République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université YAHIA FARES De Médéa
Faculté des sciences biologiques

Département des sciences de la nature et la vie

MEMOIRE
Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER

En sciences biologiques
Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire.

Présenté par :
-M^elle MESSAOUI Ouarda *-M^elle MAYOUF Khadidja*

THEME

Répercussion d'un stress auditif chronique homotypique sur la structure du foie chez les hamsters (Mesocricetus auratus)

Obtenu publiquement le 09 septembre 2018 devant un jury composé de :

- Mr NASERI R	***Président maitre***	***assistant de classe A.***
- Mme MOUZAOUI FZ	***Promotrice maitre***	***assistant de classe A.***
-- Mr BENAFERI N	***Examinateur maitre***	***assistante de classe A.***

2017/2018

Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir aidé et donné la force pour achever ce travail.

Nous tenons à remercier sincèrement notre promotrice

Madame MOUZAOUI FZ

D'avoir nous encadrer durant ce travail, ses conseilles et orientations ainsi que pour l'encouragement qu'elle nous a donnée tout au long de réalisation de ce travail.

On tient à remercier les membres de jury :

Mr. NASERI Reiad *qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

Mr BENAFERI N *qui a accepté de juger ce travail.*

Dédicace

Merci ALLAH de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

Je dédie ce modeste travail :

A mon père, qui m'a toujours soutenu et appris à donner le meilleur de moi même aujourd'hui je te dédie ce modeste travail en témoignage de mon amour et de mon immense gratitude, je te remercier papa pour tous tes efforts et sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être.
A ma mère, qui est un exemple de mon courage et de patience, c'est grâce à toi que j'ai pu mener ce travail à terme et grâce à toi que j'ai pu faire ce petit bout de chemin, tu es ma force et notre pilier. Que dieu te garde pour nous.

Tous mes frères et leurs enfants et surtout mes chers frères Moustafa et Achour pour leurs aides et soutien et pour l'encouragement.

A ma belle sœur Rachida et son mari TALLEB Amrou

A ma sœur Sara et son mari Karim JAOUABI et son petit enfants fares anfal et israa pour son aide et soutien.

Et aussi ma sœur Brayka et son mari OUAZAA Dahman et son enfants billal, Souad,katya,Rami,Salsabil et Ouahid.Et aussi mes sœur lyakot .

A ma belle famille, ce travail est le fruit de vos soutiens, encouragements, conseils et de votre aide précieuse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de toute mon affection.
A ***khadidja****, pour sa gentillesse et tout simplement pour le travail qu'on a accompli ensemble.*
Mes chères amies: sans oublie aucun.

OUarda

Dédicace

Je dédie ce travail qui grâce à l'aide de dieu premièrement

A mes parents, pour leur soutien sans faille, et plus particulièrement pour la patience, les conseils et l'écoute de l'autre, la gentillesse, l'énergie et la générosité de l'autre, je leurs souhaite longue vie et bonne santé leurs satisfaction me conduit à ma réussite dans ma vie estudiantine.

A mes 2 chères frères : ***Farouk*** *et* ***Ridha*** *.*

A mes chères sœurs : ***Karima*** *et* ***Noura****.*

A mes chères amis sans oublie aucun et plus particulièrement :

A ***Ouarda,*** *pour sa gentillesse et tout simplement pour le travail qu'on a accompli ensemble.*

A toutes mes collègues les étudiants de la 2éme année master biologie et pathologie cellulaire.

A tous qui m'aide pour accomplir ce travail.

Khadidja

Résumé

Le bruit considéré comme une situation non physiologique capable de perturber homéostasie de l'être vivant. C'est un ensemble des sons dû à des vibrations qui se propagent dans l'air, et peut entraîner différents effets sanitaires tels que des effets biologiques auditifs, des effets subjectifs et des effets biologiques extra auditifs, qui se manifestent au niveau physiologique (hormonal, pression artérielle, fréquence cardiaque, etc..)

Dans notre travail, nous sommes intéressés aux effets d'un stress auditif chronique de **30 minutes**, d'intensité de **: 95dB,** et une fréquence de **: 2,64KHz)**, chez les hamsters *(Mesocricetus auratus)*, sur structure du tissu hépatique, les paramètres plasmatique.

Nos résultats ont montré une diminution non significative du poids corporel chez les hamsters stressé par rapport aux hamsters contrôlé suit d'un stress chronique homotypique de 30 mn/ 28j. Nous avons également remarqué qu'il n'y à aucune différence significative des paramètres plasmatiques concernant la Glycémie, triglycéride et cholestérol total, qui a été enregistrée entre les deux groupes des animaux.

L'analyse comparée du tissu hépatique, des deux groupes, montre que, le stress n'induit pas des modifications spectaculaires ; le tissu hépatique est en constitué des structures habituelles du parenchyme hépatique.les hépatocytes apparaissent de grande cellule polyédrique au noyau arrondi, ils sont disposés de façon radiaire ou en colonne (travées de Remak). Les hépatocytes possèdent un noyau sphérique central, ils sont parfois binucléés et aussi la présence des grandes cellules polyédriques au noyau arrondi dont la chromatine est dispersée en périphérie et le nucléole en proéminent, et quelques fibroblastes à noyaux allongés. Tout ceci est en faveur d'une habituation au stress homotypique. Cela suppose que des centres supérieurs reconnaissent le stimulus et s'habituent à ce dernier

Mots clés : stress homotypique, les hamsters, le foie, paramètres plasmatiques.

Abstract

The noise considered as a non-physiological situation capable of disturbing homeostasis of the living being. It is a set of sounds due to vibrations that propagate in the air, and can lead to various health effects such as auditory biological effects, subjective effects and extra-auditory biological effects, which are manifested at the physiological level (hormonal , blood pressure, heart rate, etc.)

In our work, we are interested in the effects of a 30-minute chronic auditory stress intensity of: 95dB, and a frequency of: 2.64KHz), in hamsters (Mesocricetus auratus), on liver tissue structure, plasma parameters. Our results showed a nonsignificant decrease in body weight in stressed hamsters compared to controlled hamsters following 30-minute / 28-day homotypic chronic stress. We also noted that there was no significant difference in plasma parameters for blood glucose, triglyceride and total cholesterol, which was recorded between the two groups of animals.

Comparative analysis of liver tissue in both groups shows that stress does not induce dramatic changes; hepatic tissue consists of the usual structures of the hepatic parenchyma. The hepatocytes appear from a large polyhedral cell with a rounded nucleus, and are arranged radially or in columns (Remak spans). The hepatocytes have a central spherical nucleus, they are sometimes binucleate and also the presence of large polyhedral cells with a rounded nucleus whose chromatin is dispersed at the periphery and the nucleolus prominently, and some fibroblasts with elongated nuclei. All this favors habituation to homotypic stress. This supposes that higher centers recognize the stimulus and become accustomed to it.

Key words: homotypic stress, hamsters, liver, plasma parameters.

الملخص

الضوضاء تعتبر حالة غير فيزيولوجية قادرة على إزعاج التوازن في الكائن الحي. هي مجموعة من الأصوات بسبب الاهتزازات التي تنتشر في الهواء ، ويمكن أن تؤدي إلى تأثيرات صحية مختلفة مثل الآثار البيولوجية السمعية ، والمؤثرات الذاتية والآثار البيولوجية خارج السمعية ، والتي تتجلى على المستوى الفيزيولوجي (الهرمونية وضغط الدم ومعدل ضربات القلب ، وما إلى ذلك)

في عملنا ، نحن مهتمون بتأثير شدة الإجهاد السمعي المزمن لمدة 30 دقيقة: 95 ديسيبل ، وتكرار: 2.64 كيلو هرتز) ، في الهامستر (Mesocricetus auratus) ، على بنية أنسجة الكبد ، معلمات البلازما. أظهرت نتائجنا انخفاض غير ملحوظ في وزن جسم الهامسترالمتأثربالإجهاد مقارنة مع الهامستر الشاهد بعد 30 دقيقة / 28 يوما من الإجهاد المزمن homotypic. لاحظنا أيضا أنه لم يكن هناك فرق كبير في معايير البلازما لجلوكوز الدم ، الدهون الثلاثية والكولسترول الكلي ، والتي تم تسجيلها بين مجموعتي الحيوانات.

يبين التحليل المقارن لأنسجة الكبد في كلتا المجموعتين أن الإجهاد لا يؤدي إلى تغييرات دراماتيكية. يتكون النسيج الكبدي من الهياكل المعتادة للحمة الكبدية ، وتظهر الخلايا الكبدية من خلية كبيرة متعددة الوجوه مع نواة مستديرة ، وترتب بشكل شعاعي أو في أعمدة (صفَ ريماك). تحتوي الخلايا الكبدية على نواة مركزية كروية ، وهي في بعض الأحيان ثنائية النواة ، وكذلك وجود خلايا متعددة الوجوه كبيرة مع نواة مستديرة ، يتم تشبع الكروماتين عند المحيط والنواة بشكل بارز ، وبعض الخلايا الليفية ذات النوى المطولة. كل هذا يؤيد التعود على الإجهاد homotypic. هذا يعني أن المراكز العليا تتعرف على الحافز وتعتاد على ذلك.

الكلمات المفتاحية: الإجهاد homotypic ، الهامستر ، الكبد ، معلمات البلازما

Sommaire

Introduction……01

Rappel bibliographique……..02

I -Stréss…….....02

I-1-Définition……....02

I-2- Les types de stress…….....02

I-3-stress aigu et chronique……...02

I- 4-les tresseurs……....03

I- 5-le syndrome général d'adaptation(SGA)……...03

I-6- Activation de l'axe corticostérone lors de stress……. …….04

I-7- Les effets de stress chronique et homotypique……..05

II-foie…….....06

II-1-Définition……..06

II-2-Anatomie……..06

II-3-Division lobaire……07

II- 4-vascularisation…… 08

II-5-Histologie…….....09

a- Le lobule hépatique…….....09

b- Les types cellulaires……11

b-1-Les cellules parenchymateuses ou hépatocytes……11

b-2- Les cellules endothéliales……11

b-3-Les cellules de Kupffer……11

b-4- Les cellules étoilées (ou de Ito)…….....11

b-5- Les cellules «natural killer» (ou pit cells)……...12

b-6- Les cellules épithéliales biliaires (cholangiocytes)……12

b-7-Les progéniteurs hépatiques (cellules ovales)…….....12

b-8- Les fibroblastes……12

II-6-Les fonction de foie……..13

a-Fonction de métabolisme……..13

a-1- Métabolisme glucidique……...13

a-2- Métabolisme protéique…….....14

a-3-Métabolismes lipidiques……14

a-3-1-Lipogenèses…….....15

a-3-2-Lipolyse……..15
a-3-3Cétogenèse……...15
b-Fonction hématopoïétique……15
c-fonctions vasculaires……15
d-fonction de Stockage……15
e-des fonctions de détoxifications…….....15
f-des fonctions d'excrétions……16
II-7-L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)……...17
II-8-le rétrocontrôle négatif…….18
III-1-stress et le foie……19
III-2- stress et métabolisme …….....19
Matériels et méthodes……...20
I-Modèle biologique……20
II- Matériel de laboratoire……..20
III-Protocole expérimentale……21
III-1-Prélèvement des échantillons…….22
III-2-Dosage des paramètres plasmatiques…….22
III-2-1- Le glucose sanguin ……22
III-2-2- Les lipides……..22
III-3-Technique histologiques…….23
III-3-1- Fixation, inclusion en paraffine et coupe ……..23
III-3-2-Coloration et montage……24
IV- Etude morphométrie……24
V-Etude statistique…….25
Résultat et discutions……...26
Résultats……26
I-Evolution de poids corporelle…….26
II-Paramètre biochimique……..27
II-1- les lipides ……..28
II-1-a-Triglycérides……...29
II-1-b-cholestérol total……...30
II-2-Glycémie ……...31
III-Etude morphométrie…….32
IV-Analyse histologiques du tissu hépatique…….33
IV-1-Analyse morpho-structurale chez le groupe contrôle……...33

IV-2-Analyse morpho-structurale chez les hamsters stressé……..33

Discussion……..36

Conclusion……41

Référence

Les annexes

Liste des abréviations

ABC: l'ATP-binding cassette

ACTH : Adreno-Cortico-Trophin Hormone

4-AF :4-amino-phenasone

AVP : Arginine Vasopressine

CHE :cholestérol ester hydrolase

H2O2 :peroxyde d'hydrogène

CHOD :cholestérol oxydase

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

CRF : Corticotrope Releasing Hormone

CYP450 : cytochromes P450.

DAP :dihydroxyacétone phosphate

GR: Récepteurs aux glucocorticoïdes

GST : les glutathion transférases

HGF :Hépatocyte Growth Factor

HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

HPA: *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* = Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

IPC : Lipase épatique

LIPC lipase hépatique

LPH : lymphome primitif hépatique

MR: Récepteurs aux minéralocorticoïdes

MRP: multidrugresistance related proteins

NAT : les N-acéyl transférases

NTCP: Na+-taurocholate cotransporting polypeptide.

OATP: organic anion-transporting polypeptide.

POD : peroxydase

PTSD : syndrome de stress post-traumatique .

PVN : Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus

SGA :syndrome général d'adaptation

SULT :sulfo transférases

TGFβ :Transforming Growth Factor β

UGT : UDP-glucuronosyl transférases

Liste des figures

Figure01 : Activation de l'axe corticostérone au cours du stress. (Herman JP, 2005) .

Figure 02 : Structure globale du foie

Figure 02: le système vasculaire et les conduits intra hépatiques

Figure04:Composants structuraux du foie sur une coupe histologique (Netter 2004).

Figure05 : Observation d'un espace porte (coloration HE, grossissement x150),(A) branche terminale de l'artère hépatique, (B) canalicule biliaire, (H) hépatocytes,(L) canal lymphatique,(S)capillaire sinusoïde(VP)veine porte. (GRIBI ;N.2012).

Figure 06: Schéma d'un lobule hépatique. **CV**: veine centrale; **K**: cellules de Kupffer ; **FSC**: cellules de Ito; **BC**: canalicule biliaire; En: cellule endothéliale; **S**: sinusoïde avec fenestrations; **DS**: espace de Disse; **HAb**: branche de l'artère hépatique**; PVb**: branche de la veine porte; **CDJ**: canal de Hering**; BDI**: canal biliaire; **LmP** :travée circonscrivant le lobule; **LP**: travée hépatocytaire.

Figure07:Les structures de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien

Figure08 : Schéma de la réponse au stress par le **SNS :** système nerveux sympathique ; et l'axe **HPA :** hypothalamo-hypophyso-surrénalien,et l'action des hormones sur le foie (Glycémie)

Figure09 : *Mesocricetus auratus*

FigureA, B: Images prisent par un microscope photonique montrant les différences structurel du parenchyme hépatique entre les hamsters contrôles et les hamsters stressés. **Coloration : Trichome de Masson et Hématoxyline-Eosine (H&E). (Gr×40)**

FigureC,D: Aspect structurel du parenchyme hépatique du groupe des hamsters contrôlé et des hamsters vu en microscopie photonique .**coloration : Trichome de Masson.**

FigureE,F: Aspect structurel du parenchyme hépatique du groupe des hamsters stressés vu en microscopie photonique .**coloration : Trichome de Masson et Hématoxyline-Eosine (H&E). (Gr×40)**

Figure10 : Variations du poids corporel (g) chez les différents lots expérimentaux (témoins et stressés) au cours d'un stress auditif de 30min à pendant 28 jours.

Figure11: représentation graphique la variation de la moyenne de triglycéride chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Figure12 : représentation graphique la variation de la moyenne du cholestérol chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Figure13 : représentation graphique la variation de la moyenne de glycémie chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Figure14 : représentation graphique la moyenne de leataille des cellules chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Figure15 : représentation graphique la moyenne de la taille des noyaux chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Liste des tableaux

Tableau01 : Evolution du Poids corporel (g/J) chez les deux lots témoins et stressés au cours d'un stress auditif de 30 min**.**

Tableau02 : Variation la moyenne de triglycéride chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé dans le 28jours (g/l).

Tableau03 : Variation la moyenne de cholestérol chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé dans le 28jours (g/l).

Tableau 04: Variation la moyenne de glycémie chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé dans le 28jours (g/l).

Tableau05 : variation la moyenne de la taille des cellules (µm) chez les hamsters stressé et contrôle.

Tableau06 : variation la moyenne de la taille des noyaux (µm) chez les hamsters stressé et contrôle.

Introduction

Introduction

Le stress a souvent une connotation négative parce que les gens l'associent à la peur ou à la colère, qui sont des émotions qui nous perturbent. Cependant, une grande joie, un grand succès peuvent aussi provoquer des réactions physiologiques (tension musculaire, fatigue, etc.) (Diane, 2006).

Le stress auditif fait partie intégrante de notre quotidien, radio, téléviseur, appareils électro-ménagés, trafic routier, etc. il est considéré comme une situation non physiologique capable de perturber homéostasie de l'être vivant.

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.

Le stress est un mot de plus en plus employé dans le langage courant et dans des circonstances diverses. Aussi, il nous est apparu nécessaire dans un premier temps de faire un rappel sur la littérature et le concept du mot. (Diane, 2006).

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 l'effet de l'exposition des rongeurs à un bruit ou stress caractérisé par une durée de : **30min,** d'intensité de **: 95dB,** et une fréquence de **: 2,64KHz)** pendant 28j. sur quelques paramètres plasmatiques et l'histologie du tissu hépatique.

Nous allons voir comme résultats l'effet de ce stress sur l'évolution du poids corporel, ainsi les profils de quelques paramètres biochimiques seront analysés (Triglycéride, Glycémie, Cholestérol).

Dans ce manuscrit seront présentés dans un premier temps une analyse bibliographique relative au sujet. Dans un deuxième temps, nous développerons les approches expérimentales réalisées durant ce travail. Enfin, après une discussion de l'ensemble des résultats obtenus, nous présenterons la conclusion et les perspectives.

Rappels bibliographiques

I -Stress :

I-1- Définition :

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 (ou homéostasie). Les stimuli, appelés «stresseurs », sont de nature physique (*e.g.* hémorragie, douleur) et/ou psychologique (*e.g.* menace d'un prédateur). Ils sont perçus par les systèmes sensoriels intéroceptifs (*e.g.* volume sanguin) et extéroceptifs (*e.g.* odeur du prédateur) et font l'objet d'une évaluation cognitivo-émotionnelle au niveau central.(DUBREUCQ ;S.2011).

