

N° d'ordre :50/2010-M/SN

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
HOURI BOUMEDIENE
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES



MEMOIRE DE MAGISTER

EN : SCIENCES DE LA NATURE

Spécialité : **Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire**

Présenté Par : **KHENE M'hammed Amine**

Thème :

Effet du stress auditif à long terme sur les paramètres cardiovasculaires, le comportement alimentaire et l'activité de l'axe corticotrope, chez le rat Wistar.

Soutenue le : 17 / 06 / 2010, Devant le jury composé de :

Mr B. ASSELAH	Professeur à l'USTHB	Président
Mr A.ABDELMALEK	Maître de conférences à l'USTHB	Rapporteur
Mme F. CHENTLI	Professeur CHU Bab El Oued	Examinatrice
Mme Z. HAMOULI	Maître de conférences à l'USTHB	Examinatrice
Mme S. OUALI-HASSNAOUI	Maître de conférences à l'USTHB	Examinatrice
Mme F.Z. NIBOUCHA	Maître assistante A à l'USTHB	Invitée

AVANT PROPOS

Les travaux qui font l'objet de ce mémoire ont été réalisés au sein du laboratoire de neurosciences comportementales et cognitives de la faculté des sciences biologiques, à l'USTHB (université des sciences et de la technologie Houari Boumediene), dirigé par le professeur **Boualam ASSELAH**.

Je lui suis reconnaissant de m'avoir donné l'opportunité d'intégrer une équipe de son laboratoire et d'avoir accepté d'être le président du jury.

Je voudrais témoigner ma reconnaissance au directeur de thèse Docteur **Abdelouadoud ABDELMALEK** pour avoir encadré cette thèse. Je le remercie particulièrement pour sa rigueur scientifique, son exigence, sa disponibilité et ses encouragements, en me faisant partager son expérience et ses connaissances scientifiques, et aussi pour m'avoir supporté durant ces années.

J'exprime ensuite mon estime et mes remerciements aux membres de mon jury :

A **Mme Farida CHENTLI**, professeur au Service d'Endocrinologie Centre Hospitalo-universitaire (CHU) Mohamed Lamine-Debaghine de Bab El Oued Je la remercie pour m'avoir aidé à réaliser une partie de ce travail au sein de son service et pour avoir accepté de l'examiner. Qu'elle trouve ici l'expression de nos profonds remerciements.

Mes remerciements vont à **Mme Zohra HAMOULI**, Maître de conférences à l'USTHB pour avoir accepté avec gentillesse d'examiner ce modeste travail. Qu'elle trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

Mes remerciements vont aussi à **Mme Saliha OUALI-HASSNAOUI**, pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Qu'elle trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

Je tiens à remercier **Mme Fatima Zohra NIBOUCHA**, Maître de conférences à l'USTHB, pour avoir accepté d'être parmi les membres du jury de mon mémoire. Merci pour les conseils que vous m'avez prodigués dans la correction du manuscrit.

Mes remerciements vont également à **Monsieur KHELKHAL**, ainsi qu'à Madame Hamouli de la Faculté des Sciences Biologiques, pour m'avoir permis d'utiliser le matériel de leur laboratoire, ainsi que pour leur amabilité.

Je remercie vivement **Monsieur RAMRAM**, Chargé de cours à la Faculté d'électronique (USTHB), qui a mis au point dans son laboratoire le bruit qui a servi à notre étude. Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre gratitude

Je tiens à remercier chaleureusement tous les membres du laboratoire de neurosciences comportementales et cognitives : chercheurs, techniciens et étudiants, pour nous avoir aidé à concrétiser ce travail.

Je remercie aussi le personnel du laboratoire de service endocrinologie CHU Bab El Oued pour m'avoir aidé à réaliser le dosage de l'ACTH.

Je remercie toute ma famille, mes amis de près ou de loin, pour m'avoir soutenu durant mes études et pendant la réalisation de ma thèse.

LISTE DES ABREVIATIONS

α -MSH : α -Melanocyte Stimulating Hormone
5-HT: Sérotonine
A : Adrénaline
ACTH : Adeno corticotropin hormone
AgRP: Agouti related peptide
ARC : Noyau arqué
AVP : Arginine vasopressine
CART: Cocaine and amphetamine regulated transcript
CRH: Corticotropin releasing hormone
DHEA: Déhydroépiandrostérone
GC: Glucocorticoïde
GH-RH : Growth hormone releasing hormone
HHS : Hypothalamus-hypophysaire-surrénalienne
HL : Hypothalamus latéral
HTA : Hypertension artérielle
MC : Minéralocorticoïdes
NA : Noradrénaline
NDM : Noyau dorso médian
NPV : Noyau Para Ventriculaire
NPY: Neuropeptide Y
NTS : Noyau du tractus solitaire
NVM : Noyau ventro médian
POMC: Pro-opio mélano cortine
PVN : Noyau paraventriculaire
SE : Système endocrinien
SGA : Le Syndrome général d'adaptation
SHR : Spontaneously hypertensive Rats
SL : Système limbique
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
SNS : Système nerveux sympathique
STH : Somatotropine hormone
TRH : Thyroïd releasing hormone
VMH : Hypothalamus ventro-médian

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

1^{er} CHAPITRE

RAPPELS

I.1- Définition du stress	3
I.2.- Les facteurs stressants	3
I.3.- Les réponses au stress	3
I.3.1.- La réponse physiologique	3
I.3.2.- Les réponses psychologiques	5
I.3.3.- Les réponses psychosomatiques.....	5
I.4.- Les structures impliquées dans le stress.....	5
I.4.1.- Le cortex cérébral	5
I.4.2.- Le cerveau limbique	6
I.4.3.- L'hypophyse	7
I.4.4.- Les glandes surrénales	7
I.5.- Les voies et les centres nerveux impliqués dans le stress auditif.....	8
I.6.- Le mécanisme général du stress.....	10
I.7.- Le syndrome général d'adaptation.....	12
I.7.1.- Phase d'alarme	12
I.7.1.1.- Effets cardiovasculaires et respiratoires	12
I.7.1.2.- Effets métaboliques.....	12
I.7.1.3.- Effets au niveau du cerveau	13
I.7.2.- Phase de résistance	14
I.7.2.1.- Stimulation de la sécrétion	14
I.7.2.2.- Les effets des glucocorticoïdes	14
I.7.3.- Phase d'épuisement et pathologies	15
I.7.3.1.- Pathologies somatiques	16
I.7.3.2.- Pathologies psychiques	16
I.7.3.3.- Trouble du comportement socioprofessionnel	16

2^{ème} CHAPITRE
MATERIEL ET METHODE

II.- Rappel sur le stress auditif.....	17
II.1.- Les paramètres du bruit sonore	17
II.1.1.- L'intensité du bruit	17
II.1.2.- La durée d'exposition au bruit	17
II.1.3.- La fréquence des sons	18
II.2.- Étude du stress auditif chez le rat Wistar	19
II.3.- Matériel biologique	19
II.4.- Caractéristiques du stress auditif	19
II.5.- Analyses statistiques	20

3^{ème} CHAPITRE
EFFETS DU STRESS SUR LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

III.1- Introduction	21
III.2.- Les structures centrales impliquées dans le comportement alimentaire.....	21
III.3.- La régulation du comportement alimentaire lors d'un stress.....	23
III.3.1.- La régulation centrale	23
III.3.1.1.- L'axe noyau arqué - noyau paraventriculaire	23
III.3.1.2.- Les monoamines.	27
III.3.2.- La régulation par les facteurs périphériques.....	27
III.4.- Matériel et méthodes	28
III.4.1.- Matériel.....	28
III.4.1.1.- Matériel biologique.....	28
III.4.1.2.- Matériel d'expérimentation.....	28
III.4.2.- Méthodes	28
III.4.2.1.- Méthode expérimentale.....	28
III.5.- Résultats	29
III.5.1.- Effets du stress sur la prise de nourriture.....	29
III.5.2.- Effets du stress sur le poids corporel.....	30
III.6.- Discussion.....	31
III.6.1.- Effet du stress sur la prise de nourriture	31

III.6.2.- Effet du stress sur le poids corporel.....	32
III.7.- Conclusion	33

4^{ème} CHAPITRE

EFFET DU STRESS SUR LES PARAMETRES CARDIOVASCULAIRES

IV.1- Introduction	34
IV.2- Matériel et méthodes	34
IV.2.1- Matériel.....	35
IV.2.1.1- Matériel biologique	35
IV.2.1.2.- Matériel de chirurgie et d'enregistrement.....	35
IV.2.2- Méthodes.....	35
IV.2.2.1- Anesthésie de l'animal.....	36
IV.2.2.2.- Mise en place du cathéter d'enregistrement	36
IV.2.2.3.-Enregistrement de la pression artérielle et la fréquence cardiaque...	36
IV.3.- Résultats	37
IV.3.1.- Effet du stress auditif sur les paramètres cardiovasculaires	37
IV.3.1.1.- Sur la pression artérielle moyenne.....	37
IV.3.1.2.- Sur la fréquence cardiaque	37
IV.4 Discussion.....	38
IV.5.- Conclusion	39

5^{ème} CHAPITRE

EFFETS DU STRESS SUR L'AXE CORTICOTROPE

V.1- Introduction	40
V.2- Biologie de l'adenocorticotropin hormone (ACTH).....	40
V.2.1.- Biosynthèse de l'ACTH.....	40
V.2.2.- La sécrétion du l'ACTH.....	41
V.2.3.- Régulation de sa sécrétion	41
V.3.- L'ACTH au cours d'un stress.....	42
V.4.- Matériel et méthodes.....	43
V.4.1.- Matériel	43

V.4.2.- Méthode	43
V.4.3.- Principe du dosage de l'ACTH.....	43
V.5.- Résultats.....	46
V.5.1.-Effet d'un stress auditif de 30 minutes sur la sécrétion d'ACTH.....	46
V.5.2.-Effet d'un stress auditif de 28 jours sur la sécrétion d'ACTH.....	46
V.6- Discussion.....	47
V.6.1.- Effet du stress de 30 minutes sur la sécrétion de l'ACTH.....	48
V.6.2.- Effet de deux semaines de stress auditif sur la sécrétion de l'ACTH.....	48
V.6.3.- Effet de quatre semaines de stress auditif sur la sécrétion de l'ACTH....	50
V.7.- Conclusion	50
CONCLUSION GENERALE	52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53
ANNEXES.....	64

INTRODUCTION GENERALE

De tous les facteurs stressants que l'homme subit dans son environnement quotidien, le bruit représente, sans conteste, l'un des éléments le plus répandu et le plus insidieux. Ce bruit est soupçonné depuis plusieurs années être responsable de divers troubles physiologiques et physiques. L'effet du bruit a fait l'objet d'approches et de recherches multiples visant à comprendre ses modes d'action et ses mécanismes. En dépit de ces travaux, le bruit reste aujourd'hui l'une des nuisances les plus mal connues, aussi bien sur le plan de ses effets sur l'individu que sur celui de ses répercussions économiques et sociales.

Notre ignorance repose en premier lieu sur la difficulté de mesurer les conséquences réelles – à court, moyen ou long terme – de l'agression sonore sur des organismes susceptibles de s'adapter et donc de masquer tout ou une partie de ces effets. Elle est renforcée par le fait que le bruit comporte un grand nombre de composantes subjectives et qu'à ce titre il peut être perçu de façon très différente d'un individu à l'autre, avec des réactions variables, donnant lieu à des interprétations le plus souvent contradictoires ou ambiguës.

