. Galusca ,N. Germain.2016).

Chapitre III :
Discussion

Notre investigation sera basée essentiellement sur une évaluation des effets du stress auditif homotypique ou bruit (30min, 95dB, 2,64KHz), répété pendant 28jours, sur les paramètres métaboliques ainsi que sur l'histophysiologie de la surrénale, chez le rat mâle adulte de souche Wistar.

Dans ce manuscrit exceptionnellement cette année **(la pandémie COVID -19)** seront présentés dans un premier temps une analyse bibliographique relative au sujet suivie par une deuxième partie englobe un résumé de notre protocole expérimentale non réalisé discuté selon la littérature et les travaux antérieurs similaires à notre thème.

Notre expérimentation consistera à administrer un stimulus sensoriel stressant (bruit blanc) aux rats et à évaluer son impact sur différents paramètres physiologique, indicateurs de l'homéostasie métabolique (prise de nourriture, poids corporel).ainsi qu'une étude histophysiologie de la glande surrénale fera par la suite.

Pour notre étude nous voudrons utiliser des rats de sexe mâle de souche Wistar (*Rattus norvegicus*) d'un poids initial de 200g à 280g, qui seront hébergés dans des cages individuelles en acier inoxydable (14cm x 20cm x 22cm).

Chaque cage est munie d'une mangeoire et d'un biberon gradué en plastique, placés dans une pièce où règnent une température ambiante (22 ± 5° C) et un cycle nycthéméral dont la périodicité imposée est de 12h de lumière/12h d'obscurité (à partir de 8h du matin). Les animaux subissent avant toute expérimentation une période d'adaptation de 10 jours et bénéficient d'un accès libre à l'eau de boisson et à une nourriture standard, sous forme de bouchons. Le sacrifice des animaux aura réalisé par décapitation rapide le matin entre 8h et 12h. Les surrénales auront prélevés, pesés et fixés au formol pour une étude histologiques ultérieure.

Répartition des animaux :

Les rats seront répartis en deux groupes :

Groupe contrôle : les rats ne subit pas le stress auditif .

Groupe stressé : ce groupe subit un stress auditif de 30 min pendant : 1, 7, 14, 21 et 28 jours, le matin entre 8h et 9h30.

Au cours de cette expérimentation les rats subissent un stress auditif administré au moyen d'un bruit émanant d'un poste cassette placée à 20 cm des cages. Ce bruit a les caractéristiques suivantes : Fréquence: 2,64 KHz Intensité: 95 dB Durée: 30 min par jour pendant : 1j, 7j, 14j, 21j, 28 j.

Le régime alimentaire est fourni sous forme solide et les mangeoires seront remplies et mesurer quotidiennement avec de la nourriture fraîche.

La prise alimentaire a pour but d'assurer l'apport en substrats énergétiques et en composés biochimiques nécessaires à la survie de l'organisme. Elle est régulée par un ensemble complexe de processus pour assurer l'homéostasie énergétique de l'organisme, c'est à dire l'équilibre entre les réserves énergétiques, stockées essentiellement dans les tissus adipeux, et les dépenses liées à l'activité et au métabolisme de base d'un individu.

Claude Bernard (1878) puis Walter Cannon (1932) ont posé les premières pierres de la notion d'homéostasie qui consiste à estimer que chaque être vivant doit être capable de faire face à toute modification de son environnement afin de maintenir son équilibre, dans notre cas l'évènement stressant est un bruit répété.

Selye (1940-1950) a montré qu'en réalité la réponse au stress pouvait se dérouler suivant 3 phases :

- La phase d'alarme au cours de laquelle l'organisme répond d'une manière instantanée généralement favorable à l'adaptation de l'organisme au facteur stressant.

- La phase de résistance au cours de laquelle l'organisme mobilise toutes ses ressources énergétiques et met en veilleuse ses fonctions secondaires telle que la fonction reproductrice. La durée de cette phase de résistance est fonction du stress et des capacités d'adaptation de l'organisme. L'individu parvient généralement à faire face à une agression et à ses conséquences et retrouve un état physiologique normal. En revanche, si les possibilités de l'organisme sont dépassées, il atteint le stade d'épuisement.