I -2- les différents types de stress :

- **le stress homotypique** : correspondant à un facteur de stress répété toujours de même nature , la réponse de l'axe HPA est maximale puis elle va rapidement et durablement diminuer. Cette désensibilisation, souvent assimilée à une habituation de l'individu à la situation de stress, va se caractériser par une diminution de la libération d'ACTH dans le sang et un retour plus rapide des glucocorticoïdes à leur niveau plasmatique basal.(Harris RBS, Gu H. 2004).
- **le stress hétérotypique** : est une combinaison de différents facteurs. le contact avec un stress hétérotypique va renforcer l'intensité de la réponse qui peut perdurer. (Harris RBS, Gu H. et al .2004).

I-3-stress aigu et chronique:

- **Le stress aigu**: ou stress occasionnel, provoque une réponse intense .qui correspond à un stress le plus souvent violent et limité dans le temps. La réponse de l'organisme est, elle aussi, immédiate. C'est une réponse de survie. (Abdoulay, D. 2006).
- **Le stress chronique** : venant de l'exposition prolongée et/ou répétée à un ou plusieurs facteurs stressants, est récurrent, plutôt de faible intensité et dont les conséquences sur l'organisme sont de plus grande ampleur et de plus longue durée que celles observées lors d'un stress aigu . Il peut aboutir au stade d'épuisement si l'organisme ne parvient pas à se rééquilibrer. Les stress chroniques affectent notamment le système immunitaire, ce qui peut mener au développement des pathologies infectieuses ou tumorales. (Gaignier, 2014**).**

I-4-les stresseurs :

Un stresseur est défini comme un stimulus engendrant une réponse adaptative. Les stresseurs sont divisés en 2 catégories :

- **Les stresseurs physiques :** également appelés stresseurs systémiques représentent une perturbation réelle et effective de l'homéostasie comme par exemple l'hypoxie,

l'exercice intense, l'hémorragie ou le froid.

- **Les stresseurs psychologiques:** ou émotionnels, Les réponses sont générées au niveau central en l'absence de perturbations physiologiques réelles et représentent une anticipation à la perturbation potentielle de l'homéostasie. Ces stresseurs sont divers et spécifiques de chaque individu. (Calvez, J. 2010).

I-5- Le syndrome général d'adaptation(SGA) :

la réponse adaptative de l'organisme est un processus actif qui va se dérouler en trois étapes :

- **phase d'alarme :** est caractérisée par les réponses immédiates, locales et neurovégétatives. Elle est de courte durée, survient en quelques secondes et favorise la mobilisation des stocks énergétiques d'utilisation rapide (Merquez ,C. Nadal, R. et al 2004. Adriaan Bouwknecht, J. Olivier B.et al 2007). La réaction physiologique correspond à l'activation le système orthosympathique (Mezaoui, FZ. 2012). ce qui va permettre à l'individu de s'adapter vis-à-vis de la situation stressante. (Tafet, GE. Bernardini, R .2003).
- **phase de résistance :** qui correspond à la phase d'adaptation à l'agent stressant. Elle se développe en quelques minutes et correspond à l'activation le système neuroendocrine.
- **phase d'épuisement :** lorsque les capacités d'adaptation sont épuisées suite à une présence prolongée de l'agent stressant. va intervenir lorsque le stimulus stressant se répète trop souvent ou dure trop longtemps. L'organisme ne peut alors plus s'adapter, il va alors subir des conséquences délétères. (Shekhar, A. Truitt ,W. et al.2005).
- **Une phase de récupération**: lorsque l'agent stressant est géré, la tension baisse, la personne se détend et peu à peu, les réserves énergétiques se reconstituent.
  (Josse , E .2007).

I-6- Activation de l'axe corticostérone lors de stress :

La première étape de la cascade qui engendre les réponses biologiques au stress, avant que les centres contrôlant les réponses périphériques du stress ne soient activés, est l'interprétation subjective du stimulus. Cette fonction est dédiée aux structures limbiques du cerveau tels que l'amygdale et l'hippocampe. Ainsi les variations du milieu extérieur sont triées et ressenties essentiellement par le système limbique qui envoie ces informations à l'hypothalamus par L'intermédiaire de nombreuses efférences nerveuses (Herman JP, 2005) .

Lors d'un stress, l'hypothalamus reçoit des stimulations directes du système limbique ainsi que des stimulations noradrénergiques provenant du locus coeruleus et du noyau du tractus solitaire. En réponse à ces stimulations, l'hypothalamus libère dans le ²système porte hypothamo-hypophysaire le CRF qui active la dénohypophyse. La production d'ACTH qui en résulte, induit alors la synthèse de glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Selon la nature, l'intensité et la durée du stresseur, d'autres facteurs comme l'angiotensine II ou les cytokines peuvent potentialiser l'activité et la réaction de l'axe corticostérone (Chrousos ,GP.1995 , Jezova , D.1998 , Wetzler ;S .2005).

Les variations du milieu intérieur (perturbation de l'homéostasie) activent également l'axe corticostérone. Une hypoglycémie modérée induit par exemple la libération de CRF et d'AVP alors qu'une hypoglycémie sévère met en jeu le système magnocellulaire de l'hypothalamus et la libération d'ACTH qui en résulte induit une hypercortisolémie. Les glucocort coïdes agissent sur de nombreux organes mais aussi sur des structures cérébrales afin de réguler leur propre sécrétion : c'est le rétrocontrôle négatif. (Herman JP, 2005) .

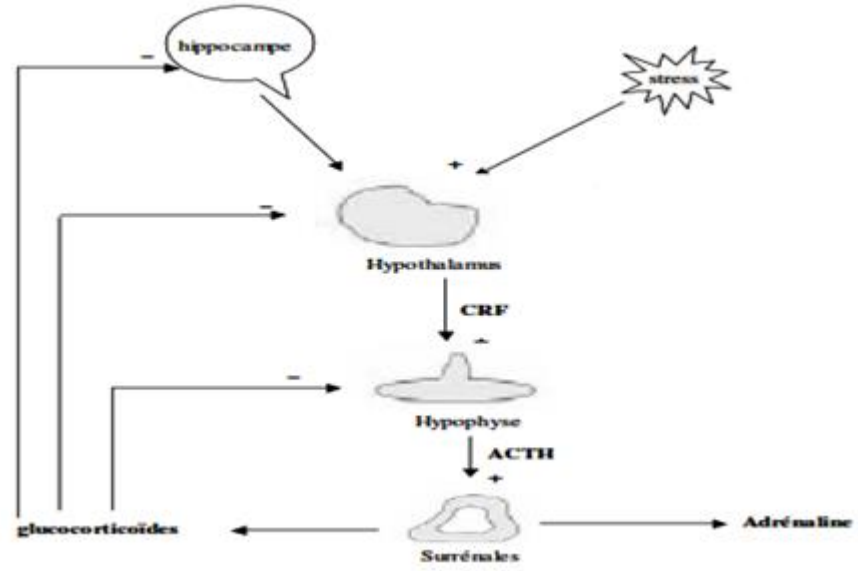


Figure01 : Activation de l'axe corticostérone au cours du stress. (Herman JP, 2005) .

I-7- Les effets de stress chronique et homotypique :

En effet, l'exposition au stress répété et chronique homotypique peut entraîner une habituation de la réponse de l'axe corticotrope (HPA). Cette habituation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) se traduit habituellement par une diminution de la sécrétion de corticostérone , une diminution de l'expression du CRH. .(BENOIT,C.2006).

En situation de stress chronique, l'élévation du cortisol a un effet toxique sur l'hippocampe. Celui-ci perd sa capacité à freiner l'hypothalamus. L'activation de l'axe corticotrope tend à se pérenniser.(Davezies,2008).

l'application répétée du même stresseur tel que la contention, l'immobilisation (stress chronique), entraîne un phénomène d'habituation.

L'habituation dans la neurobiologie du stress se réfère à la réduction des réponses physiologiques de l'axe HHS induites par la répétition de l'exposition à un stresseur homotypique en comparaison avec les réponses importantes induites par l'exposition aiguë à ce stress. L'activation de l'axe HHS est métaboliquement coûteuse et peut être délétère si elle devient excessive . (CALVEZ, J ; 2010)

II-1-Foie :

1-1- Définition :

Le foie est la plus volumineux des glandes annexes du tube digestif. (Bouchet, A. ; Cillert, J. 1983).Il présente une extrême variabilité de volume, dimensions et poids, son poids est de 1400g à 1600g chez le cadavre, et de 2300g à 2500g chez le vivant, chez qui il est gorgé de sang (Bouchet et Cuilleret, 1983), Le foie a une consistance ferme et une coloration uniforme rouge brun.(Baulieux, J. Berard, P.2012).Le foie est le seul organe qui peut se régénérer spontanément âpres une intervention (Bedossa,1999).

Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale (Bouchet, A. 1983), Il à des fonctions métapolitiques complexes indispensables à la vie (Casing, D**.** Veilhan, L .2008).

1-2-Anatomie :

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé dans l'hypochondre droite (Bari ,B . et al. 2010).

Le foie est enveloppé d'une capsule de tissu conjonctif appelé capsule de Glisson, surmontée de péritoine viscéral. C'est donc un organe intra péritonéal jusqu'à l'area nuda,(zone nue) non péritonéaux du foie centrée sur la veine cave inférieure, en contact avec la glande surrénal droite et adhérente au diaphragme par du tissu conjonctif de sort que le foie est ancré dans la cavité péritonéale. L'area nuda est limitée par les deux feuillets du ligament coronaire qui converge en ligament triangulaire droit (Gosling, JA**.** et al. 2003)

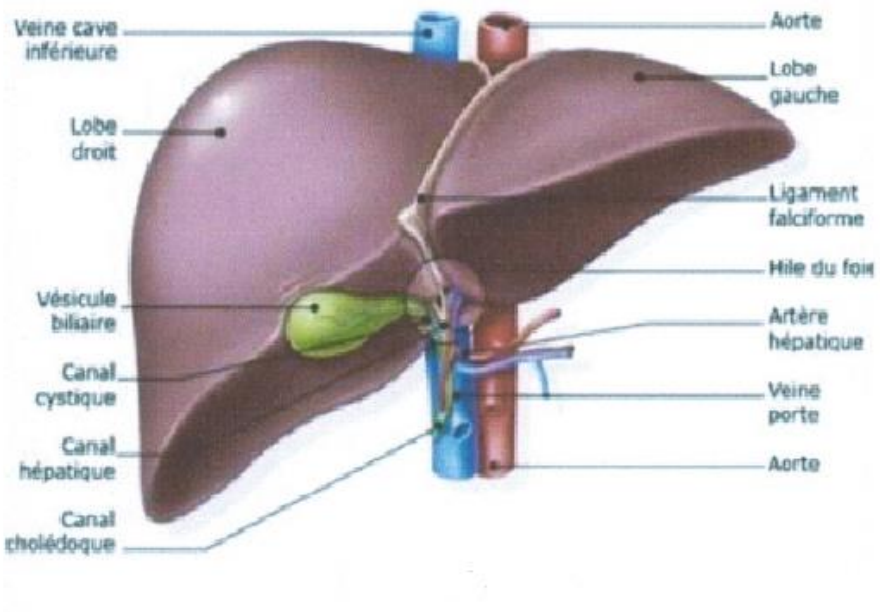


Figure 2 : Structure globale du foie (ALOUNA ,J.et al .2009).

1-3- Division lobulaire :

Le foie est formé des 4 lobes dont les principaux sont le lobe gauche qui est le plus volumineux et le lobe droit qui est le plus étroit. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue deux plus petits lobes correspondant au lobe caudé (ou lobe de Spiegel) et au lobe carré. Les lobes gauche et droit sont séparés par une bande de tissu appelée le ligament falciforme qui permet le maintien du foie au diaphragme. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit. Le foie est recouvert d'une membrane de tissu conjonctif fibreuse appelée la capsule de Glisson (Walker, 1966). Au niveau de la partie inférieure du foie se trouve le hile hépatique qui sépare le lobe carré et le lobe caudé. C'est dans le hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et que passent des canaux biliaires majeurs (Robert,S 2017).

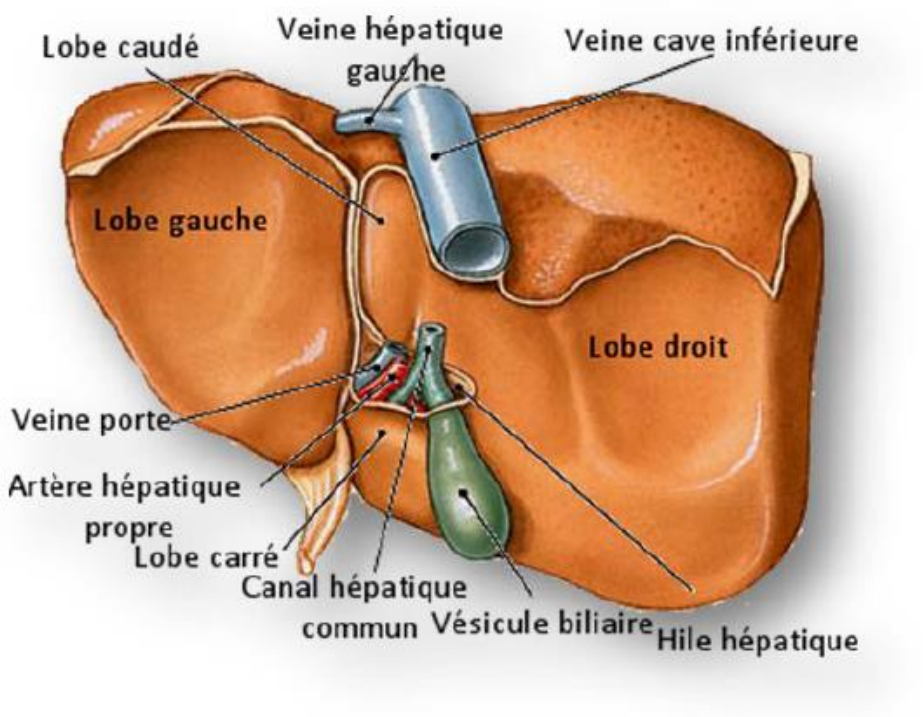


Figure 3: Anatomie du foie chez l'homme Le foie est constitué de 4 lobes (gauche, droite, caudé et carré). Il est irrigué par la veine porte et l'artère hépatique. Le canal hépatique permet la circulation de la bile jusqu'au duodénum. (*http://angiocholite.blogspot.fr/2009_05_01_archive.html*)

1-4- Vascularisation hépatique :

Chacun des éléments du pédicule hépatique (veine porte, artère hépatique et voie biliaire principale) se divise au niveau du hile en éléments destinés au foie gauche et au foie droit. Les éléments pénètrent ensuite à l'intérieur du parenchyme hépatique en entraînant l'invagination d'un prolongement de la capsule de Glisson.

Le drainage veineux intra- parenchymateux s'effectue par les veines hépatiques qui sont toutes affluentes de la veine cave inférieure. On en distingue trois principales (droite, médiane et gauche) qui s'abouchent dans la veine cave à la partie haute du foie et des veines accessoires.(Sauvanet ;A. Belghiti ;J. et al, 2002 et LEFRANCQ ; S.2007).

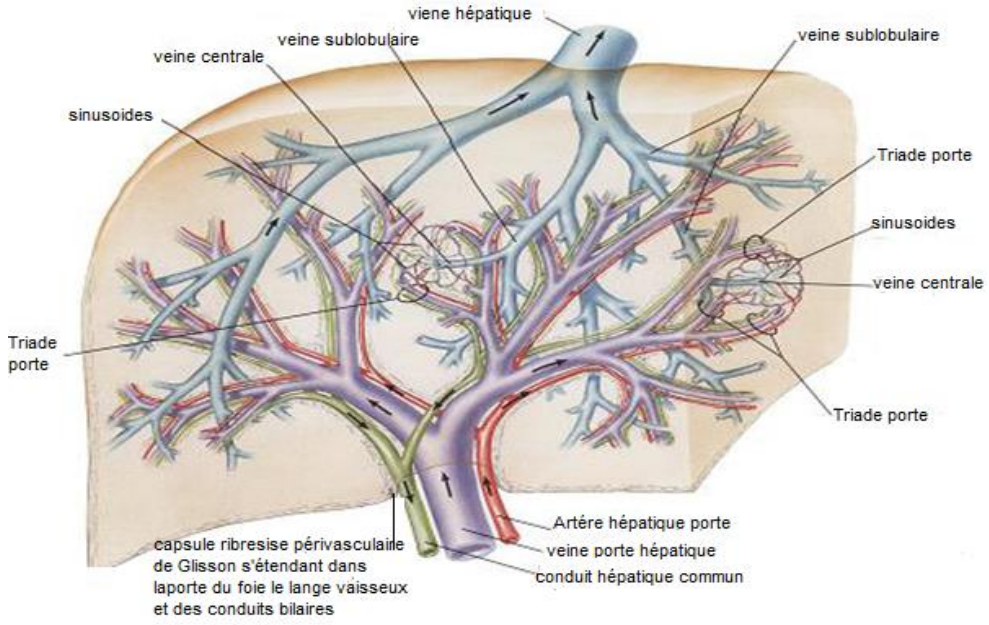


Figure 04: le système vasculaire et les conduits intra hépatiques (Natter ; FH. 2004**)**.