Depuis le début des années 1960, dans les pays industriels, la fréquence des effets pathologiques du stress auditif augmente sur l'ensemble de la population. Engendré par les contraintes que nous subissons chaque jour, il serait à l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires, des comportements anormaux ou encore de dépressions et de l'absentéisme.

Au cours des dernières années Le stress auditif a été de plus en plus impliqué dans la perturbation de l'homéostasie et dans la genèse de diverses pathologies telles que l'hypertension et la perturbation du comportement.

L'objectif de notre travail est d'évaluer les effets du stress auditif (30 minutes, 95dB et 2.64 KHz) à long terme (28 jours) sur la régulation du système cardiovasculaire, le comportement alimentaire et la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). Notre hypothèse expérimentale est que le stress auditif pourrait perturber le fonctionnement de l'organisme et le comportement de l'animal, s'il était répété sur une longue période.

Afin, de mieux comprendre le mécanisme neurobiologique du stress, nous allons exposer dans la première partie de notre travail des rappels bibliographiques. Dans la deuxième partie, nous présenterons l'effet du stress auditif à long terme sur le comportement alimentaire. Dans la troisième partie, une étude sur l'effet du même stress sur le système cardiovasculaire sera présentée. Enfin, dans la quatrième partie nous essayerons d'approcher l'état de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien pendant ce stress chronique, grâce le dosage de l'ACTH plasmatique.

1^{er} CHAPITRE

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I.1. Définition du stress :

Le stress est une réaction d'alarme et de défense de l'organisme face à une agression ou à une menace et, par extension, face à toute situation contraignante ou désagréable (Selye, 1936).

La signification du stress vient du latin, *stringere* et *stressus* qui signifie serré. Stress signifie étroitesse et oppression. C'est une réponse de l'organisme aux facteurs d'agression physiologiques et psychologiques ainsi qu'aux émotions (agréables ou désagréables) qui nécessitent une adaptation (élément de la théorie du syndrome d'adaptation).

Le stress est une stimulation ponctuelle, agressive ou non, (détresse ou eustress), qui déclenche un ensemble de réactions non spécifiques de l'organisme impliquant des réponses neuronales, neuroendocrines, métaboliques et comportementales. Ces réponses se rassemblent dans le syndrome général d'adaptation au stress qui permet à un individu de faire face au stress/stresseur de manière plus ou moins adaptée.

I.2. Les facteurs stressants :

Ce sont des événements exceptionnels, soudains et brutaux, tels que les agressions physiques (viol, prise d'otage, bombardement, accident, catastrophe, etc.), ou des situations contraignantes de la vie courante telles que les nuisances sonores, les rythmes de travail trop rapides, les conflits et disputes, et les soucis financiers, etc.). Ces agents stressants sont ceux qui perturbent le maintien de l'homéostasie.

I.3. Les réponses au stress :

Certains chercheurs ont défini la réaction au stress comme étant un ensemble de réponses non spécifiques de l'organisme pour faire face à des situations jugées agressives.

I.3.1. La réponse physiologique :

La réponse physiologique au stress se caractérise par l'apparition d'une accélération du rythme cardiaque (Herd, 1991), une amplification de la respiration, et une élévation de la tension artérielle. Elle se manifeste aussi par la sécrétion des hormones corticosurrénales qui à terme peuvent engendrer des affections diverses (Figure 1).

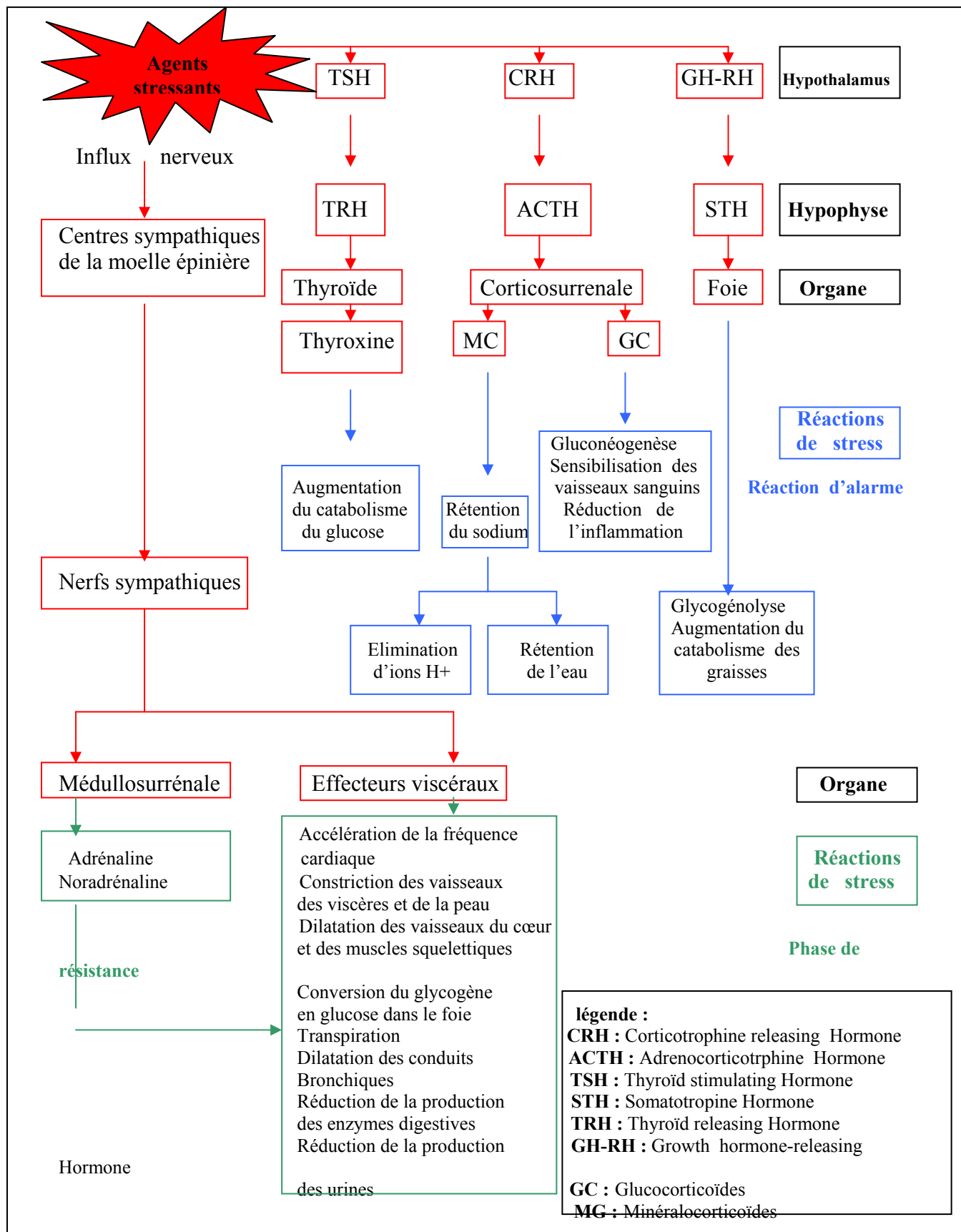


Figure 1 : Réponses physiologiques et neuroendocriniennes aux agents stressants au cours du syndrome général d'adaptation (Tortora et Anagnostakos, 1988).

I.3.2. Les réponses psychologiques :

Le stress psychologique est un état de tension, de préoccupation ou d'activations excessives subies par un individu. Cet état extrême ou tonique, est considéré comme un facteur de vulnérabilité dans le développement de pathologies diverses, physiques et mentales. Sur le plan psychologique le stress peut prendre plusieurs aspects :

- D'obsessions diverses dont découlent des troubles anxieux sévères liées à l'objet du stress (des imageries mentales récurrentes, des cauchemars, des peurs incontrôlées).
- De perte de mémoire, fatigue nerveuse, perte du tonus et démotivation.
- De frustration, de sentiment d'insatisfaction provoqué par le constat du stress où l'on se sent vulnérable et on souffrance et on se sent incapable de s'en sortir de la situation dans laquelle on se trouve.

Si le stress psychologique devient chronique, il apparaît des maladies organiques. Ces maladies sont interprétées comme étant le moyen par lequel le corps indique un malaise psychique. Mais étant donné que physiologiquement le corps ne peut pas extérioriser le stress, ce stress sera refoulé violemment. Il se développe alors une maladie dans le but d'attirer l'attention sur un problème d'ordre psychique. Ce phénomène est appelé somatisation.

I.3.3. Les réponses psychosomatiques :

Le stress doit être considéré comme un équivalent d'une situation d'impasse, car ni la fuite, ni l'attaque ne sont possibles. Le problème ne trouvant pas de solution, le sujet stressé s'engage vers la dépression ou la somatisation. Le stress chronique peut aussi engendrer une déficience du système immunitaire, et à terme une cellule saine peut se développer en cancer. Le stress possède également des influences sur les fonctions digestives à long terme il peut provoquer des lésions et des ulcères gastriques.

I.4. Les structures impliquées dans le stress :

I.4.1. Le cortex cérébral :

- **les aires sensorielles du cortex** : reçoivent l'information provenant du thalamus.
- **le lobe temporal** : rappelle les expériences passées (mémoire implicite).

I.4.2. Le système limbique :

Ce qui correspond au cerveau émotionnel et viscéral composé du thalamus, de l'hypothalamus, de l'amygdale, de l'hippocampe ; ce sont des structures impliquées dans les besoins et les pulsions primitives telles que le stress, l'excitation sexuelle, la colère, l'agressivité, la récompense (Figure 2).

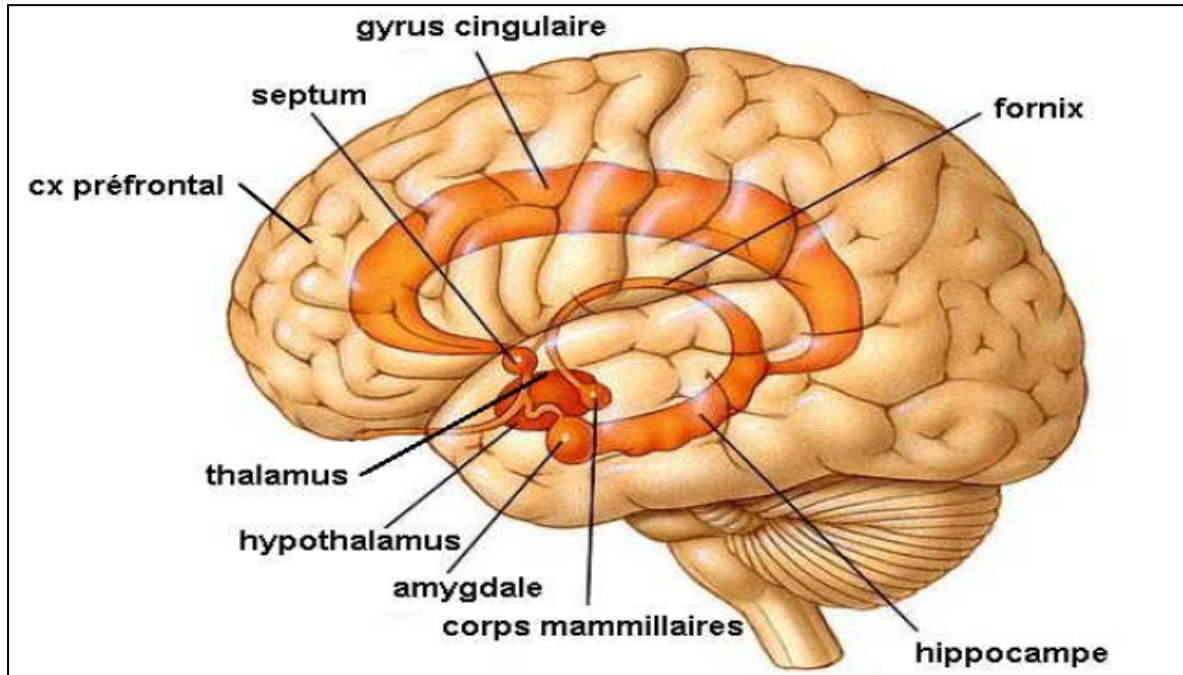


Figure 2 :

Figure 2 : Schéma représentant les principales structures intervenant dans la réponse au stress (Bear et *al.* 2001).