- La phase d'épuisement : elle a lieu si le stress perdure. Au cours de ce stade il y a désadaptation, l'organisme ne réussit pas à s'adapter, ses capacités d'ajustement biologique, neurobiologique sont dépassées et il bascule alors dans la pathologie. Il ne peut plus revenir à un état physiologique normal par ses propres ressources. Cet effet a également des répercussions sur l'état mental de l'individu et peut conduire à divers troubles émotionnels et comportementaux.

Qu'en est-il alors de ces paramètres lorsque le même stimulus (homotypique) est répété un certain nombre de jours (28 jours). La littérature et notre bon sens, mais aussi notre expérience personnelle nous informent que si le stress est trop intense ou s'il est trop souvent répété, il peut avoir des effets délétères. Le stress verse alors dans le domaine de la pathologie et il peut entrainer différents troubles : cardiaque, digestif, immunitaire, psychique, et comportemental.

La prise de nourriture et sa liaison avec la dépense énergétique sont sous le contrôle hypothalamique lequel interagit avec le système nerveux autonome et de concert avec un ensemble d'hormones (adrénaline, noradrénaline, CRH, ACTH et glucocorticoïdes). Les glucocorticoïdes ont une influence sur ce comportement de prise de nourriture. La réduction de la prise de nourriture pourrait aussi être expliquée par la sensibilité du système nerveux au stress **(Marti, 1997 ; Rybkin, 1997)**, sensibilité qui se traduit par une augmentation dans les concentrations de certains neurotransmetteurs centraux **(Schwartz, 1990; Dinan, 1996)**.

Il a été démontré que, après un stress, le taux élevé de CRH provoque la diminution de la prise alimentaire. La CRH inhibe la sécrétion du NPY par blocage de l'expression de leur ARNm dans NPV. Ceci démontre aussi que le NPY est un stimulateur potentiel de la prise alimentaire. **(Schwartz et *al.*, 2000)**.

l'injection de NPY dans la même région **(Szentirmai et *al.*, 2006)**. L'administration intra-cérobroventriculaire de CRH produit des comportements typiques de stress induisant la baisse de l'appétit **(de Groote et *al.*, 2005)**. L'anorexie est aussi observée après l'injection de CRH au niveau du NPV et le traitement au préalable des animaux avec les antagonistes du CRH (α-hélice CRH) ou des anticorps anti-CRH, bloque les effets du stress et l'anorexie induite par le 5-HT suggérant que

l'activation du 5-HT entraîne la sécrétion de CRH qui à son tour inhibe la prise alimentaire. Ceci est confirmé par d'autres études qui démontrent que la stimulation directe des récepteurs 5-HT diminue la prise alimentaire. **(Meguid, 2000).**

la réduction de la prise alimentaire entraîne une perte de poids chez le rat par une chute des réserves hépatiques de glycogène et du dépôt de tissu adipeux. Des études ont révélé qu'une simple exposition à l'immobilisation, qui constitue pour les rats un stress sévère, provoque à long terme un déséquilibre de l'axe HPA du à l'activation des récepteurs de CRH et cette dernière peut se prolonger sur des jours, et même des semaines **(Belda et *al.*, 2004)**.

Les travaux de **HU et *al.*, 2000; Rai et *al.*, 2003; Monsefi et *al.*, 2006; Ulrich-lai et *al.*, 2006; Marin et *al.*, 2007)** disent que l'augmentation du poids des surrénales serait lié à l'hyperactivité de l'axe HPA, après l'exposition au stress qui fait augmenter la libération du CRH et donc de l'ACTH.

De plus il a été suggéré que l'augmentation de la taille et/ou la fonction des surrénales sont la conséquence de l'action des ACTH sur cette glande donc cette hormone est la régulatrice principale de la croissance et de l'activité sécrétrice du cortex surrénalien, L'hyperactivité de cette glande dépend de l'hyperplasie ou l'hypertrophie des organites **(Monsefi et *al.*, 2006).** Le stress chronique induit une augmentation remarquable du poids des surrénale**.(Grinevich et *al.*, 2001, Rettori et *al.*, 2003).** Les travaux de **(Ginda et *al.*, 1992)** ont observé que l'injection de l'ACTH à des hamsters provoque une l'augmentation notable du poids des surrénales.