I-5-Histologie du foie :

Le foie est organisé en unités structurelles appelées lobules hépatiques. Ces derniers ont une forme hexagonale irrégulière et sont séparés entre eux par de fins septa de tissu collagénique de soutien. Aux coins de l'hexagone, on peut trouver 3 à 6 espaces appelés espaces portes. Ces derniers sont constitués d'une branche de l'artère hépatique, d'un veine porte et d'un canal biliaire. (GRIBI ;N.2012) **.**

a-Le lobule hépatique : Il est centré par une veine dite veine Centro-lobulaire. Par ailleurs, de la périphérie du lobule au centre, on trouve des travées dénommées travées de Remak, qui ont une disposition radiaire et sont essentiellement constituées d'hépatocytes, de cellules endothéliales et de macrophages ou cellules de küpffer. Entre les travées cheminent des capillaires sinusoïdes. Le sang provenant des espaces portes converge par les sinusoïdes vers les veines centro- lobulaires, puis ces dernières se jettent dans les veines sus hépatiques.

la bile circule par voie centrifuge pour rejoindre les canaux biliaires des espaces portes. L'espace de kierman ou espace porte est formé de tissu conjonctif fibreux à l'intérieur duquel on trouve des vaisseaux sanguins (branches de la veine porte et de l'artère hépatique), des vaisseaux lymphatiques, et un ou plusieurs canaux biliaires à lumière arrondie et épithélium cubique ou prismatique. (GRIBI ;N.2012) **.**

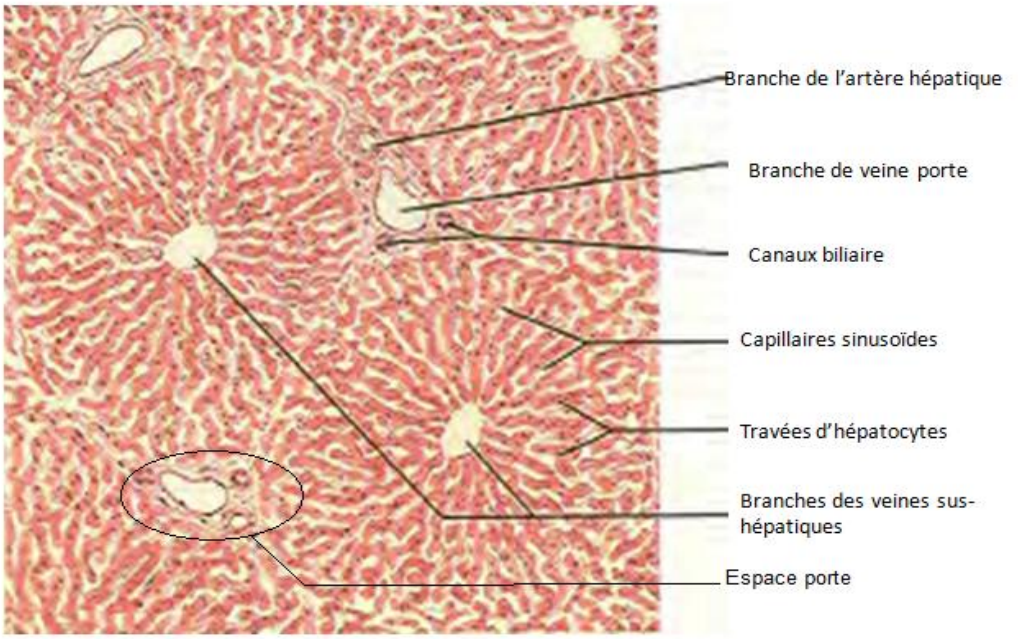


Figure 5: Composants structuraux du foie sur une coupe histologique (Netter 2004).

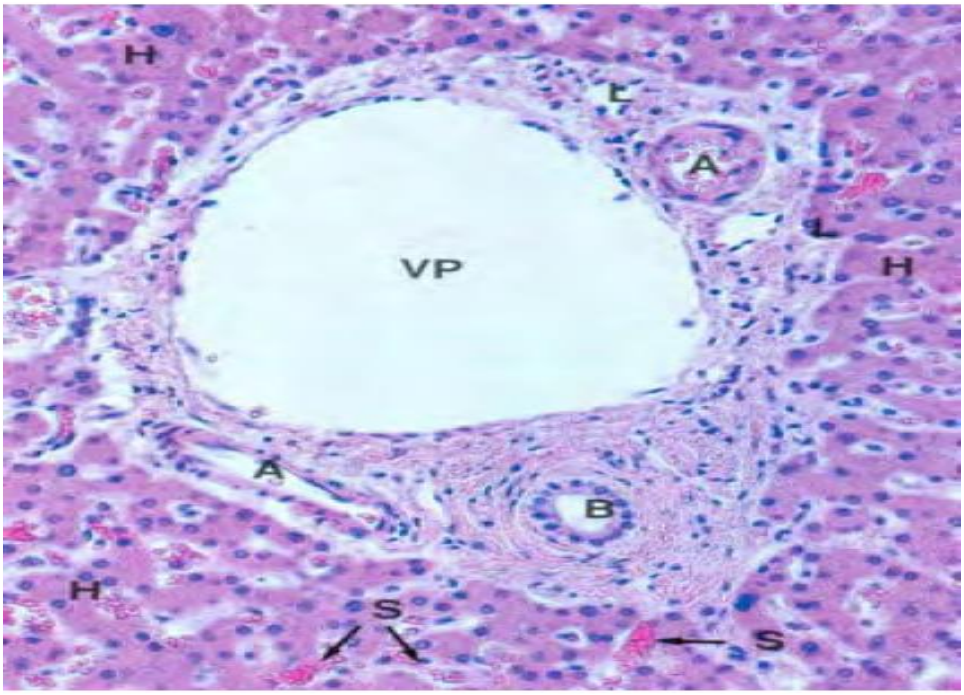


Figure 6: Observation d'un espace porte (coloration HE, grossissement x150),

branche terminale de l'artère hépatique, (B) canalicule biliaire, (H) hépatocytes,(L) canal lymphatique,(S)capillaire sinusoïde(VP)veine porte.

(GRIBI ;N.2012).(modifie).

b-les types cellulaires :

Les différents types cellulaires présents dans le foie sont très organisés d'un point de vue architectural et coopèrent pour assurer les différentes fonctions (Guyton ;A.C.1995et Kmiec ;Z.2001).métaboliques et excrétrices de cet organe(GANDILLET ; A.2004).

b-1- Les cellules parenchymateuses ou hépatocytes :

représentent 60% de la masse cellulaire (Schlienger et Borg ,1999) , sont des cellule polyédriques (disposées en travées de Remak)séparées les unes des autres par les capillaires sinusoïdes. Des hépatocytes sont des cellules épithéliales tout à fait particulières qui ne sont pas organisées, contrairement aux autres cellules épithéliales, selon une polarité apicale et basolatérale. L'organisation de leurs dispositifs de jonction permet de décrire deux domaines : le canalicule biliaire et le reste de la cellule. La composition de la membrane plasmique de la cellule au niveau du canalicule biliaire est très particulière la rendant résistante aux sels biliaires. Chaque hépatocyte est baigné par du sang sur deux de ses faces. Leur noyau est central, ils sont parfois binucléés. Ils sont très riches en organites intracellulaires tels l'appareil de golgi, les réticulums endoplasmiques lisse granulaire, les mitochondries et contiennent d'abondants grains de glycogène. Cette richesse en organites cytoplasmique témoigne d'une grande activité métabolique (Catala et *al*,.2007).

b-2- Les cellules endothéliales :

Ces cellules impliquées dans la modulation de la prolifération hépatocytaire par le Transforming Growth Factor β (TGFβ), l'hépatocyte Growth Factor (HGF) et l'interleukine 6 (Il6) bordent les sinusoïdes et présentent la particularité d'être fenestrées et dépourvues de membrane basale, ce qui favorise les échanges entre les hépatocytes sous-jacents à la barrière endothéliale et les hépatocytes.

b-3- Les cellules de Kuppfer :

Localisées dans la lumière des sinusoïdes, ces cellules sont au contact, grâce à leurs prolongements, des cellules endothéliales et des hépatocytes. Ce sont des cellules littorales de type macrophage hépatique qui vont intervenir lors des réactions immunitaires et au cours des processus de sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance et d'inhibiteurs de la réplication notamment TGFβ1).(Malik ; R. Selden ; C.et al 2002 et GANDILLET ; A.2004).

b-4-Les cellules étoilées (ou de Ito) : Juxtaposées dans l'espace de Disse entre les hépatocytes et les sinusoïdes hépatiques, ces cellules stockent de nombreux globules lipidiques riches en vitamine A. Elles jouent un rôle majeur dans le développement de fibroses hépatiques et sont plus généralement impliquées dans la régulation de la croissance hépatique (remaniement de la matrice extra-cellulaire, synthèse de facteurs de croissance, production de cytokines).(Malik ; R. Selden ; C.et al 2002 et GANDILLET ; A.2004).

b-5-Les cellules «natural killer» (ou pit cells) :

Ce sont des lymphocytes intrahépatiques donc résidents, visibles dans la lumière des capillaires sinusoïdaux. Ils interviennent au cours de mécanismes de défense immunitaire. (GANDILLET ; A.2004).

b-6-Les cellules épithéliales biliaires (cholangiocytes) :

Cellules des canaux biliaires, sont des cellules épithéliales qui tapissent les conduits biliaires. Elles représentent environ 5 % de la population des cellules du foie. Les cholangiocytes montrent une certaine hétérogénéité en ce qui concerne la morphologie, la sécrétion, l'expression de gènes, et la réponse aux hormones, peptides, facteurs de croissance, cytokines, acides biliaires, blessures ou toxines. Fonctionnellement, les cellules des canaux biliaires jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires hépatiques localisées grâce à la sécrétion de cytokines et d'autres médiateurs. (Glaser *et al*., 2009).

b-7-Les progéniteurs hépatiques (cellules ovales) :

Le foie adulte contient un compartiment de cellules souches situé dans les petites branches de l'arbre biliaire intra-hépatique.

Ces cellules progénitrices bipotentes sont issues du canal de Hering situé entre les travées

d'hépatocytes et les canaux biliaires. Elles sont d'origine intra ou extra-hépatique et ont la particularité de pouvoir se différencier soit en hépatocytes, soit en cellules épithéliales biliaires (Forbes et al., 2002; Sell, 2001) selon le microenvironnement et les facteurs de croissances auxquelles elles sont exposées. En réponse à des blessures hépatiques, ces cellules prolifèrent abondamment dans le foie et peuvent ainsi réparer le tissu lésé lorsque les hépatocytes ne sont plus fonctionnels et n'assurent plus leur division lors de la régénération. (Libbrecht and Roskams, 2002).

b-8-Les fibroblastes : Les fibroblastes ne sont pas des cellules spécialisées du foie; ils possèdent un rôle structural et architectural très important avec tous les composants de la matrice extra-cellulaire, intervenant également dans le remodelage et la plasticité du foie en tant qu'organe. (GANDILLET ; A.2004).

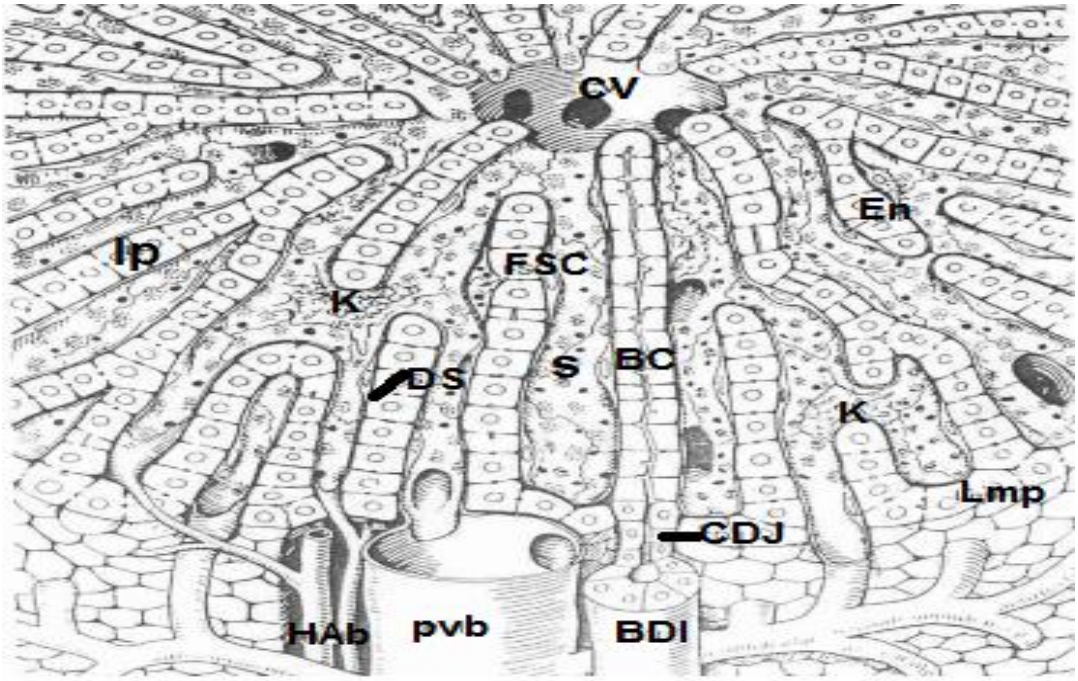


Figure 5: Schéma d'un lobule hépatique. **CV**: veine centrale; **K**: cellules de Kupffer ; **FSC**: cellules de Ito; **BC**: canalicule biliaire; En: cellule endothéliale; **S**: sinusoïde avec fenestrations; **DS**: espace de Disse; **HAb**: branche de l'artère hépatique**; PVb**: branche de la veine porte; **CDJ**: canal de Hering**; BDI**: canal biliaire; **LmP** :travée circonscrivant le lobule; **LP**: travée hépatocytaire. (GANDILLET,A ; 2004).

II- 6-les fonctions du foie

Le foie est l'organe le plus volumineux du métabolisme, il produit la bile, qui est stockée dans la vésicule biliaire et de là, au besoin (digestion) amenée au duodénum (Bonnas T**.** 2002). Il est à l'origine d'un éventail d'activités métaboliques : transformation et détoxication

des glucides, protides, lipides, régulation, synthèse et stockage des nutriments .

(Moore, KL. Dalley A. 2007. Young ,B. ; Lowe ,J .et al, 2008. Stevens, A . Lowe, J .2006 et.Benhamou, JP. Erlinger, S. 2008).et pour les es fonctions biochimiques sont principalement assurées par des cellules épithéliales, les hépatocytes :

a-Fonction métabolique :

a-1-Métabolisme des glucides : Le maintien du taux de glucose sanguin que ce soit sur une courte ou une longue période est une fonction importante du foie.

Les hépatocytes contiennent des douzaines d'enzymes qui s'autorégulent ou se régulent entre-elles afin de permettre d'augmenter ou de diminuer le taux de glucose pour rester à un taux normal de la glycémie.

En cas d'excès de glucose, notamment après une prise alimentaire, le glucose est rapidement pris en charge par le foie et va être séquestré sous la forme de glycogène. Il s'agit de la glycogénogenèse. Quand le taux de glucose commence à diminuer, le foie active d'autres voies métaboliques qui vont mener à la dépolymérisation du glycogène. Il s'agit de la glycogénolyse. Le glucose ainsi formé va être exporté du sang pour aller vers d'autres tissus. Quand les réserves de glycogène sont vides, le foie a aussi la capacité de synthétiser du glucose à partir d'acides aminés et des carbohydrates, il s'agit de la néoglucogenèse.

(BOWEN R.2007. CAUSEY WHITTOW G.et VITAL.2007).

a-2-Métabolisme des protéines : le foie assure une importance synthèse des protéines plasmatique et les facteurs de la coagulation du sang, métabolise les neuf acides aminés essentiels et désamination et la production d′urée à partir de l'ammoniaque circulant. (Véronique L. 2010).

a-3- Métabolismes lipidiques :

- **Lipogenèses :** La capacité de stockage énergétique sous forme de glycogène étant limitée, une autre forme de réserve existe : les lipides. Le stockage de glucose sous cette forme est également possible dans uniquement 2 organes : le tissu adipeux principalement et le foie, en second lieu.

Le processus biochimique impliqué se nomme la lipogenèse. Cette voie utilise le pyruvate résultant de la glycolyse en le transformant en citrate au sein de la mitochondrie puis en acétyl-CoA dans le cytosol. Ce produit sera ensuite transformé en palmitate, qui sera envoyé au niveau du réticulum endoplasmique, et à partir duquel des acides gras plus longs pourront être formés. Ces derniers seront, à terme, fixés à un squelette de glycérol pour former des triglycérides, forme finale de stockage. (Aarsland A *et al* 1997).

- **Lipolyse :** En cas de besoin énergétique, Dans le foie, les triglycérides sont hydrolysés

en glycérol et en acides gras. par la lipase hépatique (LIPC) et par la suite seront libères dans le sang où ils circulent liés à l'albumine. (LS Sidossis, *et al* 1996).

- **Cétogenèse :** Dans le foie, et seulement dans le foie, l'acetyl-coenzyme A produit lors de l'oxydation des acides gras peut être transforme en corps cetoniques par condensation. Contrairement a l'acetyl-coenzyme A qui est exclusivement intra cellulaire, les corps cetoniques sont exportes dans le sang. Ces derniers jouent alors le role de metabolite de substitution de l'acetyl-coenzyme A, et donc du glucose dans de nombreuses cellules. Par exemple le systeme nerveux de l'homme est capable, lorsqu'il est entraine, de consommer jusqu'a 90% de corps cetoniques (et 10% de glucose). Lorsque la quantite de lipides oxydes par le foie est tres importante, la quantite de cetones dans le sang peut augmenter tres fortement et provoquer une crise d'acetone ; les cetones sont alors eliminees dans l'air par les poumons (ce qui provoque une haleine rance) et dans les urines.(JG Salway and DK Granner 2004 ; S. Eaton 2002).

b-Fonction hématopoïétique : Le foie participe a la formation de l'hémoglobine grâce à ces réserves en fer et en vit B12. (Véronique L. 2010).

c-Fonctions vasculaires : le foie étant le principal réservoir sanguin de l'organisme. De plus, il permet la collecte de composants alimentaires, qui sont conduits au foie à partir du tractus digestif *via* la veine porte. (Véronique L. 2010).

d-Fonction de Stockage : le foie stocke le glycogène, les vitamines A, D et B12 ainsi que le fer au sein d'une structure protéique multimérique appelée la férritine.**(**Véronique L. 2010).

e- Fonctions de détoxifications : La détoxification, ou la biotransformation, des xénobiotiques par le foie lui permet d'assurer un rôle protecteur de l'organisme. La biotransformation est un processus enzymatique se déroulant majoritairement dans le foie mais qui n'est cependant pas restreint à cet organe. Par ce procédé, la structure chimique des molécules est modifiée afin de les rendre solubles pour faciliter leur élimination. Il arrive parfois que cette transformation produise un métabolite plus toxique que le composé mère, la réaction est alors requalifiée en « bioactivation ». Le foie est doté d'un système enzymatique complexe permettant cette biotransformation qui se compose de trois phases distinctes qui se complètent.

- Les enzymes de phase I vont permettre d'exposer ou d'ajouter des groupements fonctionnels à la molécule. Ces enzymes sont appelées les cytochromes P450 (CYP) et elles réalisent des actions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse (Iyanagi, 2007).
- Les enzymes de phase II vont utiliser les groupements réactifs exposés ou ajoutés par les CYP afin de catalyser des réactions de conjugaison telles la glucuronidation, la

sulfonation, la méthylation, et la glutathionylation. Elles sont catalysées par des transférases, telles que les UDP-glucuronosyltransférases (UGT), sulfotransférases (SULT), les N-acétyltransférases (NAT), les glutathion transférases (GST) et des méthyltransférases (Jancova et al., 2010). Ces réactions vont faciliter l'excrétion des molécules cibles modifiées via les transporteurs membranaires tels que les *multidrugresistance related protein*s (MRP).