- **Le thalamus** : centre spécialisé dans la gestion des messages en provenance des organes sensoriels (olfactif, visuel, auditif, kinesthésiques) lesquels sont ensuite dirigés vers les aires spécifiques du cortex cérébral.
- **L'amygdale** : centre de commandement recevant rapidement une information brute en provenance du thalamus pour une action immédiate.
- **L'hippocampe** : centre d'intégration de la mémoire, il reçoit du cortex, d'une façon différée, l'information nécessaire pour l'élaboration de souvenirs conscients à propos d'événements récents (mémoire explicite).
- **L'hypothalamus** : structure sensible à l'action des stressseurs émotionnels, nécessaires à la mise en place de la réponse "fuite/agressivité" par le biais d'une activation du système nerveux autonome. Il joue un rôle primordial dans les fonctions végétatives et

endocriniennes de l'organisme ainsi que dans les comportements émotionnels et alimentaires. Il intervient dans le maintien de l'homéostasie hormonale et dans les réponses adaptatives du système endocrinien face aux situations de stress. Sous l'effet du stress, l'hypothalamus est stimulé au niveau du noyau paraventriculaire dont les neurones disposent de propriété neurosécrétoire. Certains de ces neurones sont en connections avec l'éminence médiane de l'hypothalamus. Sous l'effet du stress, le CRH est libéré dans l'éminence médiane. La sécrétion de CRH s'accompagne de la production d'un autre neuropeptide : l'AVP, principal cofacteur qui a une action synergique avec le CRH. L'ocytocine est également sécrétée à ce niveau avec une action inhibitrice. Ces deux substances permettent une action modulatrice de la sécrétion de l'hormone ACTH par l'hypophyse.

I.4.3. L'hypophyse :

Située sous l'hypothalamus dans la région basale moyenne du cerveau, l'hypophyse est divisée en une partie antérieure et une partie postérieure :

- **La partie antérieure** : elle est contrôlée par l'hypothalamus grâce à la CRH, qui à son tour provoque la libération de l'ACTH, hormone active sur les glandes surrénales.
- **La partie postérieure de l'hypophyse** : elle est sous contrôle nerveux direct de l'hypothalamus. Quand elle est activée, elle libère la vasopressine et l'ocytocine.
- **La partie intermédiaire** : La zone intermédiaire de l'hypophyse qui sous le contrôle de l'hypothalamus sécrète l' α -MSH (α -mélanostimuline hormone).

I.4.4. Les glandes surrénales :

Chaque glande est divisée en trois couches et sécrète trois types d'hormones, une pour chaque couche : les glucocorticoïdes, les androgène et les minéralocorticoïdes. La concentration sanguine de ces hormones peut s'élever dans les conditions de stress (Figure 1).

- **La zone glomérulée sécrète l'aldostérone** : cette hormone antidiurétique provoque une rétention du sel, et d'eau ce qui augmente la pression artérielle. Un excès d'aldostérone cause une hypertension et une baisse du taux de potassium sanguin (kaliémie) à des niveaux parfois dangereux pour le cœur.
- **La zone fasciculée sécrète le cortisol** : libéré dans la circulation sanguine le cortisol stimule le catabolisme des lipides et des protéines en vue de la production d'énergie par :

- Activation de la gluconéogenèse et inhibition de la sécrétion d'insuline pour apporter aux muscles le sucre qui leur est nécessaire.
- Amélioration de la contractilité du muscle cardiaque et de la microcirculation périphérique.
- **La zone réticulée sécrète les hormones sexuelles** : le niveau de ces hormones (DHEA, œstrogènes, testostérone) diminue sous stress.

I.5. Les voies et les centres nerveux impliqués dans le stress auditif :

Le signal auditif est relayé au niveau de nombreux noyaux du tronc cérébral (noyau cochléaire, olive bulbaire supérieure, noyau du lemniscus latéral), via l'oreille interne vers le thalamus auditif (Aitkin et Martin, 1990).

Le thalamus auditif relaye l'information vers le corps genouillé médian du thalamus auditif par lequel est envoyée l'information vers le cortex sensoriel auditif primaire aux aires 41, 42 et 22 de Brodman. Celle-ci est située dans la partie supérieure du lobe temporal sous la scissure de Sylvius ainsi que vers d'autres régions du cerveau antérieur (Ledoux et *al.* 1985, 1987, 1990, 1995).

Des études chez le rat ont démontré qu'un stress auditif fait intervenir certains nombres de zones cérébrales dont la majorité se trouve au niveau du cerveau antérieur et fait activer l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (Campeau et *al.* 1997).

Les régions du cerveau antérieur mises en jeu lors de l'action non spécifique du bruit incluent l'amygdale, le noyau septo-hypothalamique/septum ventrolatéral, le noyau du lit de la strie terminale et plusieurs noyaux préoptiques. Le passage par le cerveau antérieur permet l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (Campeau et *al.* 1997; Burow et *al.* 2005), (Figure 3).

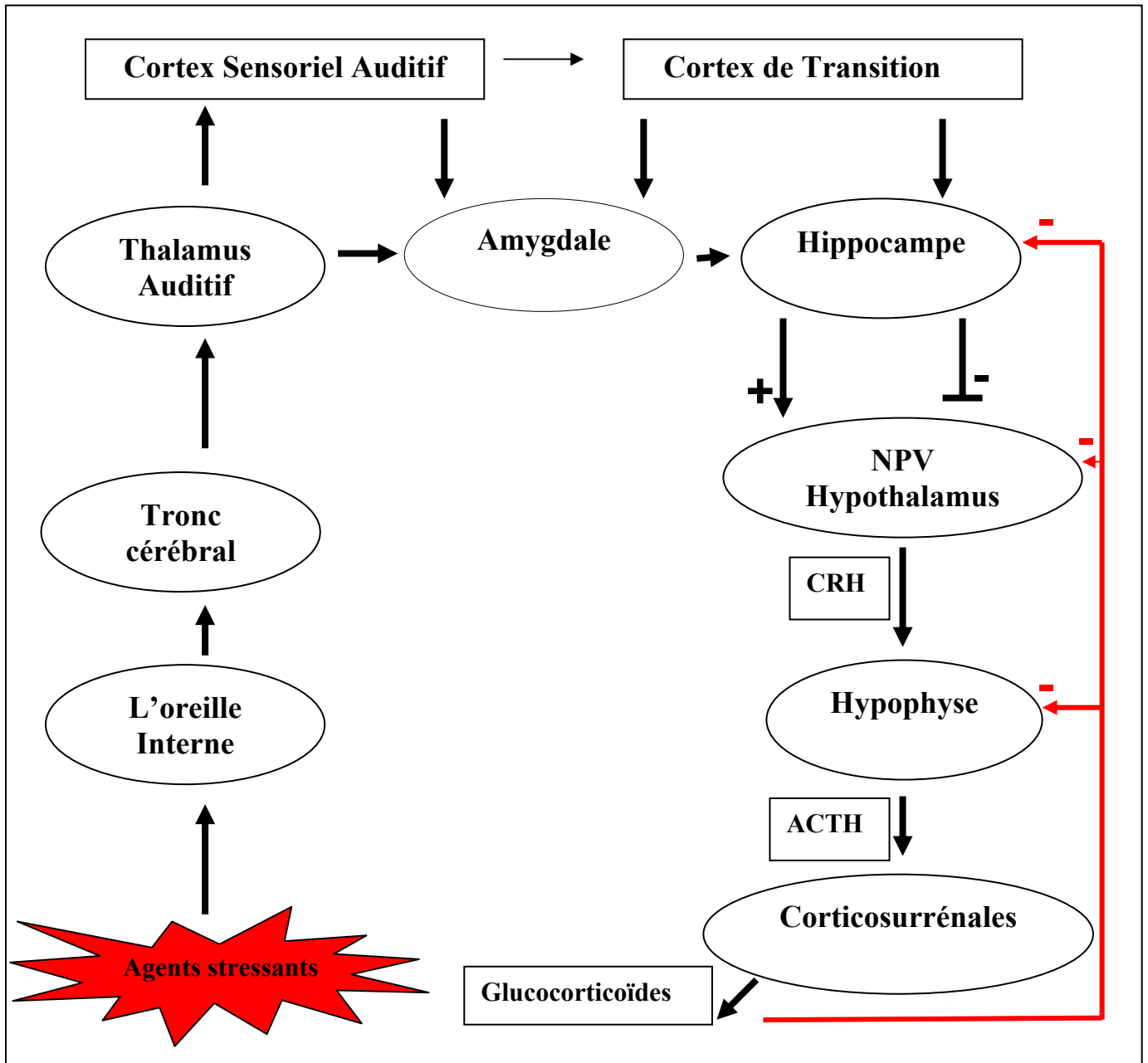


Figure 3 : Les Circuits impliqués dans l'activation des neurones parvocellulaires médians du noyau paraventriculaire, suite à un stress auditif selon le schéma de Campeau (1997) modifié.

1.6. Le mécanisme général du stress :

La réponse de l'organisme au stress met en jeu le système nerveux central, le système nerveux périphérique, et le système endocrinien. Ces systèmes prennent en charge le stress selon trois phases (Figure 4) :

1. La Réception du stress par les organes sensoriels et leurs innervations afférentes
2. La Programmation de la réaction au stress au niveau du cortex et du système limbique.
Le couple cortex/système limbique est un système d'analyse comparative utilisant comme banque de données des « souvenirs » issus d'expériences affectives et de l'apprentissage. Ainsi, le cerveau compare la situation nouvelle (le stress) à des expériences passées afin d'élaborer une réponse adaptée.
3. Le Déclenchement de la réponse de l'organisme par l'amygdale et l'hippocampe qui agissent sur l'hypothalamus et la formation réticulée du tronc cérébral afin d'activer le système nerveux sympathique et le système endocrinien. La formation réticulée déclenche plus particulièrement la réaction d'alarme dont l'amplitude est modulée par le septum latéral.

En outre, les réponses physiologiques au stress mettent en jeu un réseau complexe d'interactions comprenant deux composantes : le système d'alarme (essentiellement nerveux), et le système de défense (essentiellement hormonal). Ainsi, au cours des situations de stress, il y a une activation conjuguée des systèmes catécholaminergiques (central et périphérique) et de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien. La structure et le fonctionnement de ces deux systèmes sont bien différents. Le premier système met en jeu les neurones centraux à noradrénaline du locus coeruleus et le système autonome sympathique dont un des organes cibles est la glande médullosurrénale qui libère la noradrénaline et l'Adrénaline dans la circulation sanguine. Le second, dit neuroendocrinien, recrute séquentiellement les neurones à CRH du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, les cellules corticotropes de l'adénohypophyse et les cellules corticosurréaliennes, et permet ainsi une augmentation des niveaux de glucocorticoïdes circulants. Ces deux systèmes ne sont pas uniquement « câblés » de manière parallèle, mais ils interagissent à tous les niveaux. A la suite d'une agression, l'ensemble des facteurs nerveux et hormonaux, qui participent au syndrome général d'adaptation, va enclencher une réponse coordonnée des cellules médullo et cortico-surréaliennes pour permettre à l'organisme de s'adapter aux conditions créées par un environnement jugé hostile.