.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Vu les résultats rudimentaires obtenus jusqu'à présent à ce stress auditif, des études plus approfondies et des travaux complémentaires seront nécessaires pour évaluer les mécanismes biochimiques et électrophysiologiques sous-tendant ces modifications.

Pour conclure, Le stress est une problématique actuelle importante aussi bien chez l'homme que chez l'animal et mettre en place des stratégies de lutte permettant de limiter ces effets parfois néfastes est crucial. En outre, l'exposition à un stress entraîne une modification du comportement alimentaire, physiologique et histophysiologique, lesquels traduisent l'installation d'un état d'hypersensibilité au cours duquel l'animal serait probablement à un stade ultime de sa résistance et qui le rend par conséquent davantage exposé à diverses pathologies.

La régulation du comportement alimentaire est liée à des informations nerveuses sensorielles et humorales élaborées avant et pendant la prise alimentaire, puis pendant la digestion et le métabolisme des nutriments. Ces signaux régulent la quantité d'aliments ingérés en participant à l'élaboration des sensations de faim, de rassasiement et en déterminant la durée de la période de satiété, correspondant à l'intervalle entre deux prises alimentaires

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

A

- **AderJ, François C, Anthuan DX, Marthine , Nathalie K, Tacques M, François M, Christian P, Sabine R (2006)-**Physiologie.Eds Masson, 2e Eds, P : 323-329

- **Adrian TE, Ferri GL, Bacarese Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR (1985)**. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. pp 1070 1077

- **Aitkin L. et Martin R. (1990)** - Neurons in the inferior colliculus of cats sensitive tosound-source elevation. Hear Res., 50(1-2):97-105.

- **Akil et Morano,(1995),** HA Akil , MI Morano Stress FE Bloom , DJ Kupfer (éd.) , Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress , Raven Press , New York (1995)

- **Anand BK, Chhina GS, Sharma KN, Dua S, Singh B (1964).** Activity of single neurons in the hypothalamuic feeding centers : effect of glucose . *Am. J. Physiol.* pp 1146 1154.

- **Angelopoulos N, Goula A**, Tolis G Current knowledge in the neurophysiologic modulation of obesity Metabolism Clinical and Experimental**, 2005**, 54: 1202 •]1217.

- **Arthur C. Guyton, M.D,John E-Hall, Ph. D (2003).** Précis de physiologie médicale. Eds Piccin, 2e Eds, P : 929

- **Aubert G, M. Burnier A, Dulloo C, Perregaux L, Mazzolai F, Pralong, Zanchi A, 2010.** Neuroendocrine Characterization and Anorexigenic Effects of Telmisartan in Diet-and Glitazone-induced Weight Gain. Metabolism ; 59 (1) : 25–32

- **Avisse, C., Marcus, C., Patey, M., Ladam-Marcus, V., Delattre, J.F., and Flament, J.B**. (2000). Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. Surg. Clin. North Am. *80*, 403–415

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

B

- **Bear and al (2001**) ,in Mark F.B ,Barry W,C et Michael A.P.(2002) ,Neurosciences ,A la découvert de cerveau .Traduction et adaptation française d'Andrés Vieoullon ;édition pradel ,page 753

- **Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ *et al* (2002).** The catabolic action of Insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J Neurosci*. pp 9048 9052

- **Bensaba,T Selye H (1980),** stressors,stress,and neuroendocrine integration of the adaptative response :the 1997 Hans Selye memorial lecture ,Annals of the New York Academy of sciences ,851 :311-335

- **Benyaich A,Benyaich .k**, **2017** , Les peptides orexigènes et anorexigènes impliqués dans la régulation centrale et périphérique du comportement alimentaire. Pratiques en Nutrition : santé et alimentation, Elsevier-Masson,. hal-01646930v1

- **Belda X., Marquez C. et Armario A., (2004)** - Long-term effects of a single exposure to stress in adult rats on behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal responsiveness: comparison of two outbred rat strains. Behav.BrainRes., 154(2):399-408.