- Les dernières enzymes, qui sont impliquées à la fois dans la première et la dernière phase du processus de biotransformation, sont les transporteurs membranaires qui permettent d'une part l'absorption des xénobiotiques du sang vers l'hépatocyte, puis son excrétion après biotransformation, dans la bile ou l'urine. Les transporteurs d'influx sont constitués du *Na+-taurocholate cotransporting polypeptide* (NTCP) et du *organic anion-transporting polypeptide* (OATP), et les transporteurs d'efflux sont de la famille de *l'ATP-binding cassette* (ABC), tels des MRP, et la P-glycoprotéine.
  (Robert, S. 2016)

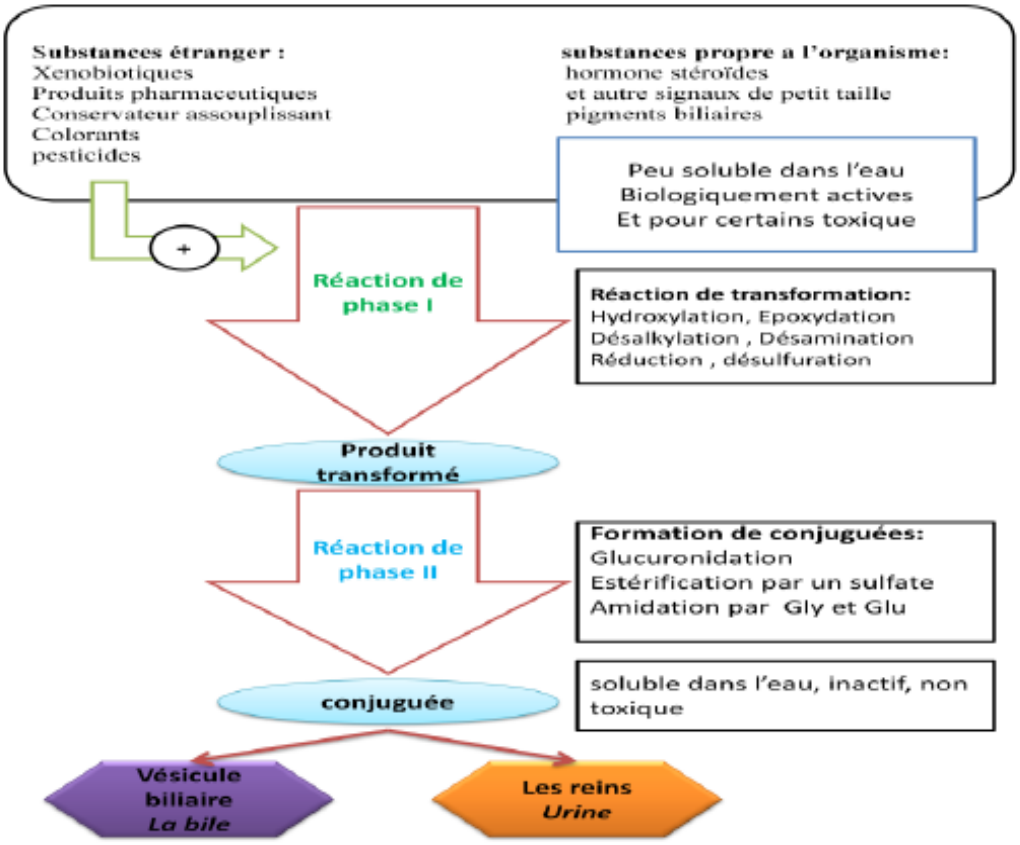


Figure 06. Etapes schématiques de la biotransformation et détoxification ses xénobiotiques et substances endogènes *(d'après Koolman J., Röhm K.H., 1994)*.

f-Fonctions d'excrétions : notamment de composés dans la bile mais aussi la formation et la dégradation de nombreux composants du plasma sanguin (dont des facteurs de coagulation sanguine).Indispensable à la digestion des lipides, la bile est sécrétée en continu par les cellules hépatiques,déversée dans les canalicules biliaires puis dans les canaux biliaires avant de rejoindre soit la vésicule biliaire soit le duodénum. (Guyton ,A,C.1995 , Koolma , J. Röhm ,KH .1994.et GANDILLET,A.2004)

II - 7-L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) :

regroupe les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (PVN), l'hypophyse et les glandes surrénaliennes. Suite à l'arrivée d'un stimulus, les PVN del'hypothalamus secrète un peptide de 41 acides aminés, la CRH (Corticotropin Releasing Hormone) (Vale *et al*, 1981), qui va agir, en synergie avec la vasopressine, pour stimuler la libération d'ACTH (Adreno-Cortico-Trophin Hormone) par l'hypophyse (Tsigos et Chrousos, 2002). L'ACTH ainsi libérée dans la circulation va réguler la sécrétion, par les glandes surrénales, des glucocorticoïdes, principaux effecteurs et marqueurs de la réponse au stress. (HENNEBELLE ,M.2012)

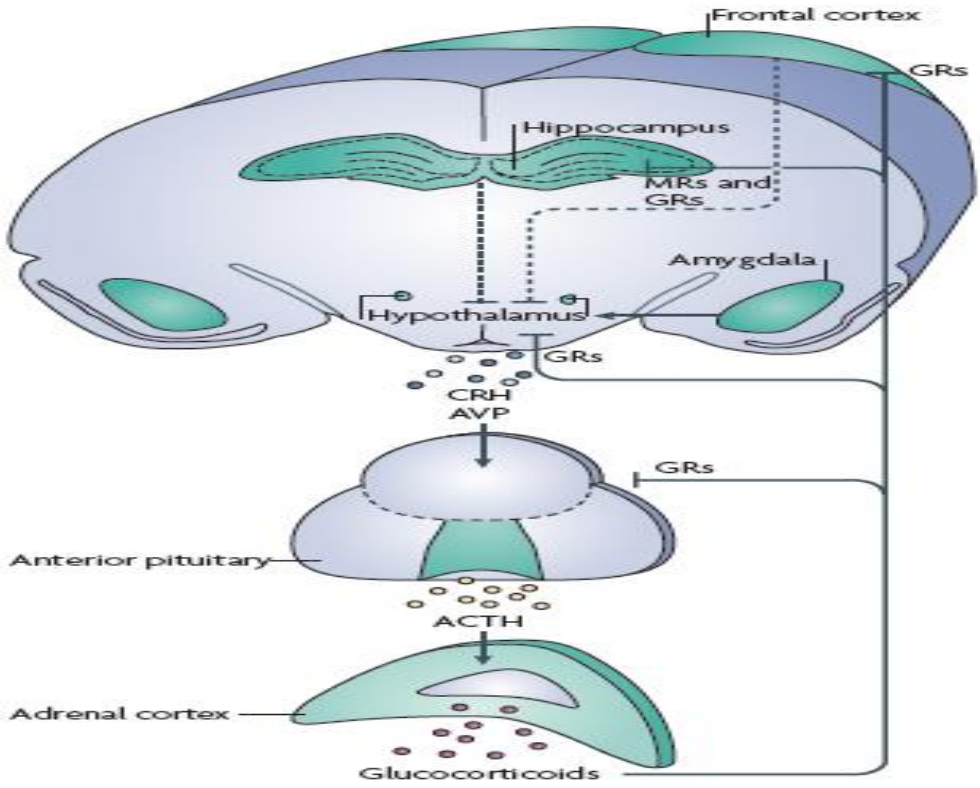


Figure07 : Les structures de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (Mouzaoui , F. Z.2012)

II -8- Rétrocontrôle négatif :

A partir d'un certain seuil, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur les structures cérébrales et limitent ainsi la durée d'exposition de l'organisme à ces stéroïdes, afin d'en minimiser les effets délétères (effets cataboliques, et immunodépresseurs). Trois structures se distinguent nettement comme étant les acteurs clé du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur l'axe corticotrope : l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales. Des structures extrahypothamiques (l'hippocampe) interviennent aussi dans le rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes. Les récepteurs aux corticostéroïdes, par leur affinité, jouent un rôle régulateur clé aussi bien sur le contrôle basal de l'activité de l'axe corticotrope (MR) que sur la modulation de l'intensité et de la durée de la réponse au stress (MR et GR). Au niveau même des glandes surrénales, les glucocorticoïdes régulent directement la stéroïdogenèse en inhibant l'expression des enzymes impliquées. La sensibilité des surrénales à l'ACTH est un facteur de régulation essentiel des concentrations plasmatiques de glucocorticoïdes tant en situation basale qu'après un stress. En effet une augmentation du feedback négatif par les glucocorticoïdes induit une hypocortisolémie sur les 24h. Cette hypersensibilité centrale aux corticostéroïdes caractérise certaines maladies comme le syndrome de stress post-traumatique (PTSD), et le syndrome de fatigue chronique. (ABDOULAYE ,D 2016)

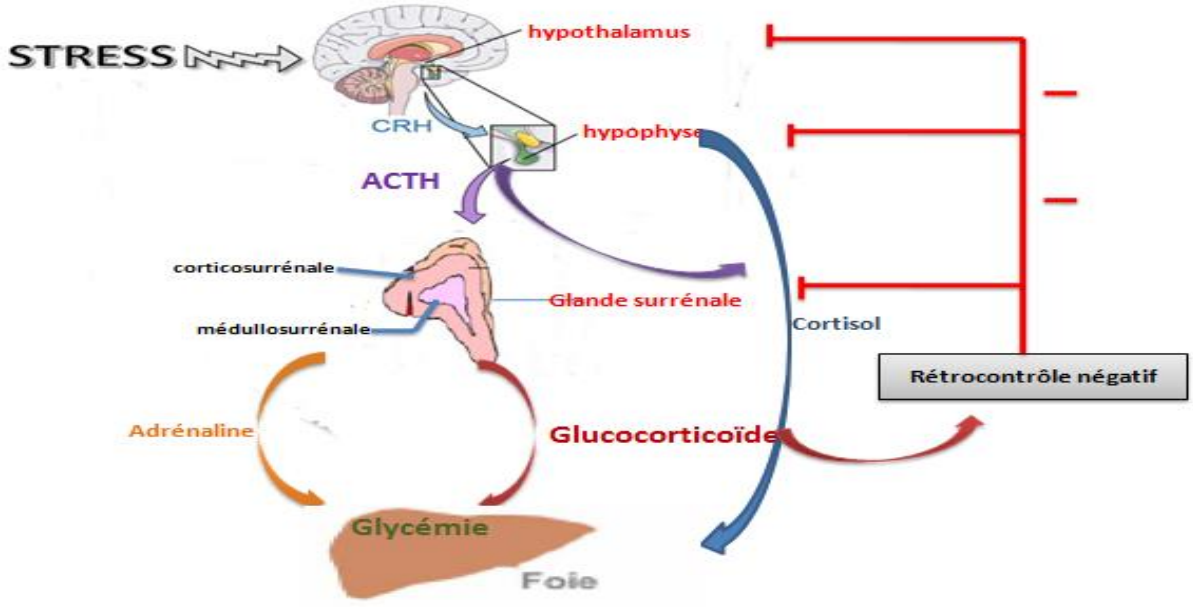


Figure 08 : Schéma de la réponse au stress par le **SNS :** système nerveux sympathique ;et l'axe **HPA :** hypothalamo-hypophyso-surrénalien,et l'action des hormones sur Le foie (Glaser R.et al.2005, Davezies, F .2008). (Modifié)

III -1-Stress et foie :

la réponse de stress implique dans l'activation de système commun à tous les agents stressants, elle ne semble pas exclusivement non spécifique comme l'avait énoncé Selye et chaque tresseur induit également une réponse spécifique (Chrousos & Gold, 1992). Caractérisée par des changements mesurables au niveau de certains organes et par des manifestations physiologiques quantifiables.(Selye1976).

III-2-stress et métabolisme :

Suite au stress, les glucocorticoïdes ont tout d'abord un effet permissif en augmentant les effets rapides des catécholamines sur la stimulation de la néoglucogenèse, la glycogénolyse et la lipolyse. Toutefois, les glucocorticoïdes ont également un effet stimulateur car ils ont un effet direct sur la mobilisation de l'énergie. Ils stimulent la néoglucogenèse hépatique et mobilisent les acides aminés par inhibition de la synthèse protéique et stimulation de la protéolyse dans certains muscles. Ils mobilisent également les acides gras par lipolyse du tissu adipeux et inhibent le transport du glucose vers divers tissus périphériques. Ces effets stimulateurs permettent de faire perdurer la redirection de L'énergie nécessaire à la réponse adaptative du stress (Wetzlar S, 2005).

Méthodes et Matériels

Matériel

I-Modèle biologique :

Notre étude faite sur rongeur nocturne de sexe male de souche des hamsters (Mesocricetus auratus) , également appelé Hamster de Syrie. Le poids des animaux à l'arrivée au laboratoire est compris entre 28g à 33 g, ils sont installés en cages individuelles (11cm ×14cm×24cm) (n=8 des hamster Témoin et n= 8 Stressé), dans des conditions standards (température 23 ± 1°C, cycle nycthéméral :lumière/obscurité 12h /12h avec début de nuit à 20h). Chaque cage est munie d'une mangeoire et d'un biberon gradué en plastique. Les animaux subissent avant toute expérimentation une période d'adaptation de 15 jours.

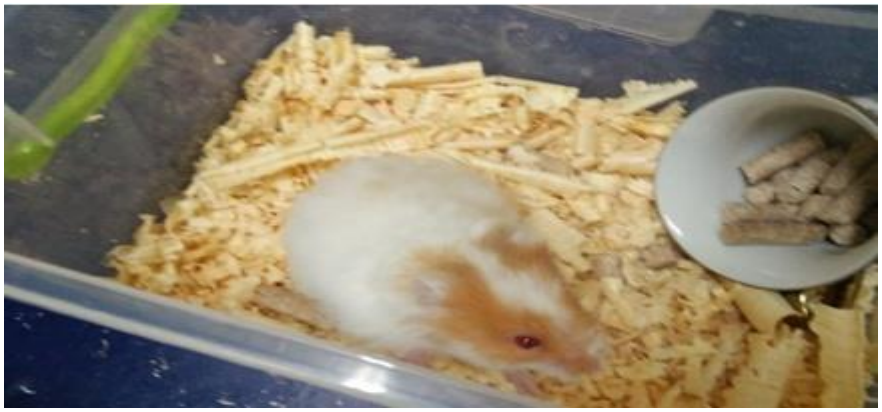


Figure08 : *Mesocricetus auratus*

Systématiques de la *Mesocricetus auratus*

Règne :Animalia

Embranchement :Chordata

Sous-embr :Vertebrata

Classe : Mammlia

Infra-classe:Eutheria

Ordre : Rodentia

Sous-ordre : Myomorpha

Famille : Muridae

Genre : Mesocricetus

(Dictionnaires et Encyclopédies sur Académie.2000-2017)

II- Matériel de laboratoire :

Les expériences ont été effectuées en deux laboratoires :

- Laboratoire d'analyse médicale: Hôpital de ben Slimane.
- Laboratoire d'histologie au niveau de la faculté des sciences Université de Médéa.

Le matériel utilisé pour réaliser nos travaux est le suivant :

- Balance : *KERN PCB*

- Micro centrifugeuse : 5415 *R Eppendorf*

- Distributeur de paraffine : L*eica EG 1150H*

- Refroidisseur : *leica EG 1150C*

- Microtome à mouvement vertical : *SLEE*

II- Protocol Expérimental :

Après la période d'acclimatation les animaux ont été séparés en deux lots :
a) Lot contrôlé : ce groupe ne subit pas de stress auditif N= 8.
b) Lot stressé : ce groupe subit un stress auditif N=8 de 30 min pendant : 28jours.
Le stress débute le matin entre 9h et 9h30.
Tous les animaux reçoivent une alimentation sous forme de bouchon et de l'eau ad libitum.

Méthodes :

II-1- Prélèvement des échantillons:

Les animaux ont été sacrifiés le matin entre 8h et 11h par décapitation immédiate.

Le sang prélève est recueilli dans des tubes héparines (2ml), centrifugé pendant 5 min à 3000 t/min pour un bilant lipidique et hépatique.

Le foie est prélevé, et fixés au formole 10% pour les études histologiques.

II-2-Dosage des paramètres plasmatiques :

II-2-1- Le glucose sanguin

Le glucose plasmatique est dosé par la méthode enzymatique colorimétrique au glucose oxydase selon Trinder, (1969).

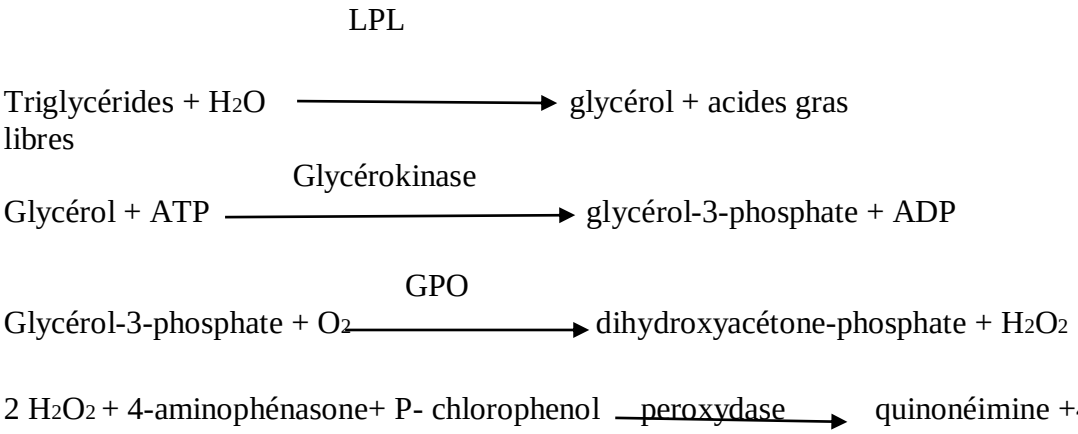
II-2-2- Les lipides

a- Triglycérides plasmatiques :

Les triglycérides sont dosés par méthode colorimétrique décrite par Young et Pastaner, 1975.

Dont le principe est le suivant :

Sous l'action d'une lipoprotéine lipase, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras libres. Le glycérol est ensuite transformé par une glycérokinase en glycérol- 3-phosphate, celui-ci est alors oxydé en dihydroxyacétone phosphate (DAP) avec formation de peroxyde d'hydrogène (H2O2). Le peroxyde d'hydrogène oxydé par la peroxydase (POD) qui en présence du 4-amino-phenasone (4-AF) et de p-chlorophénol, produit une Quinone rouge. L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la quantité de triglycérides dans l'échantillon.



b-Cholestérol total plasmatique :

Le dosage du cholestérol plasmatique total est réalisé selon la méthode d'Allain *et al.*, 1974 . Les esters de cholestérol sont hydrolysés par un cholestérol ester hydrolase (CHE) en cholestérol libre et en acides gras. Le cholestérol ainsi produit et celui préexistant sont oxydé par le cholestérol oxydase (CHOD) en 4- choléstone et peroxyde d'hydrogène.
Le peroxyde, en présence d'un chromogène (phénol, amino-4-antipyrine) et sous l'action d'une peroxydase (POD), donne un produit coloré (quinonéimine) lisible au spectrophotomètre à 505 nm. (Semiane, N.2007)

Esters de cholestérol + H2O $\xrightarrow{\text{CHE}}$ Cholestérol libre + acides gras

Cholestérol + O2 4 $\xrightarrow{\text{CHOD}}$ cholesténone + H2O2

2H2O2 + chlorophénol + 4 aminophenazone $\xrightarrow{\text{POD}}$ quinonimine + 4H2O

III-Technique histologique :

La confection de coupes histologiques permet l'observation des tissus au microscope photonique après une coloration spécifique. Elles comportent plusieurs étapes, rapportées essentiellement dans MARTOJA et MARTOJA (1967).