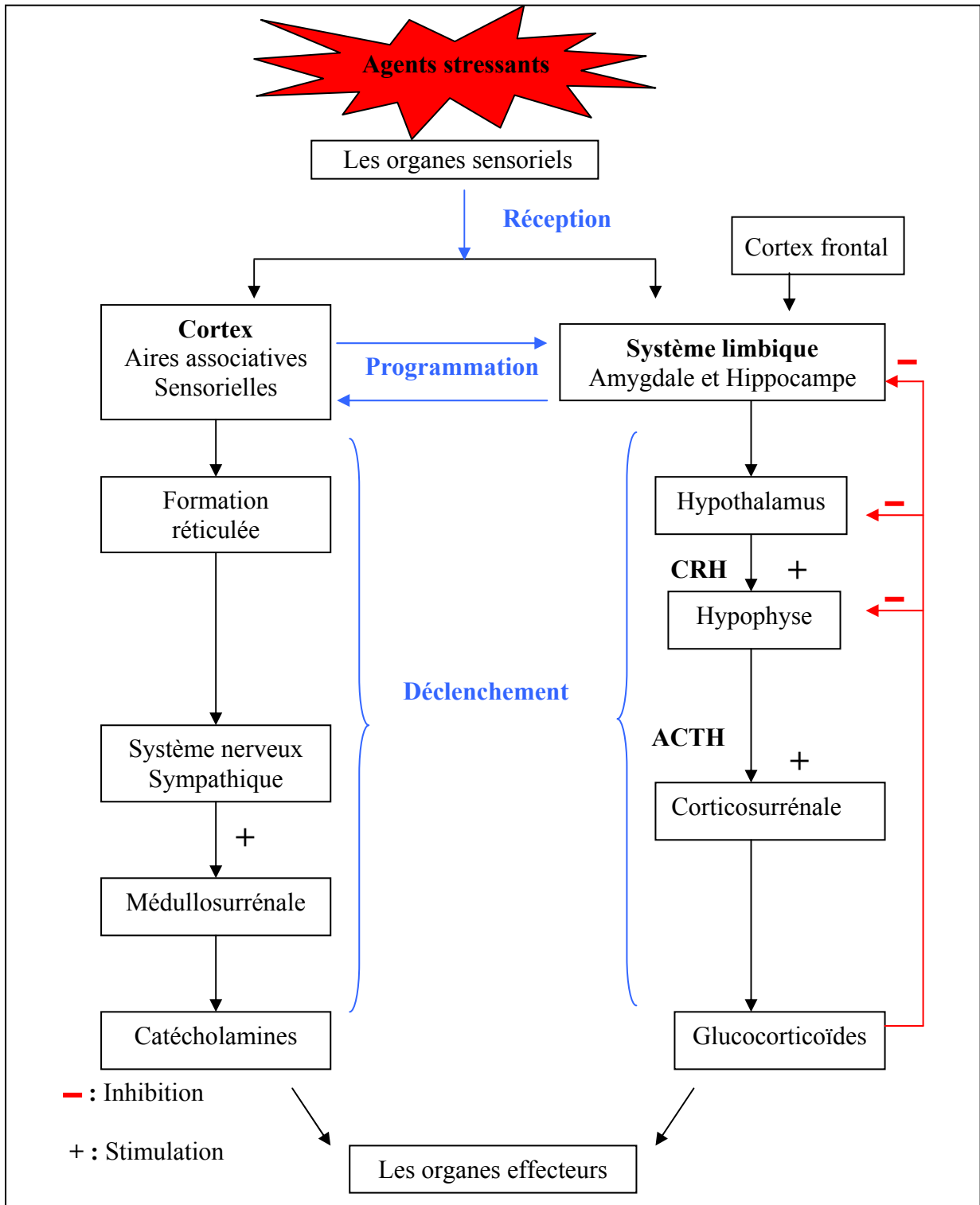


Figure 4 : Le mécanisme général du stress (Selye, 1950) modifié.

I.7. Le syndrome général d'adaptation (SGA) :

Le syndrome général d'adaptation est la réponse de l'organisme élaborée par le cortex et le système limbique, elle est ensuite transmise au système nerveux orthosympathique et au système endocrinien par l'intermédiaire de l'hypothalamus et de la formation réticulée. Le SGA se développe en deux phases :

I.7.1. La phase d'alarme :

Elle résulte de l'activation orthosympathique qui stimule les organes impliqués dans la défense (appareil cardio-vasculaire, les poumons, le foie et les muscles) et inhibe les fonctions non indispensables comme la digestion et la reproduction. L'activation orthosympathique a un retentissement particulier sur la médullosurrénale qui est une glande endocrine dont les cellules chromafines libèrent dans le sang essentiellement de l'adrénaline (Figure 4). Les messagers moléculaires utilisés dans la réaction d'alarme pour stimuler les organes de défense sont la noradrénaline pour la voie empruntant l'innervation orthosympathique des organes, et l'adrénaline pour la voie surrénalienne.

Les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline sur les organes impliqués dans la défense de l'organisme face au stress sont les suivants :

I.7.1.1. Les effets cardiovasculaires et respiratoires :

Ceux-ci sont représentés par :

- Une élévation de la pression artérielle.
- Une élévation de la fréquence cardiaque et une redistribution de l'irrigation sanguine par un jeu de vasodilatation et vasoconstriction au niveau des organes de défense (muscles striés, cerveau...), au détriment des autres viscères et de la peau. Ceci favorise l'apport d'oxygène et de glucose aux organes répondant à l'agression extérieure.
- Une élévation du rythme respiratoire et une dilatation des bronches par relâchement des muscles lisses des bronches.

I.7.1.2. Les effets métaboliques :

Ceux-ci se traduisent par :

- Élévation de la dégradation du glycogène en glucose au niveau des muscles et du foie, et un renforcement de l'utilisation du glucose par le cerveau.
- Élévation de la dégradation des lipides c'est-à-dire une (lipolyse) dans le tissu adipeux pour produire de l'énergie.

- Élévation de la synthèse des catécholamines et une réduction de leur catabolisme (Figure 5).

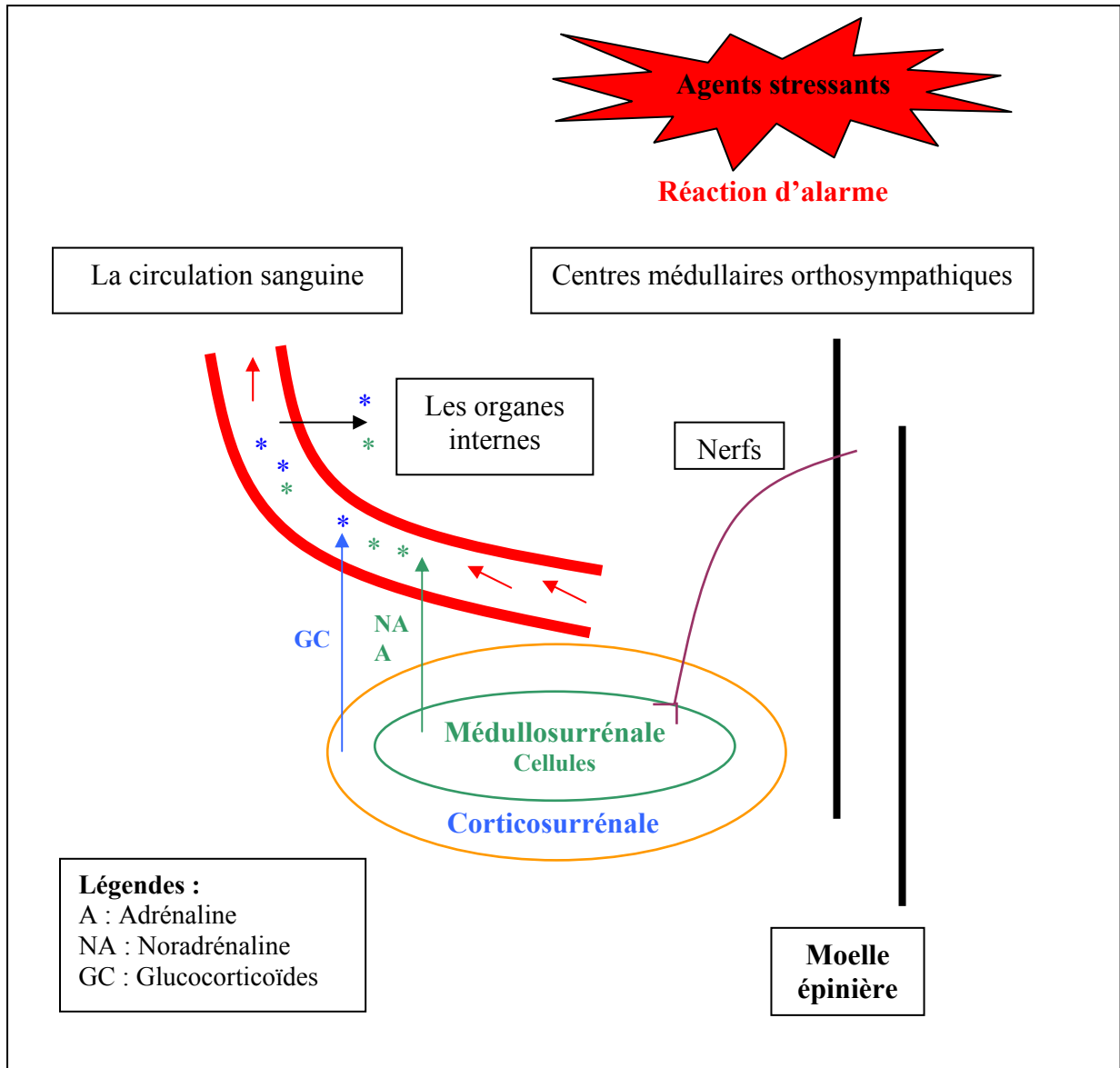


Figure 5 : Schéma représentant la phase d'alarme (Selye, 1950) modifié.

I.7.1.3. Les effets au niveau du cerveau :

Lors du stress il y'a l'activation des voies noradrénergiques issues du locus coeruleus afin d'augmenter la vigilance, par leurs impacts sur le cortex et le système limbique. Pendant le stress l'amygdale intègre les informations sensorielles et stimule le locus coeruleus. La large répartition de l'innervation noradrénergique issue du locus coeruleus permet à ce dernier de moduler rapidement et globalement les fonctions cérébrales au cours d'un stress.

I.7.2. La phase de résistance :

Elle fait suite à la réaction d'alarme si l'exposition au stress persiste, et résulte par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui active la sécrétion des hormones glucocorticoïdes par les glandes corticosurréaliennes.

I.7.2.1. Stimulation de la sécrétion :

Les neurones de l'hypothalamus activés par l'amygdale et l'hippocampe, libèrent dans le système « porte » de la circulation hypophysaire la CRH. En plus de l'activation par le système limbique, l'hypothalamus est stimulé par l'innervation noradrénergique issue en particulier du locus coeruleus et du noyau du tractus solitaire, ce qui renforce la libération de CRH.

La CRH a pour cible les cellules corticotropes de l'adénohypophyse qui répondent au CRH en sécrétant la corticotrophine hypophysaire ou ACTH.