- **Blomqvist AG and Herzog H.** Y-receptor subtypes--how many more? *trends neurosci* 20:294-8, 1997

C

- **Cannon WB (1932)** The Wisdom of the Body. New York: W. W. Norton**.**

- **Carrel G, Giusti V. (2009**) [Food intake: not only a question of will!]. Rev Med Suisse. 5: 769–772.

- **Chaffanjon, P. (2011).** Anatomie chirurgicale des glandes surrénales. In Chirurgie Des Glandes Surrénales, (Arnette), pp. 7–17.

- **Chaudhri, O. B., Field, B. C., & Bloom, S. R. 2008**. Gastrointestinal satiety signals. Int.J.Obes.(Lond), 32 Suppl 7: S28-S31.

- **Chauveau, F., C. Pierard, et al. (2009).** "The hippocampus and prefrontal cortex are differentially involved in serial memory retrieval in non-stress and stress conditions." Neurobiology learning and memory 91(4): 447-450

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

- **Krashes, M. J., Lowell, B. B. and Garfield, A. S. (2016).** Melanocortin-4 receptor regulate denergy homeostasis. Nat. Neurosci. ; 19 : 206-219

- **Chrousos GP & Gold PW (1992)**The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical andbehavioral homeostasis.*Jama***267**, 1244-1252

- **Chrousos GP** (1998) Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y AcadSci***851**, 311-335.

- **Chrousos GP.(1998)** .Ultradian ,Circadian ,and stress –Related Hypothalamus – pituitary-Adrenal Axis Activity-A-Dynamic Digital –to –Analog Modulation Endocrinology ,139(2)437-440

- **Cowley, M. A., Smith, R. G., Diano, S., Tschop, M., Pronchuk, N., Grove, K. L., Strasburger, C. J., Bidlingmaier, M., Esterman, M., Heiman, M. L., Garcia-Segura, L. M., Nillni, E. A., Mendez, P., Low, M. J., Sotonyi, P., Friedman, J. M., Liu, H., Pinto, S., Colmers, W. F., Cone, R. D., & Horvath, T. L. 2003**. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron, 37(4): 649-661

D

- **Daddoun.F,. Monique R (2004). Régulation** physiologique du comportement alimentaire. Cahiers de Nutrition et de Diététique ; 39, 6 : 422-42

- **Debons AF, Krimsky I, From A**. A direct action of insulin on the hypothalamic satiety center. *Am J Physiol* 219 :938-43, 1970.

- **Debons AF, Krimsky I, From A and Cloutier RJ.** Rapid effects of insulin on the hypothalamic satiety center. *Am J Physiol* 217 :1114-8, 1969.

- **Diane A**. Stress, axe corticotrope et caractéristiques nutritionnelles et métaboliques.Thèse soutenue en décembre 2006 à l'AgroParisTech

- **Dinan, T.G., (1996**) - Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. lifrSci. 58, 1683-1694.

- **Dockray GJ.** Cholecystokinin and gut-brail signaling. Regul Pept 2009 ;155 :6-10

- **Dockray, G. J. 2009**. The versatility of the vagus. ***Physiol Behav.***, 97(5) : 531-536.

- **Drucker DJ, Asa S (1988**). Glucagon gene expression in vertebrate brain. *J Biol Chem*. pp 13475 13478.

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

E

- **Eissele R, Goke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R *et al* (1992).** Glucagon like peptide 1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest*. pp 283 291.

- **Etievant.P, FB, J. Dallongeville, F. Etilé, E. Guichard, M. Padilla, M.** Romon-Rousseaux. Les comportements alimentaires. Quels en sont les déterminants ? Quelles actions, pour quels effets. INRA, 2010.