III-1- Fixation, inclusion en paraffine et coupe :

Elle comporte plusieurs étapes (Martoja et Martoja., 1967).Tous les organes sont prélevés et fixés directement dans le formole 10%. La fixation a pour but essentiel d'assurer une immobilisation des constituants cellulaires ou tissulaires dans un état aussi voisin que possible de l'état vivant. Elle doit être effectuée immédiatement après le prélèvement pour empêcher l'autolyse des tissus (destruction tissulaire par les enzymes qu'il contient) et par altération microbienne. Les organes séjourneront de 24 à 48 heures dans le fixateur et y seront totalement immergés. Ce temps est adapté selon la consistance et la taille du tissu.
L'inclusion a pour but d'empêcher la fragmentation des tissus et d'enfermer le prélèvement dans une substance qui le pénètre et l'infiltre. Les tissues acquièrent ainsi une consistance qui permet d'obtenir des coupes minces au microtome. La substance d'inclusion, la paraffine, est une substance insoluble dans l'eau, il est donc nécessaire d'effectuer au préalable une déshydratation que l'on réalise le plus souvent par une déshydratation (passages successifs dans des différents bains d'alcool de concentration croissante : (70°, 90° et 100°) puis éclaircissement dans du xylène.

L'imprégnation par la paraffine est effectuée dans un premier bain de paraffine à l'état liquide, 2h à une tepmerateurde 60°C.

On imprègne les organes dans un deuxième bain de paraffine (2h à 60°C).

Ces bains doivent être fréquemment changes car ils se chargent progressivement de solvant.

A la sortie du dernier bain de paraffine, les échantillons sont déposés dans la paraffine fondue vierge que l'on coule dans des moules (cassettes d'inclusions); puis on laisse refroidir.Le refroidissement de cette dernière amène sa solidification en un bloc prêt à être coupé. Le microtome à mouvement vertical permet d'obtenir des coupes dont l'épaisseur est de 7 µm disposées en forme de ruban. Les rubans de paraffine obtenus sont plissés et doivent être étalés sur un milieu liquide (bain-marie à 37°C), afin que les plis disparaissent et que la coupe acquière une planéité parfaite. L'étalement des coupes se fait sur lame de verre préalablement recouverte d'une goutte d'eau gélatinée.

III-2- Coloration et montage :

La coloration a pour but de rendre plus évidents les différents constituants cellulaires et tissulaires La paraffine est hydrophobe tandis que les colorants sont hydrophiles, c'est pourquoi la coloration des coupes comporte une étape de déparaffinage et de réhydratation. Cette étape est assurée par une succession de bains, d'abord dans deux bains d'un solvant permettant l'élimination de la paraffine le xylène puis dans des alcools de titre décroissant (100°, 90°, 70°), enfin rinçage à l'eau pure assurant la réhydratation finale. Après déparaffinage et réhydratation des colorations biochimiques ont été effectuées au :

♦ Trichome de Masson : utilisé Pour l'étude la morphologique du foie (Martoja et Martoja-Pierson, 1967) qui révèle le cytoplasme en rose, les fibres de collagène en vert et les noyaux en brun.

♦ Hématoxyline-Eosine (H&E).

Après déshydratation le montage s'est effectué par l'apposition d'une lamelle sur chaque lame, restant fixée par le dépôt préalable d'une noisette d'EUKITT non miscible à l'eau. Lors de la manipulation, aucune bulle d'air ne doit s'insérer entre la lame et la lamelle. Les coupes sont rangées dans des boîtes spécifiques à l'abri de la poussière.

L'observation des coupes est faite au microscope OPTIKA. Les photos ont été prises avec un appareil numérique adapté à ce dernier et sont par la suite analysées et évaluées.

IV-Etudes morphométrie :

Cette technique consiste à mesurer l'épaisseur de chaque zone du foie observés sur coupes histologiques, des deux groupes des hamster contrôles et stressés.

Les mesures ont été évaluées grâce à un logiciel Axion Vision, en utilisant un microscope photonique.

Pour déterminer l'état physiologique du foie, nous avons mesuré la taille des cellules et les noyaux(les hépatocytes) en µm.

V- Etudes statistiques :

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de moyenne ±SEM. La signification des différences entre les groupes expérimentaux est déterminée par une analyse de la variance par le test t de Soudent.

La signification statistique est retenue si $p<0,05$.

Le degré de signification entre les moyennes est :

- significative si $p\leq0,05$. *

- très significative si $P<0,01$. **

- hautement significative si $P<0,001$ ***

Résultats et Discussion

I-Evolution du poids corporel:

a)- Au début de l'expérience (1er Jr), le poids corporel chez le groupe témoin était 33,75±1,05 (g) et de 31,88±0,4 (g) chez le groupe stressé.

b)- A la fin de l'expérimentation (28eme jour), les analyses statistiques n'ont pas montré une différence significative de poids corporel chez les deux groupes témoins de 56,62±1,57 (g) et stressés qui est de 52,95±1,72 (g).

De plus durant toute la période l'expérimentation qui est de 28 j, nous avons remarqué une augmentation non significative de poids corporel chez le lot control (33,75±1,05 (g) 56,62±1,57 (g)) avec un pourcentage d'augmentation de 67.8%.

On parallèle le groupe stressé présente une augmentation pondérale non significative 31,88±0,4 (g) vs 52,95±1,72 (g). Avec un pourcentage d'augmentation de 66.1%.

les résultats révèle une faible d'environ 1.7 % du poids corporel du groupe stressé comparativement aux groupe témoin a été noté au cours d'un stress auditif de 30 min**.**

Tableau 01 : Evolution du Poids corporel (g/j) chez les deux lots témoins et stressés au cours d'un stress auditif de 30 min**.**

Jour / Les groupes	Avant (j0=initial)	Pendant 28eme jour (final)	%
Gr I (Témoins)	**33,75±1,05 g**	**56,62±1,57 g**	**67.8%.**
Gr II (Stressé)	**31,88±0,4 g**	**52,95±1,72 g**	**66.1%.**
P	**0.20 (NS)**	**0,14 (NS)**	

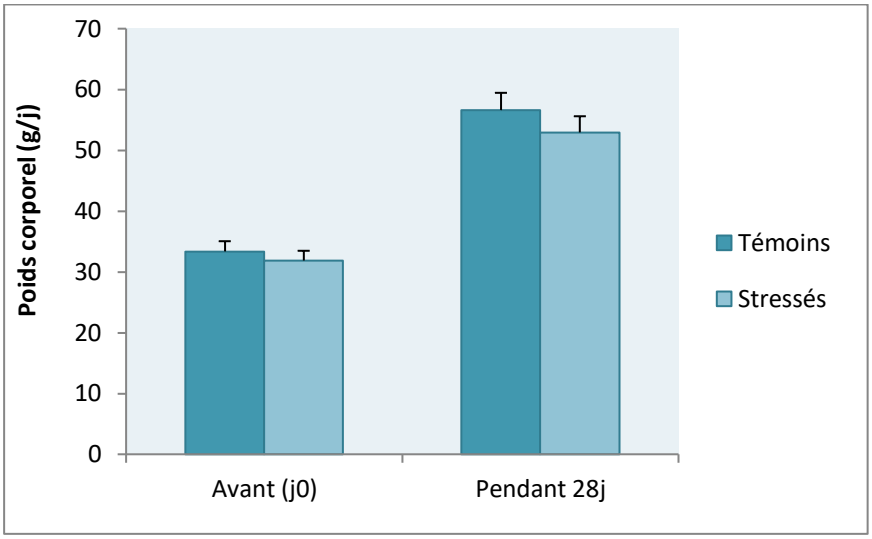


Figure 10 : Variations du poids corporel (g) chez les différents lots expérimentaux (témoins et stressés) au cours d'un stress auditif de 30min à pendant 28 jours.

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± ESM. Ces variations sont non significative entre les deux lots (témoins et stressés),($p=0.20>0.05$, $p= 0.14 >0.05$) .

II-Les paramètres biochimiques:

II-1-les lipides (Le Triglycéride et le cholestérol) :

II-1.a.Effet du stress auditif chronique homotypique sur le taux du triglycéride plasmatique :

L'analyse statistique de la moyenne de triglycéride plasmatique montre une valeur décroissante de façon non significative chez le groupe des hamsters contrôle par rapport au groupe stressé 1,72±0,14 g/l vs 2,28±0,32 g/l.

Tableau02 : Variation la moyenne de triglycéride chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé dans le 28^{éme}jours (g/l).

Les lots / Paramètres	Lot I (Témoins)	Lot II (Stressés)
Moyen de triglycéride dans le 28^{éme}jours (g/l).	**1.72±0,14g/l**	**2.28±0,32 g/l**
p	**0.19**	

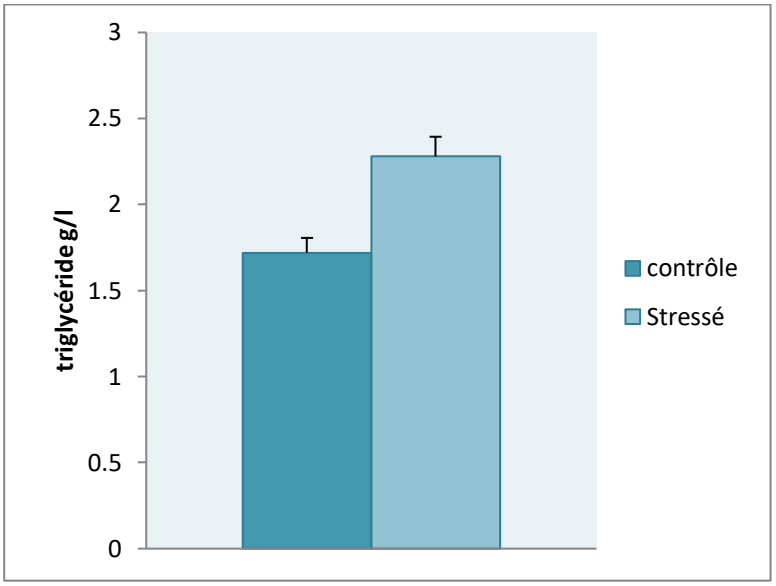


Figure11: représentation graphique la variation de la moyenne de triglycéride chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Les données sont exprimées en moyenne± SEM. Représente augmentation non significative entre les deux groupes ; contrôle et stressé (P=0,19> 0,05).

II-1.b. Effet du stress auditif chronique homotypique sur le Cholestérol total :

L'analyse statistique de la moyenne du cholestérol plasmatique montre une valeur décroissante de façon non significative chez le groupe des hamsters contrôle par rapport au groupe stressé0,71±0,07g/l g/l et 0,77±0,03g /l respectivement.

Tableau03 : Variation la moyenne du cholestérol chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé dans le 28^{éme}jours (g/l).

Les lots / Paramètres	**Lot I (Témoins)**	**Lot II (Stressés)**
Moyen de cholestérol dans le 28^{éme}jours (g/l).	**0.71±0.07 g/l**	**0.77±0.03g/l**
p	**0.45**	

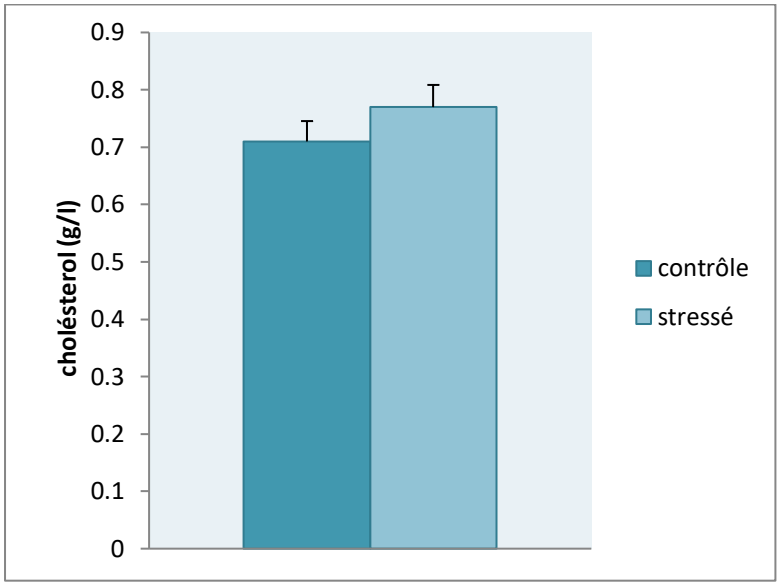


Figure12 : représentation graphique la variation de la moyenne du cholestérol chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Les données sont exprimées en moyenne± SEM. Représente une augmentation non significative entre les deux groupes ; contrôle et stressé (P=0,45> 0,05).

II-2- Effet du stress auditif chronique homotypique sur la glycémie :

Nous avons observé au cours de notre période d'expérimentation qu'il n'apparait pas de différence significative entre le groupe contrôle et le groupe qui a soumis un stress auditif de 30 min pendant les 28^{éme}jours.la moyenne de glycémie sont mentionnées chez le contrôle et stressé 0,85 ±0,30 g/l et 0,82 ±0,28g/l respectivement.

Tableau 04: Variation la moyenne de glycémie chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé dans le 28jours (g/l).

Les lots / **Paramètres**	**Lot I (Témoins)**	**Lot II (Stressés)**
Moyen de glycémie dans le 28^{éme}jours (g/l).	**0.85±0.08g/l**	**0.82±0.04g/l**
P	**0.58**	

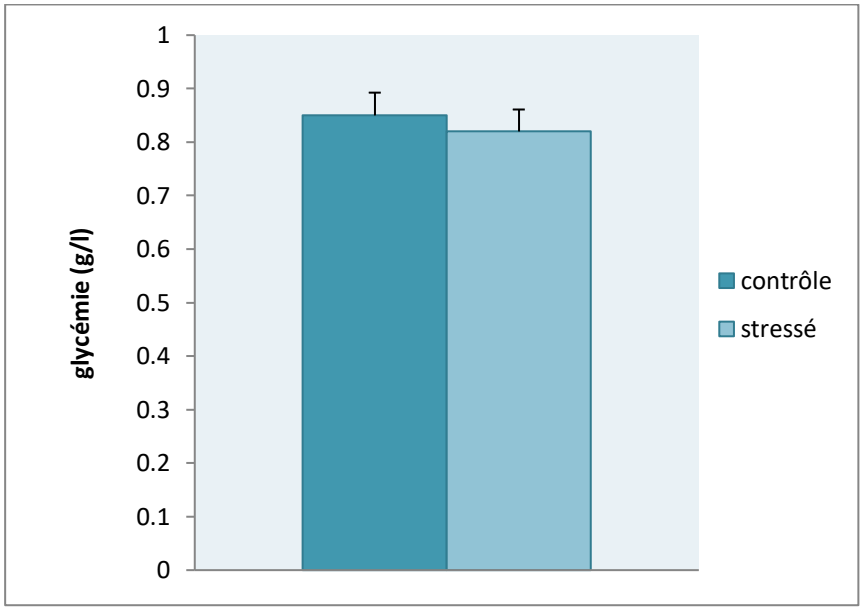


Figure13 : représentation graphiquela moyenne de glycémie chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Les données sont exprimées en moyenne± SEM. Représente une diminution non significative entre les deux groupes ; contrôle et stressé (P=0,58> 0,05).

III-Etude morphométrie :

IIIL.1.La taille des cellules :

Nous avons observé au cours de notre période d'expérimentation qu'il n'apparait pas de différence significative entre le groupe contrôle et le groupe qui a soumis un stress auditif de 30 min pendant 28^{éme}jours. La moyenne de la taille des cellules sont mentionnées chez le foie des hamsters contrôle et stressé 11.53 ±0,26 (µm) et 11.94 ±0,31(µm) respectivement.

Tableau05 : variation la moyenne de la taille des cellules (µm) chez les hamsters stressé et contrôle :

Les lots / Paramètres	Lot I (Témoins)	Lot II (Stressés)
Moyen de cellules dans le 28^{éme} jours (µm).	**11.53±0.26µm**	**11.94±0.31µm**
p	**0.32**	

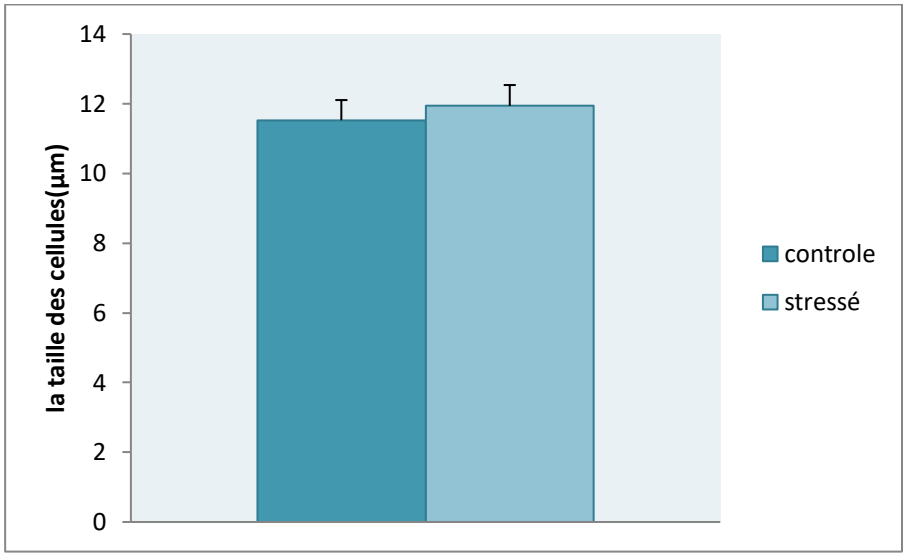


Figure14 : représentation graphique la moyenne de la taille des cellules chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Les données sont exprimées en moyenne± SEM. Représente une augmentation non significative des groupe stressé comparativement au groupe contrôle (P=0,32> 0,05).