L'ACTH libérée dans la circulation générale active à distance les cellules de la corticosurrénale qui produisent les hormones corticoïdes. En fait, pendant la phase de résistance, l'ACTH induit spécifiquement la libération des glucocorticoïdes (cortisol, cortisone, corticostérone).

I.7.2.2. Les effets des glucocorticoïdes : (Figure 6)

Les principaux effets des glucocorticoïdes sont :

- La dégradation des protéines en acides aminés afin de produire du glucose
 - L'augmentation de la lipolyse.
 - La diminution de la consommation de glucose dans la peau et les viscères
 - La régulation de la vasodilatation induite pendant la réaction d'alarme afin d'éviter l'hypotension.
 - La stimulation du système limbique, par les glucocorticoïdes afin d'adapter au mieux la réponse au stress.
- En somme, les glucocorticoïdes maintiennent la production de glucose à un niveau élevé afin de répondre aux besoins, (à moyen terme), des muscles, du cerveau, et du cœur.

Grâce aux glucocorticoïdes, il y a un apport constant en glucose, après que les réserves immédiates en glucose (sous forme de glycogène) aient été utilisées sous l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline lors de la réaction d'alarme.

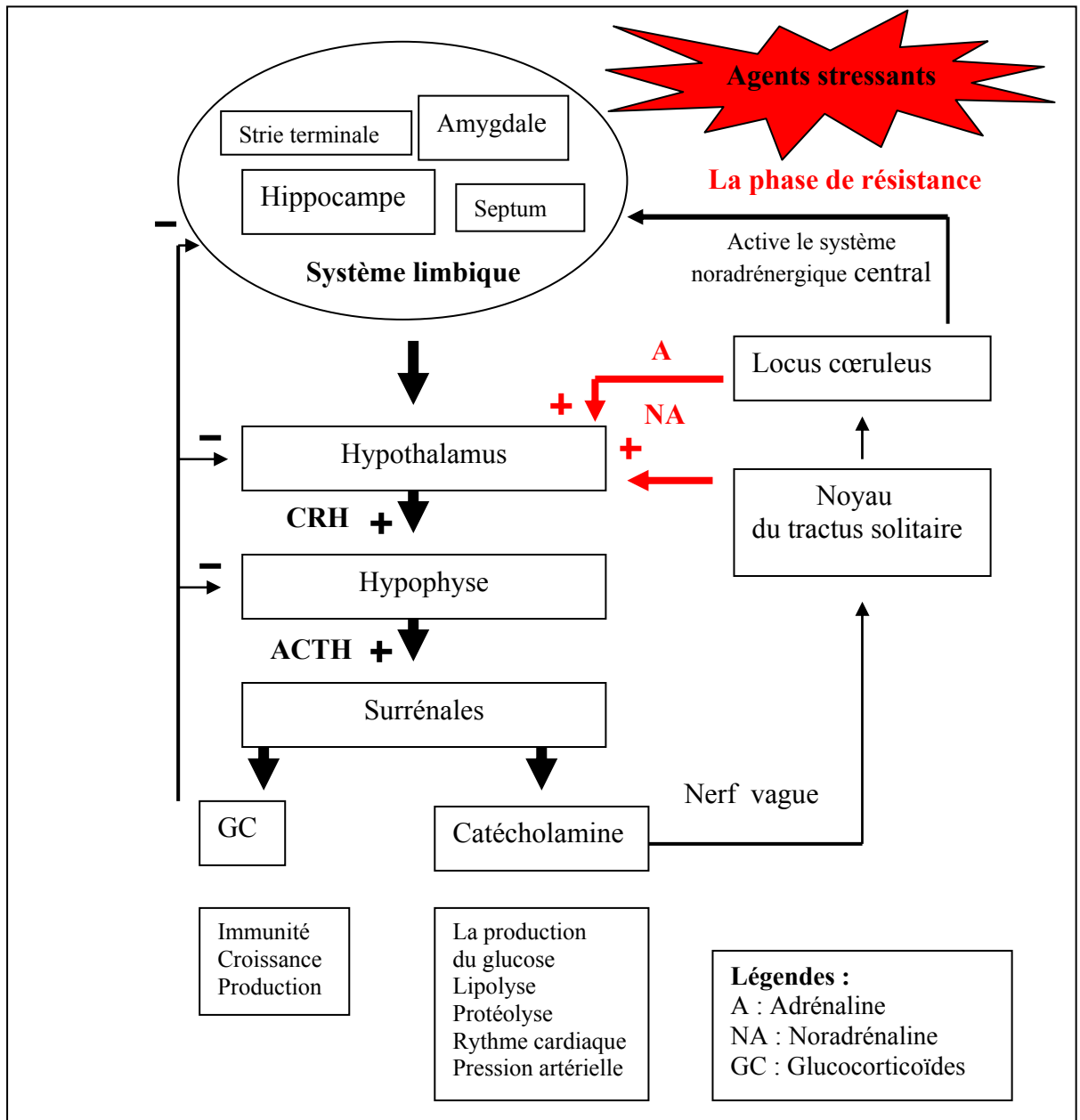


Figure 6 : Schéma représentant la réaction du système nerveux lors de la phase de résistance, après un stress (Selye, 1950 ; Steimer et al. 2002) modifié.

I.7.3. Epuisement et pathologies :

Lorsque le stress devient chronique (une exposition prolongée et/ou répétée au stress), les capacités énergétiques de l'organisme s'épuisent. Le pourcentage de glucose circulant chute et les cellules ne sont plus nourries correctement. Il se produit aussi une dérégulation de plusieurs systèmes neuronaux et endocriniens provoquant une élévation constante du taux de glucocorticoïdes.

Sur le plan du mécanisme, des expériences menées sur l'animal indiquent que le stress chronique est associé à une diminution du rétrocontrôle négatif qu'exercent les glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les possibilités de l'organisme sont dépassées, l'épuisement est atteint, c'est un état qui favorise l'apparition de pathologies, d'autant plus que les sécrétions en glucocorticoïdes restent élevées et que ces derniers ont un effet supprimeur sur l'immunité. De plus, il y a un pourcentage élevé de cholestérol sanguin.

I.7.3.1. Les pathologies somatiques :

L'hypertension, l'athérosclérose, infarctus du myocarde et autres maladies cardiovasculaires, la constipation, la colite, l'ulcère, les arthrites rhumatisantes, diabète (car les glucocorticoïdes induisent une résistance à l'insuline), et obésité.

I.7.3.2. Les pathologies psychiques :

L'indifférence, l'introversión, la passivité, la résignation, la dépression et l'anorexie,

I.7.3.3. Trouble du comportement socioprofessionnel :

Ces dernières se traduisent par l'irritabilité, et les conflits entre les ouvriers, ce qui augmente les risques d'accident et diminue la productivité.

2^{ème} CHAPITRE

MATERIEL ET METHODES

Avant d'aborder notre matériel et nos méthodes, il nous paraît nécessaire de rappeler que le but de notre étude est d'analyser les effets du stress auditif long terme sur :

- Le comportement alimentaire du rat Wistar.
- Le système cardiovasculaire.
- La réponse la sécrétion d'ACTH : hormone de stress par excellence.

Avant de rentrer dans le vif de notre sujet, un rappel succinct sur le stress auditif nous est présenté dans ce chapitre.

II. Rappel sur le stress auditif (bruit) :

Le stress auditif, communément appelé bruit, est défini comme toute sensation auditive indésirable. Les conséquences du bruit sont en fonction de son intensité et de sa durée dans le temps, ce qui nous amène à définir les paramètres d'un bruit.

II.1. Les paramètres du bruit sonore :

II.1.1. L'intensité du bruit :

L'intensité d'un bruit s'exprime en décibels. Le décibel est une unité de mesure logarithmique. Il est classiquement admis que, plus l'intensité est élevée plus le bruit est nocif, mais en général, il faut atteindre 95 décibels (dB) pour que le phénomène devient douloureux. Or à ce niveau, le seuil de nocivité est très largement dépassé et a déjà entraîné des lésions irréversibles de la cochlée.

En pratique, toute augmentation de 3 dB correspond en général au double de l'intensité sonore perçue. Pour une majoration de 10 dB, l'intensité du bruit perçu par l'oreille est multipliée par 10.

II.1.2. La durée d'exposition au bruit :

Une longue exposition à un bruit d'intensité supposée non dangereuse peut être plus traumatisante pour l'oreille qu'une exposition plus courte à un bruit d'intensité supérieure. De plus les effets du bruit sont cumulatifs. Ceci a conduit à la notion de dose de bruit. C'est pour cela que dans les milieux professionnels on prend en compte l'intensité du bruit, ainsi que la durée d'exposition à ce phénomène. Par exemple, l'exposition continue et quotidienne à un bruit de 85 dB durant 8 heures, correspond à un bruit de 88 dB durant 4 heures, à un bruit de 91 dB durant 2 heures, à 94 dB durant 1 heure et à 100 dB durant 15 minutes.

II.1.3. La fréquence des sons ;

A intensité égale, les sons de fréquences aiguës sont plus traumatisants que ceux de fréquences moyennes ou basses. Par exemple les sons aigus deviennent traumatisants dès 85 dB, alors que les sons graves le sont à partir de 100 dB. Cependant, les basses fréquences peuvent induire des pathologies de tout ordre.

Les fréquences qui peuvent être perçues par l'oreille humaine vont de 20 Hz pour les sons graves à 20 000 Hz pour les sons aigus, avec une sensibilité maximale pour les sons entre 1000 et 6000 Hz. La voix humaine se situe dans les fréquences conversationnelles entre 500 et 2000 Hz (Figure 7).

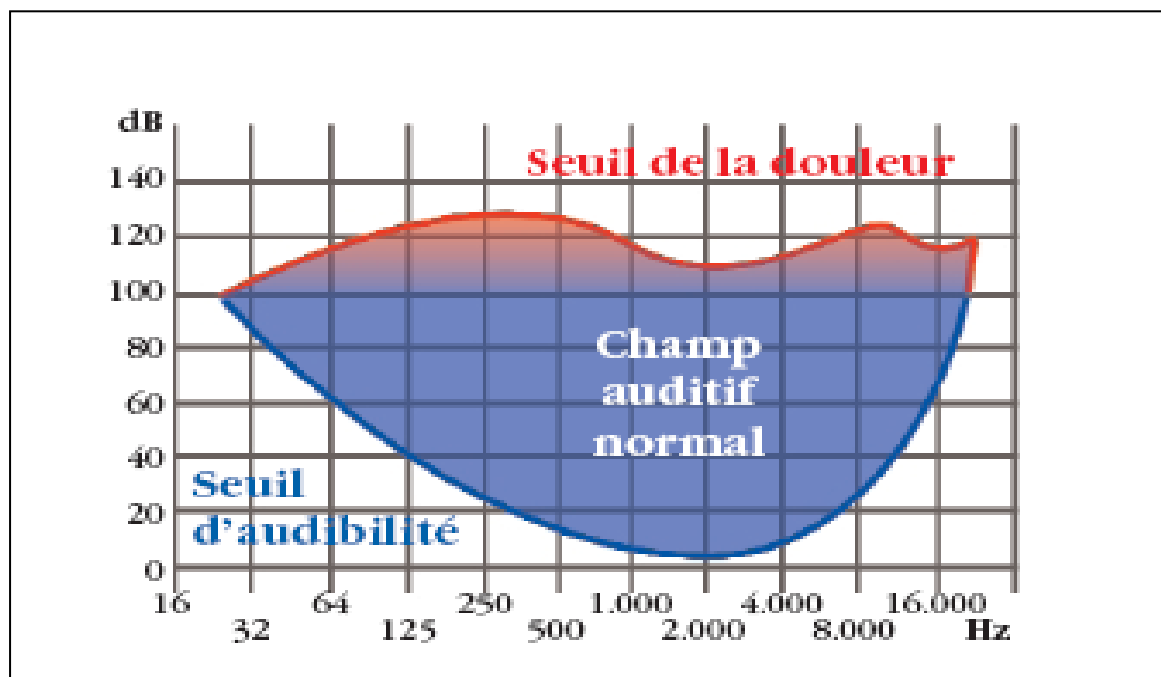


Figure 7 : Représentation schématisée d'un champ auditif normal à l'audiogramme (Silbernagl et Despopoulos, 2003).