F

- **Fulla Y, Guignat L, Dugue MA, Assie G, Bertagna X (2009) -**Exploration biologique de la fonction corticotrope. Revue Francophone des laboratoire, P : 35-48

G

- **Ganong, Barret, Barman, Boitano et Brook (2005) -**Physiologie médicale. Eds De Boeck, P : 338-347

- **Gartner P., Hiatt J(2010).** Atlas d'histologie en couleur Département d'anatomie Universite de maryland 92 p 158-160. Boeck University, 2ème édition 2010

- **Goke R, Larsen PJ, Mikkelsen JD, Sheikh SP (1995).** Distribution of GLP 1 binding sites in the rat brain: Evidence that exendin 4 is a ligand of brain GLP 1 binding sites. *Eur J Neurosci*. pp 2294 2300

- **Goumain M, Voisin T, Lorinet AM ,Laburthe M**. Identification and distribution of mRNA encoding the Y1, Y2, Y4, and Y5 receptors for peptides of the PP-fold family in the rat intestine and colon. Biochem Biophys Res Commun 247 :52-6, 1998.

- **Groote L, Penalva RG, Flachskamm C, Reul JM and Linthorst AC**. Differential monoaminergic, neuroendocrine and behavioural responses after central administration of corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 agonists. *J Neurochem* 94:45-56, 2005

- **Guenard H,.(2009)-**Physiologie humaine. Eds Pradel, P 540-546

- **Guillaume C, Vittorio G**. Prise alimentaire : pas uniquement une question de volonté ! Rev Med Suisse 2009 ;5 :769-772

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

H

- **Habib KE, Gold PW &Chrousos GP (2001)** Neuroendocrinology of stress.EndocrinolMetabClin North Am. 30, 695-728; vii-viii.)

- **Hans Selye, M.D(1956)**. New York, McGraw-Hill Book Company, Inc. 1956. The Stress of Life.

- **Harrold J A, Dovey T M, Blundell J E, and Halford J C, 2012**. CNS Regulation of Appetite. Neuropharmacology ; 63: 3–17

- **Hazard J et Perlemuter L (1990) -**Endocrinologie. Edition Masson, 3e eds; P287-288

- **Hennen George S (2001) -**Endocrinologie. Eds De Boeck, 1e eds, P :278-385

- **Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al (2003).** Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. FrontNeuroendocrinol. 24: 151–180.)

- **Hoyt EC, Lund PK, Winesett DE, Fuller CR, Ghatei MA, Bloom SR *et al* (1996).** Effects of fasting, refeeding, and intraluminal triglyceride on proglucagon expression in jejunum and ileum. *Diabetes*. pp 434 439.

- **Hoon Son G., Chung S. et Kim K. 2011.** The adrenal peripheral clock: Glucocorticoid and the circadian timing system. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32 451–465.

J

- **Jacobson L (2005)** Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. Endocrinol Metab Clin North Am 34, 271-292, vii.

- **Jacobson L & Sapolsky R (1991)** The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamicpituitary- adrenocortical axis. *Endocr Rev* **12**, 118-134.

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

K

- **Kalra SP.** Appetite and body weight regulation: is it all in the brain? *Neuron* 19 :227-30, 1997.

- **Kanse SM, Kreymann B, Ghatei MA, Bloom SR (1988).** Identification and characterization of glucagon like peptide 1736 amide binding sites in the rat brain and lung. *FEBS Lett*. pp 209 212.

- **Karra, E., Chandarana, K., & Batterham, R. L. 2009**. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*, 587(Pt 1) : 19-25.

- **KIM JJ, YOON KS**. Stress: metaplastic effects in the hippocampus. Trends Neurosci1998; 21 (12): 505-9.

- **Kleinridders, A., nner K, ning B, 2009.** CNS-targets in control of energy and glucose homeostasis. Curr. Opin. Pharmacol ; 9 : 794-804

L

- **Lampron A. (2009).** Élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans Expression aberrante du récepteur au peptide insulinotropique glucose-dépendant (GIP) dans les tumeurs du cortex de la glande surrénale. *Thèse Doctorat*. Science Biomédicales. P 6-7.