III.2.La taille des noyaux :

Nous avons observé au cours de notre période d'expérimentation qu'il n'apparait pas de différence significative entre le groupe contrôle et le groupe qui a soumis un stress auditif de 30 min pendant 28^{éme}jours.

La moyenne de la taille des noyaux sont mentionnées chez le foie des hamsters contrôle et stressé5.14 ±0,12(µm) et 5.45 ±0,14 (µm) respectivement.

Tableau06 : variation la moyenne des noyaux (µm) chez les hamsters stressé et contrôle :

Les lots **Paramètres**	**Lot I (Témoins)**	**Lot II (Stressés)**
Moyen du noyau dans le 28^{éme} jours (µm).	**5.14±0.12µm**	**5.45±0.14 µm**
P	**0.14**	

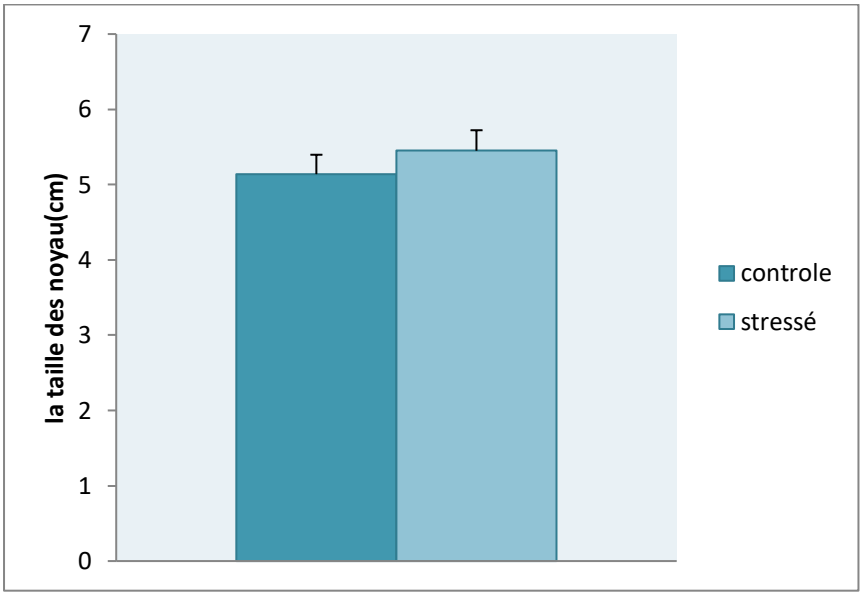


Figure15 : représentation graphique de la variation la taille des noyaux chez les deux groupes des hamsters contrôle et stressé.

Les données sont exprimées en moyenne± SEM. Représente une augmentation non significative des groupe stressé comparativement au groupe contrôle (P=0,14> 0,05).

III-Analyse histologiques du tissu hépatique :

III-1-Analyse morpho-structurale chez le groupe contrôle:

Chez les hamsters normaux qui ne subissent pas de stress auditif chronique, Les coupes histologiques du foie observées au microscope optique et colorées au trichome de Masson ont révélé un parenchyme normal constitué d'unités fonctionnelles : les lobules de forme hexagonale dont les sommets sont occupés par les espaces portes.

Les hépatocytes possèdent un noyau sphérique central, ils sont parfois binucléés.(Figure :A)

Les hépatocytes de forme polyédrique sont séparés les uns des autres par des capillaires sinusoïdes, qui amènent le sang des espace portes et débauchent dans la veine Centro-lobulaire (reliant les branches de la veine porte à la veine Centro-lobulaire). Les lobules sont parfaitement individualisés par du tissu conjonctif périphérique. (Figure : C)

III-2-Analyse morpho-structurale chez les hamsters stressé:

L'observation des coupes histologiques de l'architecture du parenchyme hépatique chez les hamsters subissant un stresse auditif chronique de 30 mn pendant 28jours, montre une structure habituelle du parenchyme, le tissu hépatique est en constitué par les hépatocytes apparaissent de grande cellule polyédrique au noyau arrondi dont la chromatine est dispersée en périphérie et le nucléole en proéminent, Notons également la présence de quelques fibroblaste à noyaux allongés dans les espaces intercellulaires. Les hépatocytes présentent un aspect légèrement spongieux cytoplasmique péri nucléaire (claire et vide) (Figure : B, D).

Les sommets sont occupés par Les espace porte qui contiennent la triade portale (la veine porte, Artère hépatique et canal biliaire), et le centre est marqué par la veine Centro-lobulaire, ils sont aussi individualisés par du tissu conjonctif. (Figure :D)

Autour de la veine Centro-lobulaire, les hépatocytes sont disposés de façon radiaire ou en colonne (travées de Remak).ce hépatocyte sont séparés les uns des autres par des capillaires sinusoïdes légèrement dilatés ou se trouve quelques cellules de Küpffer.(Figure :E,F).

Figure A B: Images prisent par un microscope photonique montrant les différences structurel du parenchyme hépatique entre les hamsters contrôles et les hamsters stressés. (Gr × 100)

Coloration : Hématoxyline-Eosine (H&E) .

La vue d'ensemble du tissu hépatique chez les hamsters contrôles (A) montre que le foie est organisé en lobules irréguliers centrés par une veine Centro-lobulaire (**VCL)**, Au plus fort grossissement les hépatocytes possèdent un noyau sphérique central

( ) et quelques hépatocytes binucléés ( ).

Chez les hamsters stressés (B) les hépatocytes apparaissent de grande cellule polyédrique au noyau arrondi dont la chromatine est dispersée en périphérie et le nucléole en proéminent

( ).

Notons également la présence de quelques fibroblaste à noyaux allongés dans

les espaces intercellulaires ( ). Les hépatocytes présentent un aspect légèrement spongieux cytoplasmique péri nucléaire (claire et vide) ( ).

Figure C D: Aspect structurel du parenchyme hépatique du groupe des hamsters contrôlé et stressés vu en microscopie photonique. (Gr×40).

Coloration : Trichome de Masson.

(C, D): le tissu hépatique est en constitué par l'espace porte(EP) , individualisés par du tissu conjonctif( ) ,(C) les hépatocytes sont séparés les uns des autres par des capillaires sinusoïdes

(D): l'espace porte formé par trois principales structures : la veine porte ( ),

Artère hépatique ( ), et canalicule biliaire ( ) formant la triade portale. La artère hépatique se distingue du canal biliaire par se taille (sa lumière est plus importante que le canalicule biliaire).Les hépatocytes présentent un aspect légèrement spongieux cytoplasmique péri nucléaire (claire et vide) ( ).

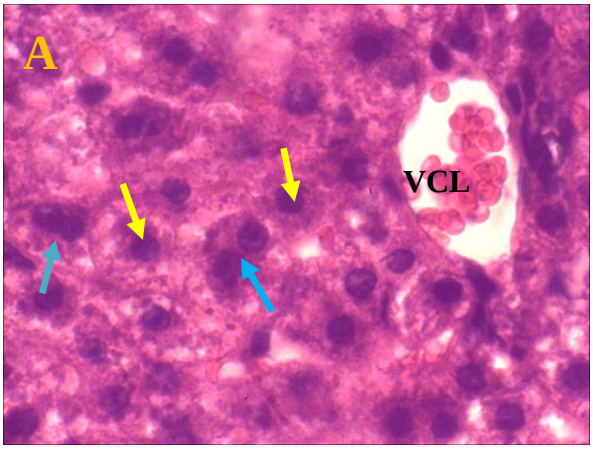
Figure EF: Aspect structurel du parenchyme hépatique du groupe des hamsters stressés vu en microscopie photonique.

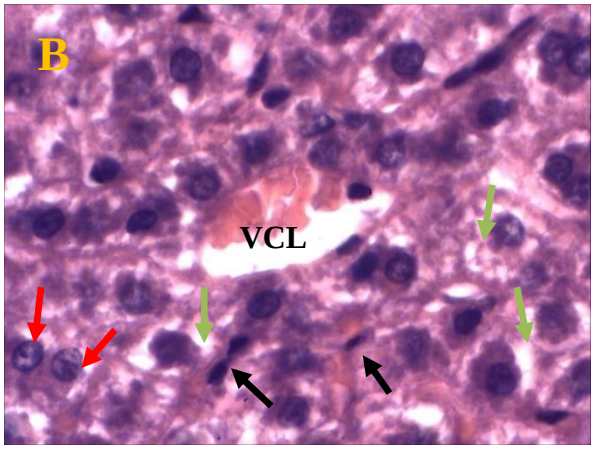
Coloration : Trichome de Masson et Hématoxyline-Eosine (H&E). (Gr×40)

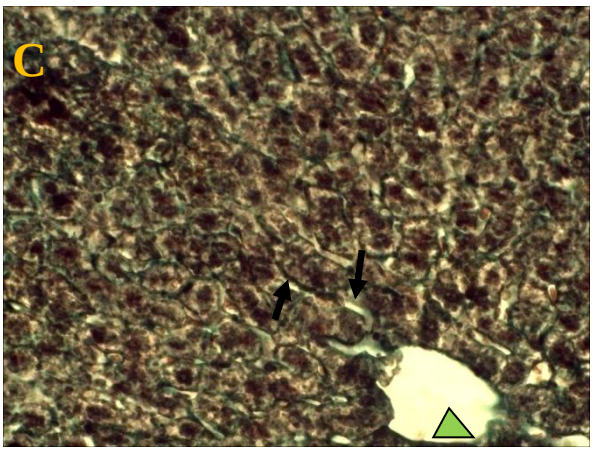
Les hépatocytes (E, F) montre un élargissement moins important des capillaires sinusoïdes ( ), ou se trouve des abondances des cellules de Küpffe ( )

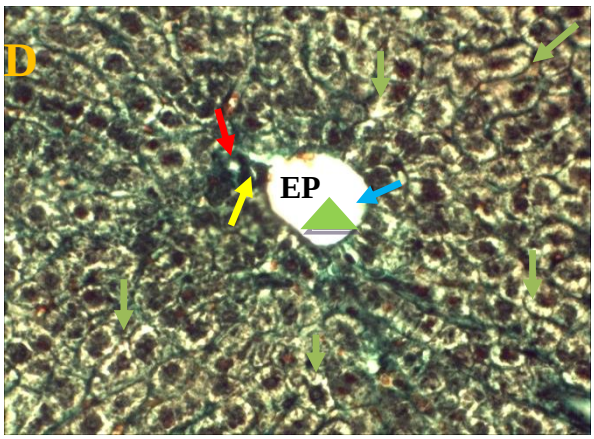
Les hamsters contrôles

Les hamsters stressés

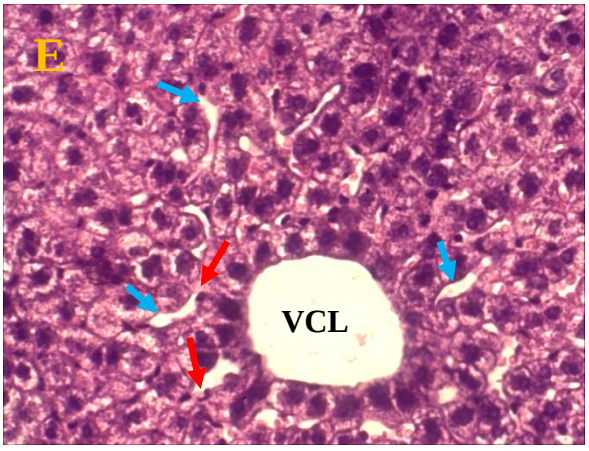


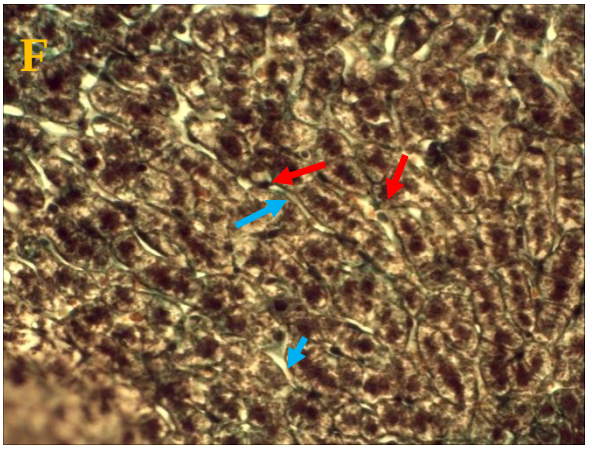






Les hamsters stressés





I- Le poids corporel :

Après 4 semaines d'expérimentation, les résultats révèle une baisse d'environ 1.7 % du poids corporel du groupe stressé comparativement aux groupe témoin a été noté suivant leur exposition a un stress chronique homotypique .Cependant, la variabilité du poids reste non significative. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus chez une espèce des rongeurs soumis à un stresseur aigu d'intensité moyenne à sévère induisant une diminution le gain de poids est souvent également affecté (Meerlo *et al.*, 1996b; Rybkin *et al.*, 1997; Valles *et al.*, 2000; Diane *et al.*, 2008). Généralement, cette diminution de gain de poids n'est pas rattrapée durant les jours suivant l'exposition au stresseur et les animaux stressés gardent alors un poids plus faible que les animaux non stressés (Meerlo *et al.*, 1996b; Rybkin *et al.*, 1997; Valles *et al.*, 2000). L'application chronique ou répétée d'un stresseur entraîne une diminution du gain de poids qu'il y ait (Armario *et al.*, 1990; Ricart-Jane *et al.*, 2002) ou non (Gamaro *et al.*, 2003b; Bartolomucci *et al.*, 2004; Tauchi *et al.*, 2008) une diminution de la prise alimentaire. Cependant, d'autre études démontré que le stress peut réduire le poids corporel (Mairesse et al.,2007a ;Grimm et Frieder,1987).le même résultat a été démontré par Barlow en 1978 après l'application du stress pendant 3jours dans n'importe quelle phase de la stress.

d'autre résultat montré que des rats Wistar mâles stressés présentent alors une diminution de près de 50 % du gain de poids cumulé sur la période de stress chronique variable par rapport aux rats non stressés. Toute fois, l'apport d'aliments palatables permet, dans certaines conditions, de limiter ou d'éviter la diminution de la prise alimentaire et par conséquent la diminution du gain de poids. (Garcia-Diaz *et al.*, 2007; Ulrich-Lai *et al.*, 2007 ; CALVEZ, J.2010). Un stress chronique induit une diminution de la leptine, généralement liée à une perte de poids (Makino *et al.*, 1999; Harris *et al.*, 2002a; Lu *et al.*, 2006; Garcia-Diaz *et al.*, 2007) mais un stress aigu n'a généralement pas d'effet (Harris *et al.*, 2002a; Romeo *et al.*, 2007a).

Il a toutefois été signalé, dans d'autres études, que la perte de la masse corporelle lors d'un stress peut survenir sans diminution de la prise alimentaire. En effet, Bartolomucci et al., 2004 et Tauchi et al., 2008 ont démontré que l'application chronique ou répétée d'un stress entraîne une perte de poids sans qu'il y ait diminution de la prise alimentaire. Cela signifie que la diminution de la prise alimentaire n'est pas le seul facteur impliqué dans la diminution du poids corporel (Tauchi et al. 2008). En effet, il a été mis en évidence qu'un stress aigu ou chronique entraîne une augmentation de la dépense énergétique et une oxydation préférentielle des acides gras (Harris et al., 2006; Garcia-Diaz et al., 2007).

II. Paramètres biochimiques

1-Pour les lipides (Le Triglycéride et le cholestérol) :

Pour les lipides plasmatiques : le triglycéride et le cholestérol, le stress auditif chronique homotypique de 30 mn/ 28j n'a pas induit une différence significative entre les deux groupes des animaux, nous avons remarqué une légère augmentation de façon non significative chez le groupe stressé par rapport au contrôle.

La concentration plasmatique du cholestérol est le résultat d'un équilibre entre l'absorption digestive et la synthèse cellulaire hépatique.

Les triglycérides représentent la principale famille de lipides naturels et l'oxydation des AG qu'ils contiennent permet la production d'une grande quantité d'ATP. L'accumulation de triglycérides est associée à de très nombreuses anomalies : diminution de L'expression du transporteur de glucose GLUT2 et de la sécrétion d'insuline (Unger R H, 2002;Prentki M, Joly E et ai, 2002; Unger R H, 2003). Par ailleurs, l'élévation des triglycérides serait liée à une diminution du catabolisme des VLDL (Duvillard *et al*., 2000; Taskinen *et al*, 1986), cette réduction du catabolisme des VLDL est le reflet de la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (Taskinen *et al.,* 1982).notre coté Le cortisol a également un effet chronique sur le métabolisme des lipides : un excès de cortisol active la lipoprotéine lipase, enzyme qui permet l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines plasmatiques, aboutissant à une accumulation de triglycérides dans les adipocytes (Rosmond, 2005). Il a été mis en évidence qu'un stress aigu ou chronique entraîne une L'hyper activation de l'axe corticostérone s'accompagne d'une hypersécrétion de cortisol donc une hyper de cholestérol comme substance mère de synthèse des glucocorticoïdes ce qui conduit à un épuisement de son taux plasmatique par sa redirection pour la synthèse des hormones dérivées ou par l'utilisation de l'acétyle coenzyme A à la synthèse d'autres substrats que le cholestérol. (Stocco and Clark, 1996 ; Galman *et al* ., 2002 ; Spandrio *et al* ., 1993). Il a été rapporté que les taux du cholestérol sont utilisés comme des marqueurs sanguins dans la situation stressant (Rafter, 2001) . Les glucocorticoïdes exercent différentes actions périphériques impliquées dans le métabolisme lipidique, qui va stimuler la lipolyse. il y a une redistribution des lipides (Abdoulaye .D .(2007).

3-La glycémie :

Nos observations montrent une diminution non significative du taux de la glycémie chez les groupes stressés par contre que du groupe témoin pendant le 28 eme jour d'expérimentation.

Ce résultat est en accord avec une étude qui prouve que l'organisme est encore capable de maintenir une Normo-glycémie grâce à la néoglucogenèse et glycogénolyse hépatique (R.M. Landau et al., 1993 ; R.M. Landau et al;1999 ,M.C. Moore et al., 1998 ; T.J. Wetter et al ., 1999). Le foie est connu pour exprimer des récepteurs de l'AVP de type V1a. Au niveau hépatocytaires, l'AVP provoque une stimulation de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse via l'activation de la phospholipase C (PLC) et de la protéine kinase C(PKC) (Tordjmann T et al 2000).et en favorisant la libération de glucagon (Yibchok-anun and Hsu, 1998).Le glucagon vient Pour potentialise la gluconéogenèse et de la glycogénolyse.Il existe une interaction positive entre le CRF et l'AVP au niveau de l'hypothalamus, chaque neuropeptide stimulant la sécrétion de l'autre (Chrousos, 1998).et les deux travaillent en synergie pour la sécrétion de l'ACTH, en quelque sorte vont potentialisent la sécrétion des catécholamines et des glucocorticoïdes. (Charmandari et al. 2005). Ces derniers ont également un effet sur la mobilisation de l'énergie, ils stimulent la néoglucogenèse hépatique et mobilisent les acides aminés par l'inhibition de la synthèse protéiques, et la stimulation de la protéolyse, dans certains muscles. Elles mobilisent également les acides gras par lipolyse de tissu adipeux, et inhibent le transport du glucose vers les tissus périphériques. Ces effets stimulateurs permettent la redirection de l'énergie nécessaire à la réponse de stress (Sapolsky et al., 2000).