II.2. Étude du stress auditif chez le rat Wistar :

Comme la majorité des petits mammifères, le rat est sensible aux hautes fréquences. Son spectre audible est compris entre 250 Hz et 80 kHz (Kelly et Masterton, 1977), avec un maximum de sensibilité entre 12 et 24 kHz selon Borg (1973), ou encore 16-32 kHz, selon Syka et al. (1996). De plus, les rats émettent des sons de 20 kHz lorsqu'ils sont stressés (Commissaris et al. 2000), et certaines hautes fréquences (40 kHz) sont exclusivement réservées à un type spécifique de communication: celle entre la mère et ses petits (Sales et Peyre, 1974).

En ce qui concerne les intensités, celles comprises entre 70-80 dB réduisent le stress par un effet de masque, la majorité des stimuli externes étant compris dans cette fourchette. Ce qui nous laisse dire que pour considérer un bruit comme un stress il faut augmenter son intensité. Cependant le maximum ne doit pas aller au-delà de 120 dB, surtout quand il s'agit d'exposer l'animal à de longues périodes, afin de ne pas endommager les cellules réceptrices. Il faut aussi tenir compte du réflexe stapédien qui réduit de façon significative une stimulation continue (Borg, 1973).

Après ces différents rappels, abordons maintenant notre matériel d'étude et notre méthodologie.

II.3. Matériel biologique :

L'ensemble de notre travail a été réalisé sur des rats Wistar mâles issus de l'animalerie de l'université de Bab Ezzouar (U.S.T.H.B).

Le poids corporel de nos rats varie entre 275g et 325g. Les rats sont logés dans des cages individuelles. Ensuite, ils sont placés dans une chambre insonorisée à l'intérieur de laquelle est maintenue une température comprise entre 22 et 26°C. Le bruit ambiant perçu de l'intérieur de la chambre insonorisée n'excède pas 60 dB. La nourriture et l'eau sont fournies *ad libitum*. Nos rats sont aussi soumis à un cycle lumière/obscurité de 12 heures (lumière à partir de 7 h du matin).

Une période d'adaptation de dix jours au minimum est nécessaire avant de commencer les expérimentations lesquelles qui sont réalisées entre 8 h et 9.30 h.

II.4. Caractéristiques du stress auditif :

Le stress utilisé dans notre étude est représenté par un bruit dont les caractéristiques sont les suivantes:

- **Fréquence** : 2,64 kHz
- **Intensité** : 95 dB
- **Durée** : 30 minutes par jour pendant 28 jours.

Le bruit est réalisé au moyen d'un poste cassette à 2 baffes qui sont placées à 60cm de la cage. Ce stress auditif a été utilisé pour l'étude de comportement alimentaire, endocrinienne (dosage de l'ACTH plasmatique), et cardiovasculaire (mesure de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque).

Il est à noter que pour plus de clarté, mais aussi pour éviter les répétitions, nous avons choisi de présenter matériels et méthodes qui correspondent à chacune des 3 parties de notre travail dans leur chapitre respectif.

II.5. Analyses statistiques :

Sur le plan statistique, nous avons utilisé le Test de Student-Fisher pour la comparaison des moyennes des échantillons appariés et indépendants.

Lorsque le p calculé est inférieur au « t » de la table, la différence entre les moyennes est jugée non significative (NS). Par contre lorsque le p calculé est supérieur au « t » de la table, la différence est dite :

- Significative, si $p < 0,05$ (*).
- Très significative, si $p < 0,01$ (**).
- Hautement significative si $p < 0,001$ (***)).

3^{ème} CHAPITRE

EFFETS DU STRESS SUR LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

III.1. Introduction

Le comportement alimentaire est régi par de nombreux déterminants psychosociaux, d'ordre à la fois individuels (neurobiologiques, psychopathologiques) et collectifs (Popkin, 2005). L'augmentation de la fréquence de dérégulation du comportement alimentaire constatée dans nos sociétés modernes plaide en faveur de l'intervention des facteurs environnementaux sur notre comportement alimentaire. Les troubles alimentaires se manifestent par deux entités cliniques traditionnellement bien individualisées, l'anorexie et la boulimie.

L'étude du comportement alimentaire et de ses perturbations a défini un véritable carrefour où interfèrent des conditions socio culturelles et psychosensorielles, ainsi que des éléments neurophysiologiques, développementaux et affectifs.

Les relations entre le stress et l'alimentation résultent des interactions très complexes et multiples dont la compréhension n'est toujours pas aisée. Il est habituellement admis que le gain de poids est lié à une modification du comportement alimentaire. Certains travaux ont montré que le stress engendre une réduction du poids (Krahn, 1986 ; Krahn, 1988 ; Marti, 1994 ; Rybkin, 1997), alors que d'autres au contraire, ont observé un accroissement c'est-à-dire une prise pondérale en relation avec la prise alimentaire (Berticrc, 1984 ; Ely, 1997 ; Igor, 1997 ; Dess, 1997).

Dans notre étude nous avons voulu évaluer l'impact du stress auditif sur le poids et sur la prise de nourriture chez le rat Wistar. Avant d'aborder nos résultats,

III.2. Les structures centrales impliquées dans le comportement alimentaire

Plusieurs aires du système limbique jouent un rôle fondamental dans la régulation de la prise alimentaire (appétit, faim, satiété, etc.). En effet, des lésions expérimentales ou accidentelles limitées à certaines subdivisions de l'hypothalamus (noyau arqué, noyau paraventriculaire, noyau ventromédian et noyau dorsomédian) ainsi que l'hypothalamus latéral entraînent des changements considérables de la prise alimentaire et du statut pondéral (Kennett, 1986 ; Krahn, 1990 ; Shimizu, 1989 ; Sutton, 1982).

L'hypothalamus est connu être le lieu privilégié d'interactions entre des signaux périphériques et des systèmes neuroendocriniens, c'est-à-dire les réponses neurohumorales modulant rétroactivement la prise alimentaire et la dépense énergétique (Schwartz, 2000).

L'hypothalamus reçoit aussi des afférences monoaminergiques et peptidergiques en provenance de formations pontobulbaires, impliquées dans les fonctions physiologiques (Leibowitz, 1998). Parmi celles-ci, le NTS (noyau du tractus solitaire) joue un rôle prépondérant puisqu'il intègre et relaie des informations provenant du tractus digestif via le nerf vague (Baskin, 1999).

Le cortex préfrontal qui contrôle la prise alimentaire pendant le stress via l'hypothalamus (Murmu, 2006), le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe sont aussi impliqués dans divers aspects du comportement alimentaire (Bassareo, 1999).

Il a été aussi démontré que selon les espèces, les systèmes olfactif, gustatif et visuel jouent un rôle important dans l'anticipation et l'exécution de la prise alimentaire (Rolls, 2000).

Les réseaux neuronaux impliqués dans le comportement alimentaire ont été bien décrits sur des modèles d'animaux, particulièrement chez des adultes. Mais chez l'homme ces données sont rares, pour ne pas dire inexistantes.

Cependant, il est connu que le comportement alimentaire est régulé par de nombreux médiateurs incluant des neuropeptides et agissant par l'intermédiaire de réseaux neuronaux surtout hypothalamiques (Figure 8).

La régulation du poids dépend du contrôle hypothalamique, mais aussi du système nerveux autonome ou neurovégétatif qui agit sur la prise de la nourriture et la dépense énergétique.

Il semble qu'au niveau du noyau arqué deux populations de neurones ont un rôle clé dans le contrôle alimentaire (Figure 8) :

- Des neurones produisant des peptides anorexigènes et thermogènes, réduisant ainsi le poids (d'où le nom de neurones « cataboliques »). Ces neurones libèrent la POMC (pro-opiomélanocortine) et le CART (cocaine and amphetamine regulated transcript).
- Un autre groupe de neurones qui fabrique des peptides dits « anaboliques » dont le NPY (neuropeptide Y), l'AgRP (Agouti Related Protein) et α -MSH (mélanostimuline hormone): fragment de la POMC qui exerce des effets cataboliques majeurs.

Les neurones POMC/CART et NPY/AgRP du noyau arqué se projettent dans plusieurs régions cérébrales incluant les noyaux: paraventriculaire, latéral et dorsomédian de l'hypothalamus.

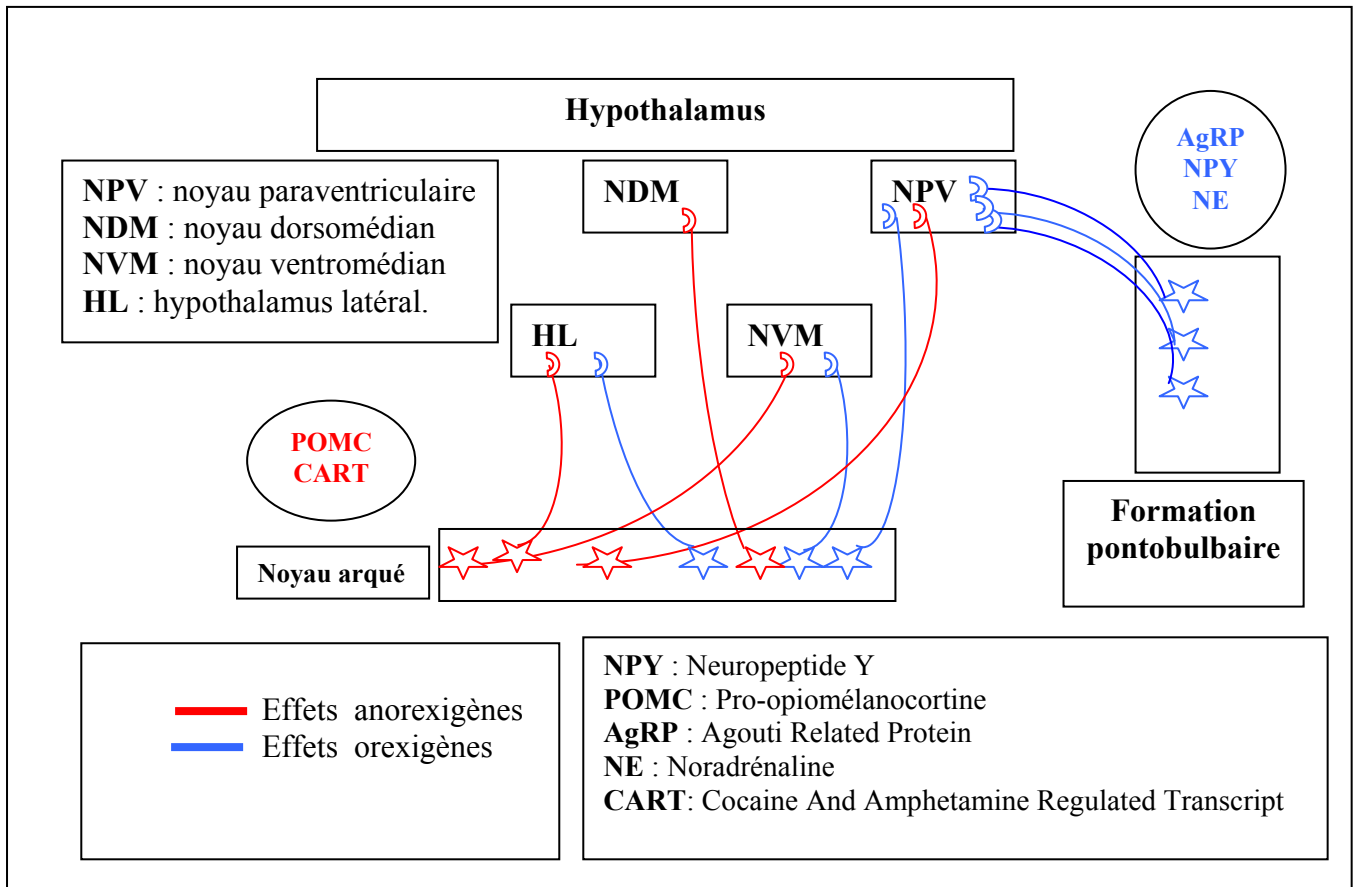


Figure 8 : Schéma des réseaux neuronaux impliqués dans la régulation du comportement alimentaire selon Cowley (1999) modifié.