- **Leibowitz S F, Hammer N J, Chang K, 1981.** Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat.Physiol. Behav. ; 27 : 1031-1040

- **Levin..BE,.Routh..VH,.Kang..L,.Sanders..NM,.Dunn.Meynell.AA.(2004)** Neuronal glucosensing: what do We know after 50 years? Diabetes pp 2521 2528

- **Lonnqvist, F., Arner, P., Nordfors, L., & Schalling, M. 1995.** Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat.Med.*, 1(9) : 950-953.

- **Lundberg JM, Tatemoto K, Terenius L, Hellström PM, Mutt V, Hokfelt T et al (1982)** Localization of Peptide YY (PYY) in gastrointestinal endocrine cells and effects on intestinal blood flow and Motility Proc Natl Acad Sci U S A pp 4471 4475

- **Lupien S I ,McEwen,BS,Gunnar ,M R and Heim, C**.2009.Effects of stress throughout the lifespan on tne brain ,behaviour and cognition Nat Rev Neurosci 10 (6) :434-45

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

- **Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009.** Le Contrôle Central De La Balance Énergétique.pdf." *Cahiers De Nutrition Et De Diététique ;* 44 (1) : 17–25

M

- **Maheu FS, Lupien SJ.** La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable ? Médecine/Sciences 2003; 19 (1), 118-24

- **Marin, M. T., Cruz, F. C., Planeta, C. S.** Chronic restraint or variable stresses differently affect the behavior, corticosterone secretion and body weight in rats. Physiology & behavior. 2007,90 :29-35.

- **McEwen, B. S. (2000**). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research, 886*(1–2), -189.

- **Meguid M M., S. O. Fetissov, M. Varma, T. Sato, L. Zhang, A. Laviano, and F. Rossi-Fanelli. 2000**. "Hypothalamic Dopamine and Serotonin in the Regulation of Food Intake." *Nutrition* 16 (10): 843–857

- **Meyers J, Martin G, David P, Olson D. 2012**, Central nervous system control of peripheral controls of meal size. Physiol Behav., 89(4): 511-516.

- **Moberg GP** (1985) Biological response to stress: key to assessment of animal wellbeingin: Animal stress. 1st ed. American Physiological Society, Bethesda, Maryland.

- **Moran, T. H. & Kinzig, K. P. 2004**. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol, 286(2): G183-G188.

- **Mouzaoui Fatma Zohra (2012),** Effet du stress auditif sur l'équilibre hydrominéral et sur l'histophysiologie de la glande surrénale chez le rat male Wistar, Rattus Norvegicus

N

- **Nauck, M.A., Niedereichholz, U., Ettler, R., Holst, J.J., Orskov, C., Ritzel, R., and Schmiegel, W.H.(1997).** Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* .273, E981-988).

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

O

- **Obici S, Feng Z, Morgan K, Stein D, Karkanias G, Rossetti L (2002b).** Central administration of oleic Acid inhibits glucose production and food intake. *Diabetes*. Pp 271 275

- Oomura Y, Nakamura T, Sugimori M, Yamada Y (1975). Effect of free fatty acid on the rat lateral Hypothalamic neurons. *Physiol Behav* 14 : 483 486

P

- **Pacak K &Palkovits M (2001)** Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stressrelated disorders. Endocr Rev 22, 502-548**.**

- **Pénicaud L, Meillon S, Brondel L, 2012.** Leptin and the Central Control of Feeding Behavior. Biochimie ; 94 (1) : 2069–2074

R

- **Rai, D., Bhatia, G., Sen,T. et Palit, G., (2003)** - Comparative study of perturbations of peripheral markers in di!erent stressors in rats. CanadianJournal of Physiology and Pharmacology, 81,1139-1146

- **Romijn, J. A., Corssmit, E. P., Havekes, L. M., & Pijl, H. 2008.** Gut-brain axis. Curr.Opin.Clin Nutr Metab Care, 11(4): 518-521.

- **Romon, M., Gomila, S., Hincker, P., Soudan, B., & Dallongeville, J. 2006**. Influence of weight loss on plasma ghrelin responses to high-fat and high-carbohydrate test meals in obese women. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 91(3): 1034-1041.