L'ARC (Noyau arqué de l'hypothalamus) est sensible aux concentrations de glucose circulant (Ibrahim *et al.*, 2003).L'adrénaline et la noradrénaline agissent également au niveau du métabolisme (Nonogaki,2000). Ainsi, l'adrénaline participe à l'activation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse dans le foie permettant la libération de glucose dans la circulation générale.L'augmentation de la glycogénolyse dans le foie est alors modulée par le glucagon et l'effet direct de l'adrénaline sur les cellules hépatiques. (Jocken & Blaak, 2008).

III. Analyse histologiques du tissu hépatique :

Les coupes histologiques montrent la présence de quelques cellules binucléées, et des hépatocytes avec un noyau légèrement hypertrophié, reflétant une faible augmentation des stimuli et légère activation cellulaires, pour couvrir la demande accru d'énergie et d'établir le niveau métabolique. Par ailleurs, il est signalé que lors de modifications durables de son environnement, la cellule peut s'adapter par transformation structurales et ultra-structurales (Lavergne-Slove et Monsier, 2005). Selon Gandillet en 2004, l'augmentation des nombre cellules binucléées serait due à une probable mobilisation des cellules souches. Hatch et al., (2002) et Son et al., (2006), signalent que le foie atteint stimulerait la production de facteur de croissance hépatique (HGF) par les cellule étoilés pour mobilisées les hépatocytes et induit leur entrée en division.

Dans les conditions physiologiques, très peu d'hépatocytes se divisent, avec en moyenne 1 division pour 20 000 cellules (Koniaris *et al.* 2003). Selon leur localisation au niveau du lobule hépatique, les hépatocytes présentent des gradients métaboliques, avec par exemple un gradient d'expression des CYP (cytochromes P450) de l'espace porte à l'espace Centro-lobulaire (Ratanasavanh *et al.* 1991). Ainsi les hépatocytes proches des systèmes portes sont en relation avec du sang fortement oxygéné et ont des fonctions d'oxydation très actives, alors que les hépatocytes proches de la veine Centro-lobulaire participent plus fortement à la glycolyse, lipogenèse et détoxification (Seglen 1997. J. BOMO 2014). De plus, La membrane plasmique des hépatocytes présente des microvillosités au voisinage des capillaires, accroissant fortement la surface d'échange entre le sang et le foie, et détermine les canalicules biliaires au contact d'autres hépatocytes. (Anne,M,Aude,Françoises,M.2016).

Les hormones sécrétées au cours du stress, à savoir l'adrénaline et les glucocorticoïdes, ont des effets majeurs sur le métabolisme des glucides et des lipides.(Chiolero R,et al 2001).En plus, La stimulation de la sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale et le cortisol par la corticosurrénale permet la mobilisation de substrats endogènes dans la circulation sanguine : glycogénolyse hépatique, stimulation de la néoglucogenèse hépatique, stimulation de la lipolyse du tissu adipeux permettant une mise à disposition de glucose et d'acides gras libres dans la circulation sanguine. (Chiolero R,et al 2001). Bizeau (2001) a montré que l'exposition chronique des hépatocytes au fructose a entrainé une élévation du taux des ARNm codant pour la glucose 6-phosphatase impliquée dans l'augmentation du taux de glucose sanguin. notre étude accorde que le stockage lipidique consiste en une accumulation des phospholipides dans les hépatocytes, les cellules de küpffer, les cellules endothéliales biliaires , les cellules sont légèrement hypertrophiées (Anne,M,Aude,Françoises,M.2016)

Conclusion et perspective

Conclusion

Nous avons essayé de prouver la relation entre la répression de stress auditif chronique homotypique sur l'aspect histologie du tissu hépatique, poids corporels et sur les paramètres plasmatiques.

Les résultants de notre étude sur le stress chronique homotypique appliqué sur les hamsters *(Mesocricetus auratus*) après 28 jouer de l'exposition de stress affecte la physiologie de l'organisme et soulignent l'importance de l'adaptation biochimique, hormonale et comportementale. Ainsi il semble donc que les glucocorticoïdes agissent directement sur l'homéostasie énergétique et hormonale.

Nos résultats peu confirment la relation entre le paramètre biochimique (glycémie, triglycéride, cholestérol),l'analyse histologique du tissu hépatique.

Nos résultants mettent en évidence l'application de la nuisance d'un stress sur l'homéostasie générale de l'organisme. Le stress n'induit pas des modifications spectaculaires du tissu hépatique et constitué des structures habituelles du parenchyme hépatique.

Dans des nouvelles perspectives et afin de mieux apprécier la stratégie métabolique de ces espèces et la réponse des systèmes immunitaire au cours d'un stress auditif sur du tissu hépatique, Il serait donc intéressant d'effectuer :

-Un dosage hormonal plasmatique (insuline, glucagon, corticostérone).

-L'étude histologie des glycogènes et des lipides

-Une étude immun-histochimique avec des anticorps (un dosage des marquages d'inflammations et proliférations) du tissu hépatique.

Référence bibliographique

Référence:

A

Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR (1997) Hepatic and whole-body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding. Am J Clin Nutr 65: 1774-1782.

Alouna ,*J.Moiciri, I.Xhodja, A.*Kellouche,F.(2009).l'hépatite.

Anne ; M, Aude;M , Françoise ; M (2016)les médicaments responsable d'hepatotoxicite chez les animaux de compagnie .thèse pour le DOCTORAT VETERINAIRE ; la faculté de medecine de creteil .P16-22.

Aude, Anne, Françoise MONFORT. (2015). Lesmédicaments responsablls d'hépatotoxicité chez les animaux de compagnie .p,20.

B

Barlow SM, Knight AF, Sullivan FM. Delay in postnatal growth and development of offspring produced by maternal restraint stress during pregnancy in the rat. Teratology 1978 ;188,211.

Bartolomucci A., Pederzani T., Sacerdote P., Panerai AE., Parmigiani S. et Palanza P. 2004. Behavioral and physiological characterization of male mice under chronic psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 29: 899-910.

Bari B ; Pointean Y ; Rio E ; et al. (2010). Dose tolérance à l'irradiation des tissus sains : le foie. EMC –Radiothérapie- cancer, 344-349.06

Bedossa P.1999.Aspects morphologiques du foie normal et pathologique. *path bio,* 47(9) :879-885.

Benoit,C.(2006) Augmentation de la trascription des enkephalines lors de l'adaptation au stress répété (faculte de medecine universite laval quebec).p.12-27.

Benhamou, JP . Erlingernn, S**.** (2008). Maladie du foie et des voies biliaires 5ème édition.Paris : Flammarion médecine science, p220.

Bouchet A. et Cuilleret J, 1983.Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. Lyon :SIMEP.

Bonnas, T. (2002). Cours d'anatomie. Bruxelles boeck.

BOMO,J.2014.Impact des forces detension sur le phénotype hépatocytaire *in vitro*-Caractérisation de la matrice de collagène dans la fibrose hépatique par microscopie SHG.p.8

Bouwknecht A, VeenJ, van der Gugten J & Groenink L (2003) Stress-induced hyperthermia and anxiety: pharmacolvalidation. *Eur J Pharmacol* **463**, 117-132.

BOWEN R. (page visitée le 26 Décembre 2007). Site : Biology.about.com [en ligne].Adresse URL: http://biology.about.com/library/organs/bldigestliver5.htm

Bhatnagar S, Vining C, Iyer V & Kinni V (2006) Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal function, body temperature, body weight and food intake with repeated social stress exposure in rats. *J Neuroendocrinol* **18**, 13-24.

Bizeau, M.E., Thresher, J.S., Pagliassotti, M.J. (2001). "Sucrose diets increase glucose-6-phosphatase and glucose release and decrease glucokinase in hepatocytes". *JAppl Physiol* .,91:2041-2046.

BRAUNBECK T., STORCH V. and NAGEL R., 1989. Sex-specific reaction of liverultrastructure in zebrafish (Brachydanio rerio) after prolonged sublethal exposure to 4-nitrophenol. Aquatic Toxicol., 14, 185-202.

Buynitsky. Mostofsky, DI.(2009)Restraint stress in biobehavoiral research: Recent developments.Neurosci Biobehav Rev 33(7):1089-98

C

Calvez, J.(2010). Stress et prise alimentaire Application à l'étude de l'effet anti-stress d'un extrait de levure chez le rat. p,30, 127.CAUSEY WHITTOW G. : Sturkie's avian physiology. 5° édition. *Academic Press*. 685p.

Chaouloff F & Zamfir O (1993) Psychoneuroendocrine outcomes of short-term crowding stress. *Physiol Behav* **54**, 767-770.

Chiolero R, Bracco D, Tappy L. Aspects métaboliques et nutritionnels des catécholamines et des glucocorticoïdes. In: Leverve XM, Cosnes J, Erny P, Chrousos GP (2009) Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* **5**, 374-381

Chrousos GP & Gold PW (1992) The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral 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 Acad Sci
851, 311-335.

Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 332:1351-62, 1995.

D

Daine,A. (le 07 Décembre 2006) .stress ,axe corticotrope et caracteristique nutritionelles et metabolique . (THESE pour obtenir le grade de Docteur en sciences de l'Institut National Agronomique Paris-Grignon Discipline : Nutrition Humaine) .

Davide , P. (2000).Transplantation d'hépatocytes isolés: de la disponibilité en cellules humaines à l'application dans un modèle rat *in vivo*. Th: Sciences du vivant: Strasbourg I.252 p.

Davezies,F.Stress et pouvoir d'agir :donnée biologique ,p1-5.(Article rédigé pour le numéro 64 de la revue Santé et Travail, oct 2008) .

Dubreucq,S. (12 décembre 2011)Role tonique du récepteur CB1 dans les conséquences émotionnelles de l'exercice physique et du stress répété(thése pour le doctorat de l'université Boruux2).p.41

Dayas CV, Buller KM, Crane JW, Xu Y & Day TA (2001) Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur J Neurosci* **14**, 1143-1152.

Diane A, Victoriano M, Fromentin G, Tome D & Larue-Achagiotis C (2008) Acute stress modifies food choice in Wistar male and female rats. *Appetite* **50**, 397-407.

Duvillard L., Pont F., Florentin E., Gambert P., Vergès B. (2000). "Inefficiency of insulin therapy to correct apolipoprotein A-I metabolic abnormalities in non insulino-dependent diabetesmellitus". *Atherosclerosis*., 152: 229–237.

Duvillard L., Pont F., Florentin E., Galland-Jos C., Gambert P., Vergès B. (2000). "Metabolicabnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes: a stable isotope kinetic study". *Eur J Clin Invest* .,30:685–694.

Duncan, A.W. (2013). Aneuploidy, polyploidy and ploidy reversal in the liver. Semin. Cell Dev. Biol. *24*, 347–356.

Duncko R, Kiss A, Skultetyova I, Rusnak M & Jezova D (2001) Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in response to chronic mild stress rise in male but not in female rats while tyrosine hydroxylase mRNA levels decrease in both sexes. *Psychoneuroendocrinology* **26**, 77-89.

E

Eaton ,S. Control of mitochondrial _-oxidation flux. Progress in Lipid Researc 41(3) :197–239, 2002

F

Forbes, S., Vig, P., Poulsom, R., Thomas, H., and Alison, M. (2002). Hepatic stem cells. J.Pathol. *197*, 510–518.

G

Galman C, Angeli B, Rudling M. Prolonged stimulation of the adrenals bycorticotropin suppresses hepatic low-density lipoprotein and high-density lipoprotein receptors and increases plasma cholesterol. Endocrinology 2002 ; 143, 1809-16.

Garcia-Diaz DF, Campion J, Milagro FI, Lomba A, Marzo F & Martinez JA (2007) Chronic mild stress induces variations in locomotive behavior and metabolic rates in high fat fed rats. *J Physiol Biochem* **63**, 337-346.

Gamaro GD, Manoli LP, Torres IL, Silveira R & Dalmaz C (2003a) Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in different rat brain structures. *Neurochem Int* **42**, 107-114.

Gamaro GD, Prediger ME, Lopes J, Bassani MG & Dalmaz C (2008) Fluoxetine alters feeding behavior and leptin levels in chronically-stressed rats. *Pharmacol Biochem Behav* **90**, 312-317.

Gandillet P A.2004.évaluation de la cinétiques de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murine d'insuffisance hépatique, Université louise pasteur, strasbourgue, Ecole doctorale Vie et santé . thèse.

Gaignier,F .(le 24 nov 2014**)** Modulation de l'immunité adaptative murine par la micropesanteur simulée, l'hypergravité ou les stress chroniques ultra légers. EA 7300 « Stress, Imunité, Pathogènes ».

GERARD ABADJAN : site histologie du foie et du pancréas http://www.hépathologies.com/acad/h_cd/foipanc.pdf.

Glaser S S, Gaudio E, Miller T, Alvaro D, Alpini G. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. Expert reviews in molecular medicine (2009) 11 : 1-20.

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. 2005. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.* **5**, 243–51.

Gluthg. and HankeW., 1985. A comparison of physiological changes in carp, Cyprinus carpio, induced by several pollutants at sublethal concentrations. The dependency on exposure time. Ecotoxicol. Environ. Sat, 9, 179-188.

Gosling JA; Harris PF; Whitmon I; et al. (2003). Anatomie humaine atlas en couleurs :2ème édition française : de bock, 377p.

Grimm VE, Frieder B. The effects of mild maternal stress during pregnancy on the behavior of rat pups.Int. J. Neurosci. 1987 ; 35 ,65–72.

Guyton, A.C. (1995). The liver as an organ. *Textbook of Medical Physiology* 2nd edition. p.835-840.

H

Hatch H M., Zheng D., Jorgensen M L .et Petersen B E.2002.SDF-1alpha-CXCR4: mechanism for hepatic oval cell activation and bon marrow steam cell recruitement to the injured liver of rats . Cloning steam cells, 4(4):339-51.

Harris Rbs, Gu H. Mitchell, TD. Endale, L. Russo ,M.Ryan ,DH. (2004) Increased glucocorticoid response to a novel stress in rats that have been restrained. *Physiol. Behav*.**81**, 557–68.

Harris, R. B., Palmondon, J., Leshin, S., Flatt, W. P., Richard, D. Chronic disruption of body weight but not of stress peptides or receptors in rats exposed to repeated restraint stress.Hormones and behavior. 2006,49:615-625.

Harris RB, Mitchell TD, Simpson J, Redmann SM, Jr., Youngblood BD & Ryan DH (2002a) Weight loss in rats exposed to repeated acute restraint stress is independent of energy or leptin status. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **282**, R77-88.

Harris RB, Zhou J, Youngblood BD, Smagin GN & Ryan DH (1997) Failure to change exploration or saccharin preference in rats exposed to chronic mild stress. *Physiol Behav* **63**, 91-100.

Harro J, Tonissaar M, Eller M, Kask A & Oreland L (2001) Chronic variable stress and partial 5-HT denervation by parachloroamphetamine treatment in the rat: effects on behavior and monoamine neurochemistry. *Brain Res* **899**, 227-239.

Hasselmann M, editors. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. 2ème ed. Paris: Springer; 2001. p. 151–9.

Hennebelle , M.(6 avril 2012) Acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI n-3) et prévention des dommages cérébraux induits par un stress chronique.(THÈSE DE DOCTORAT Pour l'obtention du grade de DOCTEUR EN SCIENCES DE l'UNIVERSITE PARIS-SUD 11).p.94.

Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK and Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 29:1201-13, 2005.

Hsu DT, Chen FL, Takahashi LK & Kalin NH (1998) Rapid stress-induced elevations in corticotropinreleasing hormone mRNA in rat central amygdala nucleus and hypothalamic paraventricular nucleus: an in situ hybridization analysis. *Brain Res* **788**, 305-310.

I

Ibrahim N, Bosch MA, Smart JL, Qiu J, Rubinstein M, Ronnekleiv OK, Low MJ & Kelly MJ (2003) Hypothalamic proopiomelanocortin neurons are glucose responsive and express K(ATP) channels.*Endocrinology* **144**, 1331-1340.

Iyanagi, T. (2007). Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes:implications for detoxification. Int. Rev. Cytol. *260*, 35–112.

J

Jezova D, Ochedalski T, Kiss A and Aguilera G. Brain angiotensin II modulates sympathoadrenal and hypothalamic pituitary adrenocortical activation during stress. J Neuroendocrinol 10:67-72, 1998.

JG Salway and DK Granner. Metabolism at a Glance. Blackwell Pub, 2004.

Josse , E . (2007)Quelques repères notionnels ; (http://www.resilience-psy.com).

K

Keeney A, Jessop DS, Harbuz MS, Marsden CA, Hogg S & Blackburn-Munro RE (2006) Differential effects of acute and chronic social defeat stress on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and hippocampal serotonin release in mice. *J Neuroendocrinol* **18**, 330-338.

Kim H, Whang WW, Kim HT, Pyun KH, Cho SY, Hahm DH, Lee HJ & Shim I (2003) Expression of neuropeptide Y and cholecystokinin in the rat brain by chronic mild stress. *Brain Res* **983**, 201-208.

Kiss A & Aguilera G (2000) Role of alpha-1-adrenergic receptors in the regulation of corticotropin-releasing hormone mRNA in the paraventricular nucleus of the hypothalamus during stress. *Cell Mol Neurobiol* **20**, 683- 694.

Kmiec, Z. (2001). Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 161,1-151.

Koolman J, Röhm KH. (1994). Atlas de Poche de Biochimie. Paris: Médecine-Sciences Flammarion. 426p.

Kubera M, Basta-Kaim A, Holan V, Simbirtsev A, Roman A, Pigareva N, Prokopieva E & Sham J (1998)Effect of mild chronic stress, as a model of depression, on the immunoreactivity of C57BL/6 mice. *Int J Immunopharmacol* **20**, 781-789.

Kyrou I & Tsigos C (2009) Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol* **9**, 787-793.

L

Lavergne –Solve A., Mosnier J F .2005. Lésions élémentaire des cellules, tissus et organes . (chapitre 2).