III.3. La régulation du comportement alimentaire lors d'un stress :

III.3.1. La régulation centrale :

III.3.1.1. l'axe Noyau arqué – noyau paraventriculaire :

Il est bien établi que l'hypothalamus influence le comportement alimentaire et module les réponses physiologiques et comportementales du stress (Costentin, 2004, Krahn, 1988). Plusieurs études ont attribué l'anorexie induite par le stress à l'activation du CRH. Ce neuromédiateur est élevé après le stress dans plusieurs régions du cerveau. L'inhibition de la sécrétion de NPY par le CRH (Figure 9) est une alternative par lequel le stress pourrait supprimer la prise alimentaire. En effet, l'administration intra-cérébroventriculaire du CRH produit des comportements typiques du stress qui induit la baisse de l'appétit (Krahn, 1986). L'anorexie est aussi observée après l'injection de CRH au niveau du noyau paraventriculaire.

Chez les animaux, le traitement au préalable avec les antagonistes du CRH (α -hélice CRH) ou des anticorps anti-CRH, bloque les effets du stress.

Les neurones à POMC du noyau arqué constituent la population la plus importante du système nerveux central. Néanmoins, certains sont aussi localisés au niveau de l'hippocampe et du noyau du tractus solitaire (Zheng, 2005). Les neurones à POMC du noyau arqué, comme les neurones à NPY/AgRP, projettent ces peptides (NPY, AgRP, POMC) majoritairement vers le noyau paraventriculaire et l'hypothalamus latéral.

L'implication de l' α -MSH (α -mélanostimuline hormone), et plus généralement du système aux mélanocortines, dans la régulation du métabolisme, a été suggérée après l'identification des récepteurs MC3-R et MC4-R. Des souris invalidées pour le récepteur MC4-R sont hyperphagiques et développent une obésité sévère (Weide, 2003). L'ensemble des études menées dans ce domaine suggèrent que le système à α -MSH induit un tonus anorexigène permanent via le récepteur MC4-R. Ainsi une stimulation de la prise alimentaire résulterait d'avantage de la suppression d'un tonus satiétogène, notamment par l'intermédiaire du système à AgRP. Néanmoins, l'injection cérébrale d' α -MSH est capable de diminuer la prise alimentaire et le poids corporel (Ramos, 2005). De plus, l'injection citée augmente l'activité du système nerveux sympathique et les dépenses énergétiques, plus particulièrement la thermogenèse (Wynne, 2005).

Le noyau arqué projette aussi des neurones à CART. Ce dernier est aussi un agent anorexigène (Figure 9). Dans le noyau arqué, ce peptide est retrouvé dans la majorité des neurones à POMC. Ainsi, comme dans le système orexigène où l'on a les «neurones à NPY/AgRP », le système anorexigène du noyau arqué est constitué de «neurones à POMC/CART » (Angelopoulos, 2005). En revanche, dans l'hypothalamus latéral, le POMC et CART se co-localisent avec l' α -MSH, neuropeptide orexigène. Ce peptide est également présent dans les noyaux ventromédians, noyau paraventriculaire et noyau du tractus solitaire (Hunter, 2004). Les recherches concernant ce neuropeptide ne sont pas encore bien développées et à ce jour on ne connaît toujours pas son récepteur. L'injection intra-cérébroventriculaire chronique de CART induit une diminution de la prise alimentaire parallèle à une perte de poids et à une diminution des insulïnémie et de la leptinémie. Toutefois, une injection réalisée au sein de différentes régions de l'hypothalamus montre des résultats inverses sur l'ingestion de nourriture (Hunter, 2004). Des souris dont le gène codant pour CART est invalidé, auxquelles on présente une alimentation hypercalorique riche en graisses, montrent une hyperphagie, et une augmentation du poids corporel et de la masse adipeuse par rapport aux souris sauvages. Par ailleurs, quelques études réalisées chez des

humains révèlent un lien entre certains cas d'obésité et un polymorphisme du gène CART (Hunter, 2004).

Le NPY est actuellement le seul neuropeptide capable d'induire une obésité par ses actions stimulatrices de la prise de nourriture et inhibitrices de la dépense énergétique. L'effet orexigène des glucocorticoïdes à faible dose s'effectue notamment par une stimulation de la sécrétion de neuropeptide Y et de noradrénaline, ainsi que par une inhibition de la sécrétion de CRH. D'autre part, l'administration de Dexaméthasone chez le rat entraîne une augmentation de l'expression de NPY dans l'hypothalamus, particulièrement dans le noyau arqué et le noyau paraventriculaire où se situent les neurones CRH. Ceci démontre la stimulation de la sécrétion de NPY par les glucocorticoïdes tout en inhibant le CRH dans le noyau paraventriculaire, et démontre aussi l'existence d'une boucle de rétrocontrôle entre CRH et NPY. Le blocage de CRH par des antagonistes dans le noyau paraventriculaire produit des effets semblables à l'injection de NPY dans la même région (Jayo, 1993 ; Stanley et Leibowitz, 1998)

Le noyau paraventriculaire est un centre intégrateur, recevant des projections des neurones NPY/AgRP et POMC/CART (Figure 9). Il est riche en terminaisons contenant des neurotransmetteurs impliqués dans la modification de l'appétit.

III.3.1.2. Les monoamines :

La Sérotonine (5-HT) régule aussi la prise alimentaire et la dépense énergétique (LE Feuvre, 1991 ; Meguid, 2000 ; Perrin, 2003). L'activation pharmacologique centrale du système sérotoninergique déclenche une anorexie (Nielsen, 1992 ; Ward, 1999), ce qui suggère que l'activation de la sérotonine entraîne la sécrétion du CRH, qui inhibe à son tour la prise alimentaire. Malgré l'implication du 5-HT dans la régulation de la prise alimentaire chez les rats stressés, les mécanismes d'action spécifiques et d'interactions possibles restent mal élucidés.

III.3.2. La régulation par les facteurs périphériques :

Le comportement alimentaire résulte d'un équilibre entre neuropeptides stimulateurs (neuropeptide Y, galanine, orexines, agouti-related protein, etc.) et inhibiteurs (CRH, neurotensine, cholécystokinine, leptine, etc.). La leptine intervient dans la régulation de la prise alimentaire (Figure 9). Des études ont montré que l'administration de la leptine inhibe la prise alimentaire et provoque une augmentation de la dépense énergétique qui a des conséquences sur le statut pondéral des rats (Pellemounter, 1995 ; Schwartez, 1996).

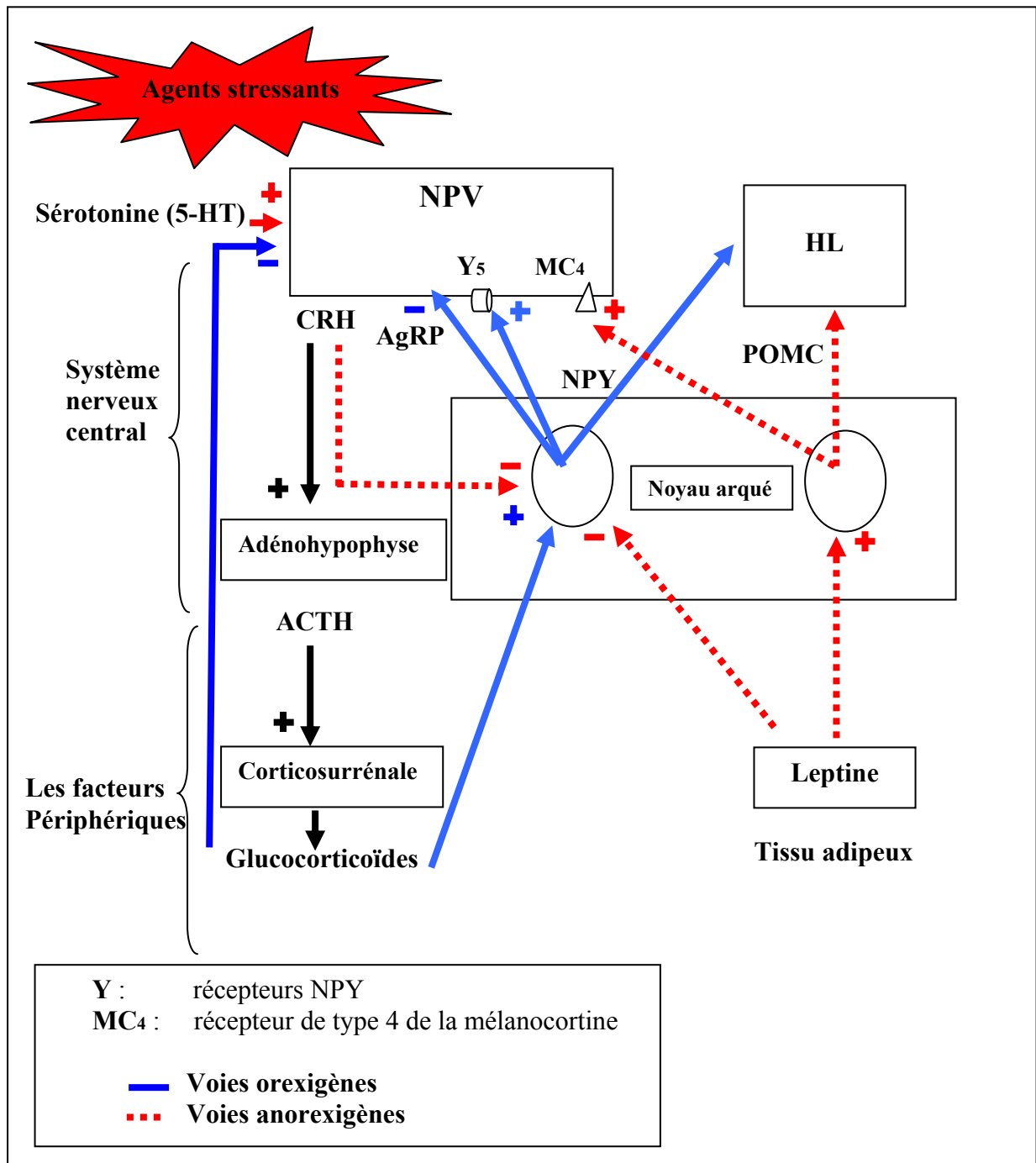


Figure 9 : Principales voies de régulation du comportement alimentaire au niveau hypothalamique lors d'un stress selon Cowley (1999) modifié.