- **Romon, M., Lebel, P., Velly, C., Marecaux, N., Fruchart, J. C., & Dallongeville, J. 1999**. Leptin response to carbohydrate or fat meal and association with subsequent satiety and energy intake. *Am.J.Physiol*, 277(5 Pt 1): E855-E861.

- **Routier A.1991), Routier A.** Le stress, Rappel du concept. Archives de Maladies Professionnelles 52 :254, 1991

- **Ross, I.L., and Louw, G.J. (2015).** Embryological and molecular development of the adrenal glands. Clin. Anat. N. Y. N *28*, 235–242

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

- **Rybkin, II, Zhou Y, Volaufova J, Smagin GN, Ryan DH and Harris RB**. Effect of restraint stress on food intake and body weight is determined by time of day. *Am J Physiol* 273 : R1612-22, 1997

S

- **Saneyasu T K, Honda H, Kamisoyama Y, Nakayama K, Ikegami, Hasegawa S, 2011**. Alpha-melanocyte Stimulating Hormone Plays an Important Role in the Regulation of Food Intake by the Central Melanocortin System in Chicks. *Peptides ;* 32 (5): 996–1000.

- **Schmidt, P.T., Naslund, E., Gryback, P., Jacobsson, H., Hartmann, B., Holst, J.J., and Hellstrom, P.M.(2003)**. Peripheral administration of GLP-2 to humans has no effect on gastric emptying or satiety.*Regul Pept*. 116, 21-25.

- **Schwartz GJ, Netterville LA, McHugh PR, Moran TH (1991)**. Gastric loads potentiate inhibition of Food intake produced by a cholecystokinin analogue. *Am. J. Physiol*. pp R1141 1146.

- **Schwartz MW., Woods SC., Porte D, Jr., Seeley RJ et Baskin DG., (2000)** - Central nervous system control of food intake. Nature 404 :661-71.

- **Selye H. (1936)**. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation.JClinEndocrinolMetab 6: 117- 230.

- **Selye H. (1950)** the physiology and pathology of exposure to stress: a treatise on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation. Acta.IncMedical, 1950

- **Shimizu, N., Oomura, Y., Plata-Salamán, C. R. and Morimoto, M. (1987)**.Hyperphagia and obesity in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of theventromedial hypothalamic nucleus. Brain Res. 416, 153-156

- **Stasiuniene N ., Praskevicius A. 2005** [Peptides regulating food intake and body weight]. *Medicina (Kaunas)* 41 :989-1001

- **Szentirmai E et Krueger JM., (2006)** - Central Administration of Neuropeptide Y Induces Wakefulness in Rats. Am J PhysiolRegulIntegrCompPhysiol

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

T

- **Tami-Hind ALWIDADI. (2010)** Le myélolipome surrénalien (à propos d'un cas) Thèse N°18/01. Université Hassan II Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca

- **Tasker JG, Di S & Malcher-Lopes R (2006)** Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membraneassociated receptors. *Endocrinology* **147**, 5549-5556.

- **Tschop, M., Wawarta, R., Riepl, R. L., Friedrich, S., Bidlingmaier, M., Landgraf, R., & Folwaczny, C. 2001**. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. J Endocrinol Invest, 24(6): RC19-RC21

- **Tsigos C &Chrousos GP (2002)** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res 53, 865-871

- **Turton, M.D., O'Shea, D., Gunn, I., Beak, S.A., Edwards, C.M., Meeran, K., Choi, S.J., Taylor, G.M., Heath, M.M., Lambert, P.D., et al. (1996).** A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* .379, 69-72.)

W

- **Wang J, Wang LJ, Zhong Y, Gu P, Shao JQ, Jiang SS, Gong JB**. CETP gene polymorphismes and risk of coronary atherosclerosis in a chinese population. Lipids Health Dis. 2013 Nov 27 ;12 :176

- **Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. (2001)** The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol. Behav.* 74 : 683–701

REFERENCES BIBILIOGRAPHIQUES

- **Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., Dhillo, W. S., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. 2001**. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 86(12): 5992

Z

- **Zoelho.**Vers un mode de vie conscient. Mise à jour 23 mars **(2018)** Site internet : http://www.Zoelho.com/ZoelhoFR/publish/index.htm