Lefrancq ,S.(2007). Place de l'irm dans le bilan d'extension et de resecabilite des tumeurs de kalskin :etude retrospective de 1996 à 2006 .(Universite catholique de louvain faculte de medecine cliniques univesitaires saint –luc bruxelles) .p. 7-15.

Libbrecht, L., and Roskams, T. (2002). Hepatic progenitor cells in human liver diseases.Semin. Cell Dev. Biol. *13*, 389–396.

Losser, M.R.. PAYEN D.(1996) Mechanisms of liver damage. *Semin. Liver Dis.* 16,357-367.

LS Sidossis, CA Stuart, GI Shulman, GD Lopaschuk, and RR Wolfe. Glucose plus insulin regulate fat oxidation by controlling the rate of fatty acid entry into the mitochondria. Journal of Clinical Investigation, 98(10) :2244, 1996.

Lu XY, Kim CS, Frazer A & Zhang W (2006) Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 1593-1598

M

Makino S, Asaba K, Nishiyama M & Hashimoto K (1999) Decreased type 2 corticotropin-releasing hormone receptor mRNA expression in the ventromedial hypothalamus during repeated immobilization stress.*Neuroendocrinology* **70**, 160-167.

Marin MT, Cruz FC & Planeta CS (2007) Chronic restraint or variable stresses differently affect the behavior, corticosterone secretion and body weight in rats. *Physiol Behav* **90**, 29-35.

Malik ,R.. Selden C., Hodgson H.(2002). The role of non-parenchymal cells in liver growth. *Semin. Cell DevelopBiol.* 13,425-431.

Martoja R., Martoja-Pierson M. (1967). "Initiation aux techniques de l'histologie animale". *Paris, Masson*. 345 p.

Màrquez, C. Nadal, R. Armario, A. (2004). The hypothalamic-pituitary-adrenal and glucose responses to daily repeated immobilisation stress in rats: individual differences.*Neuroscience*.**123**, 601–12.
Martoja R., Martoja-Pierson M. (1967). "Initiation aux techniques de l'histologie animale". *Paris, Masson*. 345 p.

Mezaoui,FZ. 2012 (Effet du stress auditif sur l'équilibre hydrominéral et sur l'histophysiologie de la glande surrénale chez le rat mâle Wistar, Rattus Norvegicus) - repository.usthb.dz.

Moore, KL. DALLEY, A**.** (2007). Anatomie médicale, Aspects fondamentaux et applications cliniques 2ème édition. Bruxelles de boeck, p1209.

MOUTOU K.A., BRAUNBECK T. and HOULIHAN D.F., 1997. Quantitative analysis ofalterations in liver ultrastructure of rainbow trout Oncorhynchus mykiss after administration of the aquaculture antibacterials oxolinic acid and flumequine. Dis.Aquat. Org., 29, 21-34.

N

Nonogaki K (2000) New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* **43**,533-549.

O

Olivier B, Zethof T, Pattij T, van Boogaert M, van Oorschot R, Leahy C, Oosting R, Mairesse J, Lesage J, Breton C, Breant B, Hahn T, Darnaudery M, Dickson SL, Seckl J, Blondeau B, Vieau D, Maccari S, Viltart O. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. Am. J. Physiol: Endocrinol. Metab. 2007a ; 292, E1526–E1533.

Outtara ;Y(1999)Etude de l'activité des extraits aqueux des plantes hepatotropes sur le foie de souris soumises a une intoxication au tétrachlorure de carbone .P7-10.

P

Pleéas-Solarovié B. et Leposavic G. 2005. Morphometric chandes in the adrenal medulla of intact an ethane dimethanesulphonate (EDS)-injected rats subjectedto chronic trratement with isoproternol or propranolol. Journalof experimental animal science, 43:117-125.

Pothion S, Bizot JC, Trovero F & Belzung C (2004) Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress. *Behav Brain Res* **155**, 135-146.

Prentki M, Joly E, El-Assaad W et Roduit R; 2002. Malonyl-00A signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in béta-celI adaptation and failure in the etiology of diabetes; 51 (suppl3):*S405-13.*

R

Richard D, Lin Q & Timofeeva E (2002) The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance. *Eur J Pharmacol* **440**, 189-197.

R.M. Landau, Uptake on thyrotropin-releasing hormone, Thyroid Today XVI (1) (1993).

R.M. Landau P.L. Mote, J. Wingo, J.B. Tillman, R.L. Walford, S.R. Spindler, Calories and aging alter gene expression for gluconeogenic, glycolitic, and nitrogen-metabolizing enzymes, Am. J. Physiol. (Endocinol. Metab). 277 (1999) E352–E360.

Romeo RD, Karatsoreos IN, Jasnow AM & McEwen BS (2007b) Age- and stress-induced changes in corticotropin-releasing hormone mRNA expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Neuroendocrinology* **85**, 199-206.

Romeo RD, Karatsoreos IN, Ali FS & McEwen BS (2007a) The effects of acute stress and pubertal development on metabolic hormones in the rat. *Stress* **10**, 101-106.

ROSMOND R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2005, **30** : 1-10

Robert, S.(2016)**.** Caractérisation des signaux de danger et de la signalisation cellulaire dans le développement de la fibrose hépatique, p 5-6.

Rybkin, II, Zhou Y, Volaufova J, Smagin GN, Ryan DH & Harris RB (1997) Effect of restraint stress on food intake and body weight is determined by time of day. *Am J Physiol* **273**, R1612-1622.

S

SauvametJ. Belghiti, Vilgrain.(2002). *Imagerie du foie, des voies biliaires, du pancréas et de la rate*. Ed. Flammarion.

Selye H (1976) The stress of life, 2d edition ed: Papermark Edition.

Semiane, N. (2007). Influence nutritionnelle sur certains paramètres biochimiques plasmatiques et hépatiques chez un rongeur désertique nocturne, la gerbille *« Gerbillus gerbillus »*p.32-37

Setvens, A . LOWEN, J. (2006). Histologie humaine 3ème édition. Paris : Elsevier, p459.

Sell, S. (2001). Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. Hepatol. Baltim. Md *33*, 738–750.

Shekhar A, Truitt W, Rainnie D, Sajdyk T. (2005) Role of stress, corticotrophin releasing factor (CRF) and amygdala plasticity in chronic anxiety. *Stress Amst. Neth.* **8**, 209–19.

Spandrio S, Sleiman I, Scalvini T, et al. Lipoprotein (a) in thyroid dysfunction before and after treatment. HormMetab Res 1993 ; 25, 586-9.

Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids insteroidogenic cells. Endocr Rev 1996 ; 17, 221-44.

T

Tauchi M, Zhang R, D'Alessio DA, Seeley RJ & Herman JP (2008) Role of central glucagon-like peptide-1 inhypothalamo-pituitary-adrenocortical facilitation following chronic stress. *Exp Neurol* **210**, 458-466.

Tauchi M., Zhang R., D'Alessio DA., Seeley RJ. et Herman JP. 2008. Role of central glucagon-like peptide-1 in hypothalamo-pituitary-adrenocortical facilitation following chronic stress. Exp Neurol, 210: 458-466.

Taskinen MR, Beltz WF, Harper I, Fields RM, Schonfeld G, Grundy SM, et al. (1986). "The effects of non insulin-dependent diabetes mellitus on VLDL triglyceride and VLDL apoB metabolism: studies before and after sulfonylurea therapy". *Diabetes.*, 35:1268–1277.

Tafet, GE. BERNARDINI, R. (2003) Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. **27**, 893–903

Taskinen M.R., Nikkila E.A., Kuusi T., Harno K. (1982). "Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 diabetes associated with obesity". *Diabetologia.*, 22: 46–50.

Tordjmann T, Combettes L, Claret M. Foie et calcium intracellulaire. Hépato-gastro 2000 ; 3 : 185-92.

Trinder P. (1969). "Determination of glucose in blood using glucose oxidase with analternative oxygen acceptor". *Ann Clin Biochem.*, 6 : 24.

U

Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC & Herman JP (2006b) Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **291**, E965-973.

Unger R H; 2002. Lipotoxic diseases. Aimu Rev Mcd; *53:* 319-36.

Unger R H; 2003. The physiology of cellular liporegulation. Annu Rev Physiol; *65:* 333-47.

V

Vital. (page visitée le 26 Décembre 2007). Site Doctissimo, [en ligne]. Adresse URL:www.doctissimo.fr/html/dossiers/hepatites/sa_5059_foie_organe_multifonctions.htm

W

Waldherr M, Nyuyki K, Maloumby R, Bosch OJ & Neumann ID (2010) Attenuation of the neuronal stress responsiveness and corticotrophin releasing hormone synthesis after sexual activity in male rats. *Horm Behav* **57**, 222-229.

Wetzler S, Jean-Joseph G, Even P, Tome D and Larue-Achagiotis C. Acute thirdventricular administration of leptin decreases protein and fat in self-selecting rats.Behav Brain Res 159:119-25, 2005

WRIGHT P.A., PERRY S.F. and MOON T.W., 1989. Regulation of hepatic glucogenesisand glycogenolysis by catecholamines in rainbow trout during environmental hypoxia. J. exp. Biol., 147, 169-188.

Y

Yibchok-anun, S., and Hsu, W.H. (1998). Effects of arginine vasopressin and oxytocin on glucagon release from clonal alpha-cell line In-R1-G9: involvement of V1b receptors. Life Sci. 63: 1871– 1878.

Young ,B . LOWJ .STEVENS , A . et al.(2008). Atlas d'histologie fonctionnelle de welter 2ème édition Bruxelles de boeck, p437.

Yong D. L., Pestaner L., Gillerman V. (1975). "Effects of drugs on clinical laboratory tests". *Clin Chem*., 21: 1D-432D.

Les annexes

Annexe :

Formol à 10%

Formol(36%)……400ml.

Eau distillée ……2500ml.

Annexe : 2

Ethanol (alcool)

-**Ethanol (70%) :**

Ethanol pure (100%) ……70ml.

Eau distillée …… .30ml.

-**Ethanol (95%) :**

Ethanol pure(100%) ……95ml.

Eau distillée……..5ml.

Annexe : 3

Eau gélatinée

Gélatine (poudre ou plaque)…….0,4g.

Eau distillée ……...100ml.

Dissoudre 0,4 g de gélatine en plaque ou poudre dans 100ml d'eau distillée, après chauffage et dissolution, ajouter un agitateur puis filtrer et laisser refroidir.

Annexe : 4

Tableau récapitulatif des différentes étapes des techniques histologiques :

Etapes	produits	Nombre des bains	temps	température
Fixation	Formol	/	≈ semaine	Ambiante
Rinçage	Eau courant	5 bains	5min/bain	Ambiante
déshydratation	Alcool à degré croissant : 70% 95% 100%	 2bains 2bains 2bains	 10min/bain 10min/bain 10min/bain	 Ambiante
Inclusion	Xylène Paraffine pure	2bains 2bains	1min /bain 2h/bain	Ambiante Etuve à60°C
Confection des blocs	Paraffine pure	/	/	Ambiante
Coupes par microtome et étalement (eau gélatinée)				
Déparaffinage	Xylène	2bains	30min/bain	Ambiante
Réhydratation	Alcool décroissant : 100% 95% 70% Eau distillée	 2bain 2bain 2bain 3bain	 2min/bain 2min/bain 2min/bain passage	 Ambiante
Coloration topographique	Trichome de Masson Hématoxyline-Eosine (H&E)	/ /	3min Quelque sec	Ambiante

déshydratation	Alcool croissant : 95% 100% Xylène	 1bain 1bain 1bain	Quelque sec/bain	Ambiante
Montage entre lame et lamelle à l'aide de l'eukitt				
Observation à la microscopie photonique (40,100)				

Annexe : 4

Tableau : récapitulatif des valeurs du poids corporel (g) chez les deux lots expérimentaux.

1. Groupe témoin :

	J 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	M pendant 28j
T1	**29**	**40**	**42**	**45**	**47**	**42**	**43**	**45**	**46**	**46**	**47**	**48**	**50**	**52**	**53**	**46,14**
T2	**34**	**47**	**50**	**53**	**54**	**55**	**58**	**59**	**60**	**61**	**60**	**60**	**60**	**62**	**62**	**57,21**
T3	**37**	**54**	**56**	**58**	**60**	**60**	**61**	**62**	**61**	**62**	**63**	**62**	**62**	**63**	**63**	**60,5**
T4	**30**	**44**	**47**	**50**	**53**	**55**	**56**	**57**	**58**	**58**	**59**	**59**	**60**	**62**	**63**	**55,79**
T5	**36**	**51**	**54**	**55**	**55**	**54**	**54**	**56**	**57**	**58**	**58**	**59**	**69**	**70**	**68**	**58,43**
T6	**35**	**51**	**54**	**57**	**61**	**62**	**62**	**62**	**60**	**60**	**61**	**59**	**58**	**57**	**55**	**58,5**
T7	**31**	**45**	**50**	**53**	**57**	**58**	**58**	**59**	**60**	**61**	**60**	**61**	**64**	**65**	**66**	**58,36**
T8	**35**	**49**	**51**	**54**	**56**	**57**	**58**	**59**	**60**	**60**	**61**	**62**	**62**	**63**	**60**	**58**
Moyenne	**33.4**															**56,62**
Ecartype	**2.97**															**4,43**
SEM	**1.05**															**1,57**

2.Groupe stressé

	J 0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	M pendant 28j
S1	**30**	**40**	**49**	**43**	**44**	**46**	**50**	**48**	**50**	**50**	**53**	**54**	**55**	**55**	**56**	**49,5**
S2	**33**	**49**	**47**	**51**	**52**	**51**	**49**	**48**	**48**	**47**	**46**	**46**	**46**	**47**	**45**	**48**
S3	**32**	**43**	**47**	**48**	**49**	**50**	**49**	**49**	**47**	**46**	**48**	**50**	**45**	**45**	**46**	**47,29**
S4	**31**	**46**	**47**	**48**	**46**	**43**	**45**	**41**	**42**	**57**	**57**	**60**	**60**	**61**	**63**	**51,14**
S5	**32**	**45**	**46**	**51**	**51**	**53**	**55**	**55**	**57**	**56**	**59**	**63**	**62**	**63**	**64**	**55,71**
S6	**31**	**45**	**46**	**51**	**52**	**51**	**55**	**49**	**55**	**51**	**54**	**56**	**56**	**59**	**60**	**52,86**
S7	**33**	**49**	**48**	**55**	**53**	**58**	**55**	**55**	**50**	**66**	**67**	**68**	**70**	**71**	**73**	**59,86**
S8	**33**	**45**	**52**	**53**	**56**	**57**	**63**	**63**	**66**	**64**	**62**	**60**	**62**	**62**	**64**	**59,21**
Moyenne	**31,88**															**52.95**
Ecartype	**1,13**															**4,87**
SEM	**0,4**															**1,72**

Jour / Les groupes	Avant (j0=initial)	Pendant 28eme jour (final)
Gr I (Témoins)	**33,75±1,05 g**	**56,62±1,57 g**
Gr II (Stressé)	**31,88±0,4 g**	**52,95±1,72 g**

poids ± ESM ; n=Nombre d'effectif .P=0,20>0,05 et p= 14>0,05 (N .S).

Annexe : 6

Tableau : variation du taux de Triglycéride (g /l) chez les deux groupes des hamsters (contrôle et stressé).

Triglycéride (g /l)		
Animal	**Contrôle**	**stressé**
1	1 ,61	2 ,02
2	1,4	2,68
3	1,68	2,1
4	1 ,39	1,25
5	2 ,45	1,3
6	2,2	3,6
7	1,6	3,03
8	1,4	/
Moyenne	**1,72**	**2 ,28**
Ecart- type	**0,40**	**0,87**
SEM	**0,14**	**0, 32**

Hamster témoin	**1,72±0,14**
Hamster stressé	**2,28±0,32**

Triglycéride ± ESM ; n=Nombre d'effectif .P=0,19>0,05(N .S).

Annexe : 7

Tableau : Variation du taux de la glycémie (g /l) chez les deux groupes des hamsters (témoin et stressé).

Glycémie (g/l)		
Animal	**Témoin**	**stressé**
1	1, 3	1,08
2	1,02	0,79
3	0,66	0,94
4	0,8	0,74
5	0,98	0,8
6	0,67	0,71
7	0 ,7	0,73
8	0,69	0,75
Moyenne	**0,80**	**0,82**
Ecart -type	**0,16**	**0,12**
SEM	**0,05**	**0,04**

Hamster témoin	**0,80 ±0,05**
Hamster stressé	**0,82 ±0,04**

Glycémie ±SEM ;n=Nombre d'effectif .P= 0.71 (N.S).

Annexe : 9

Tableau : variation du taux de cholestérol (g /l) chez les deux groupes des hamsters (témoin et stressé).

Cholestérol (g/l)		
Animal	**Témoin**	**stressé**
1	0 ,46	0,65
2	0,87	0,86
3	0,77	0,72
4	0,68	0,81
5	0 ,94	0,71
6	0,64	0,91
7	0,37	0,73
8	0,91	/
Moyenne	**0,71**	**0,77**
Ecart- type	**0,21**	**0,09**
SEM	**0,07**	**0,03**

Hamster témoin	**0,71±0,07**

Hamster stressé	**0,77±0,03**

Cholestérol±ESM ; n=Nombre d'effectif .p=0,26>0,05 (N.S).

Annexe :10

Tableau :Varaition de la taille des cellules et noyons (µm) chez les hamsters stressé et contrôle

ECHT	D/ CELL	D/ NY		ECHT	D/ CELL	D/ NY
C F X 100 1	10,58	4,74		E F X 100 1	12,76	6,19
C F X 100 2	11,8	5,18		E F X 100 2	10,3	5,03
C F X 100 3	12,6	5,69		E F X 100 3	13	5,71
C F X 100 4	11,95	5,36		E F X 100 4	12,94	6,09
C F X 100 5	11,22	5,36		E F X 100 5	11,26	5,22
C F X 100 6	12,64	5,67		E F X 100 6	11,06	5,06
C F X 100 7	12,14	5,5		E F X 100 7	12,73	5,76
C F X 100 8	10,36	4,82		E F X 100 8	11,77	5,1
C F X 100 9	11,33	4,8		E F X 100 9	12,52	5,32
C F X 100 10	10,68	4,24		E F X 100 10	11,06	5,04

MOY	**11,53**	**5,14**		**MOY**	**11,94**	**5,45**
ECT	**0,83**	**0,37**		**ECT**	**0,97**	**0,45**
ESM	**0,26**	**0,12**		**ESM**	**0,31**	**0,14**

Variations la moyenne et ESM des cellules

Hamster témoin	**11.53 ±0.26**
Hamster stressé	**11.94 ±0.31**

Variations la moyenne et ESM des noyaux :

Hamster témoin	**5.14 ±0.12**
Hamster stressé	**5.45 ±0.14**