La leptine est considérée comme une hormone liée au stress (Hernandez, 2000 ; Konishi, 2006 ; Wallace, 2000). L'administration des glucocorticoïdes synthétiques tels que le dexaméthasone provoque l'augmentation de l'expression de l'ARNm de la leptine dans les adipocyte (Lee, 2007).

D'autres études étalent le lien entre l'augmentation de la concentration des glucocorticoïdes plasmatiques provoquée par le stress et la diminution de la prise alimentaire et du poids corporel. Cette diminution de la prise alimentaire concerne les trois macronutriments (protéines, lipides et glucides) ce qui induit une perte de poids chez le rat, par une chute des réserves hépatiques de glycogène et du dépôt de tissu adipeux. Cette régulation dépend de la concentration de glucocorticoïdes circulants. Les glucocorticoïdes ont une action anabolisante, tandis qu'à une dose élevée comme en situation de stress aigu et chronique (Zakrzewska et *al.* 1999), ils induisent des effets cataboliques via une hyperleptinémie sur les réserves glucidiques et lipidiques (Caldefie-Chezet et *al.* 2001, 2005).

La libération des glucocorticoïdes dans la circulation sanguine induit aussi une augmentation du taux extracellulaire de la sérotonine dans plusieurs régions du cerveau (médian et latéral de l'hypothalamus, etc.) (Mori et *al.* 1999 ; Schwartz et *al.* 1990), et induit l'activation des gènes qui expriment les récepteurs de 5-HT dans le noyau paraventriculaire chez les rongeurs (Katagiri et *al.* 2001), ou les récepteurs des glucocorticoïdes sont exprimés dans ces neurones sérotoninergique (Fuxe, 1987 ; Guimaraes, 2002). Cette augmentation du taux extracellulaire de la sérotonine entraîne une diminution de la prise alimentaire et provoque une augmentation de la dépense énergétique des rats (Kirby et *al.* 1997 ; Chaouloff, 2000).

III.4. Matériels et méthodes :

III.4.1. Matériels d'expérimentation :

- Cages métaboliques LABSCO (20 X 10 X 12cm).
- Balance Mettler P2000N

III.4.2. Méthodes :

III.4.2.1. Méthode expérimentale :

Les rats ont été répartis au hasard en deux groupes dans des cages métaboliques individuelles pendant une période d'adaptation de trois semaines. Les cages sont placées dans une chambre d'isolement dans le laboratoire.

1) le 1^{er} groupe : rats témoins, ne subissent pas le stress auditif (n=7).

2) le 2^{ème} groupe : rat subissant le stress auditif de (n=8).

Les animaux ont libre accès à l'eau et à la nourriture qui est un aliment standard fabriqué par l'ONAB de Kouba. L'aliment se présente sous forme de petites croquettes dont la composition est la suivant : Protéines (23.03%) ; lipides (09%) glucides (48%) ; complexe minéral vitaminé (03%), sa valeur calorique est de 370 cal.

Le traitement par le bruit a duré quatre semaines (30 minutes par jour pendant 28 jours). Le poids corporel et la prise de la nourriture sont pesés tous les jours, entre 9 heures et 10 heures.

III.5. Résultats :

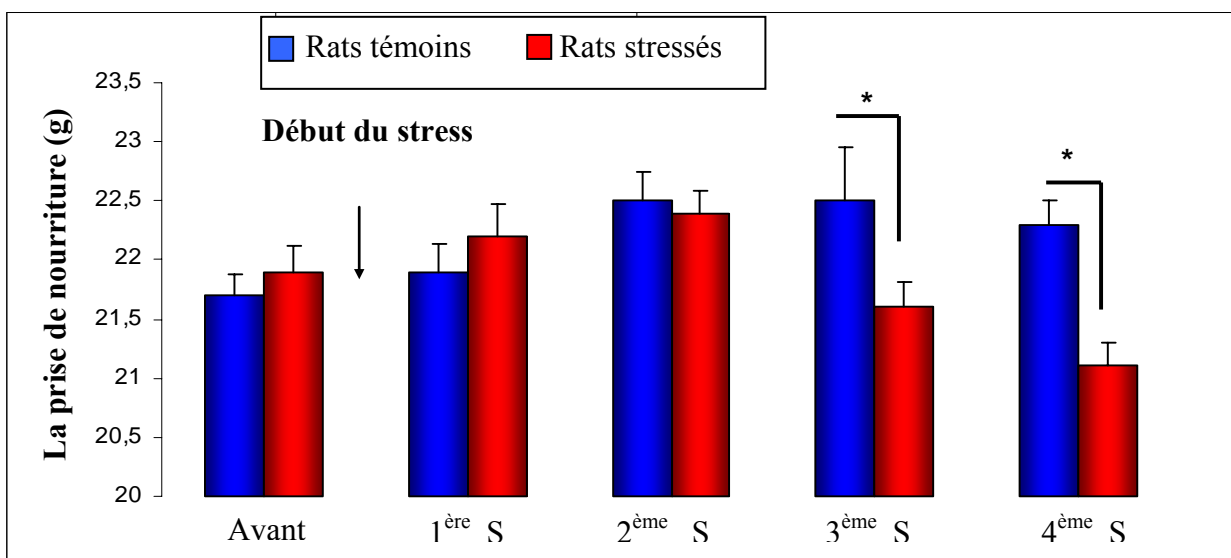
III.5.1. Effets du stress sur la prise de nourriture :

La différence de la prise alimentaire de chaque semaine entre les deux groupes de rats n'est significative qu'au cours de la 3^{ème} semaine ($22,5 \pm 0,46$ vs $21,6 \pm 0,21$ g/j) et de la 4^{ème} semaine ($22,3 \pm 0,21$ vs $21,1 \pm 0,20$ g/j), ($p < 0,05$) de stress.

Tableau II : Variations de la prise de nourriture en (g) au cours du stress auditif

	Avant		1 ^{ère} S		2 ^{ème} S		3 ^{ème} S		4 ^{ème} S	
	T	S	T	S	T	S	T	S	T	S
Moyenne	21,7	21,9	21,9	22,2	22,5	22,4	22,5	21,6	22,3	21,1
SEM	0,18	0,22	0,23	0,27	0,25	0,19	0,46	0,21	0,21	0,20
P	NS		NS		NS		0,05		0,05	

T : Témoins S : Stressés



Avant : Période d'adaptation

S : semaine

Figure 10 : Evolution de la prise de nourriture chez le rat Wistar pendant les 4 semaines de stress auditif.

III.5.2. Effets du stress sur le poids corporel :

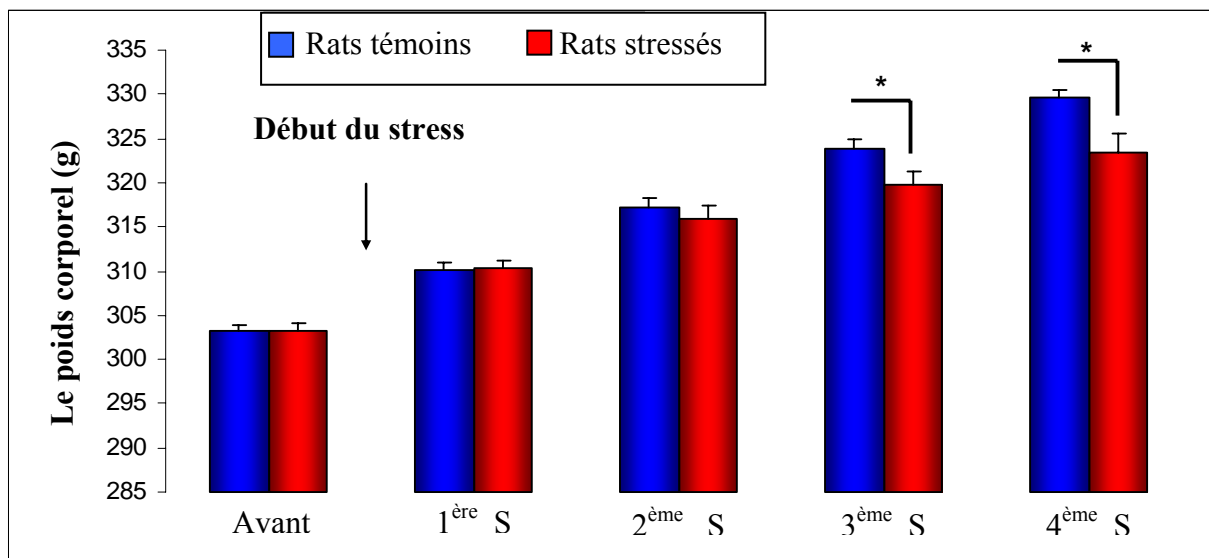
Nos résultats montrent que le poids corporel des animaux stressés n'est pas différent de manière significative, comparé au poids corporel des rats témoins. Cela aussi bien pendant la 1^{ère} que pendant la 2^{ème} semaine de stress.

Par contre, cette différence est significative après la 3^{ème} semaine ($323,9 \pm 0,74$ vs $319,7 \pm 0,36$ g ; $p < 0,05$) et après 4^{ème} semaine ($329,6 \pm 0,53$ vs $323,5 \pm 0,37$ g ; $p < 0,05$) de stress auditif.

Tableau III : Variation du poids corporel au cours du stress (g) chez le rat Wistar.

	Avant		1 ^{ère} S		2 ^{ème} S		3 ^{ème} S		4 ^{ème} S	
	T	S	T	S	T	S	T	S	T	S
Moyenne	303,2	303,3	310,2	310,4	317,2	315,9	323,9	319,7	329,6	323,5
SEM	0,76	0,85	0,81	0,87	0,87	0,53	0,74	0,36	0,53	0,37
P	NS		NS		NS		0,05		0,05	

T : Témoins S : Stressés



Avant : Période d'adaptation

S : semaine

Figure 11 : Evolution du poids corporel pendant les 4 semaines de stress auditif chez le rat Wistar.

III.6. Discussion :

III.6.1. Effet du stress sur la prise de nourriture :

Nos résultats ont montré que la prise de la nourriture n'a pas varié au cours des 2 premières semaines de stress. Par contre, elle a diminué significativement après 3 et 4 semaines de stress. Ces résultats suggèrent une relation de causalité entre le bruit et le comportement de prise de nourriture. L'influence du bruit semble être suffisamment importante pour induire un changement dans un comportement aussi vital qu'est la prise de nourriture.

Ces résultats sont en accord avec les travaux d'Igor et *al.* (1997) selon lesquels l'exposition au stress chronique provoque chez le rat une diminution de la prise de nourriture.

Dans la 1^{ère} et 2^{ème} semaine de stress, nous n'avons pas observé de modification dans la prise de nourriture. Cette stabilité relative de ce comportement, lors de l'induction d'un bruit répété, est expliquée par de nombreux auteurs comme étant le résultat d'une habitude des animaux au bruit expérimental.

La répétition du même stress homotypique pendant plusieurs jours provoque une diminution progressive de la prise de nourriture et du poids corporel dans la 3^{ème} et 4^{ème} semaine. Cette diminution, retrouvée dans d'autres laboratoires, est définie comme une sensibilité du système nerveux au stress (Belda, 2004 ; Marti, 1997 ; Rybkin, 1997).

Lors du stress il y'a une augmentation dans les concentrations de certains neurotransmetteurs centraux, dont la sérotonine, (Belda, 2004 ; Dinan., 1996 ; Mori, 1999 ; Schwartz, 1990). Ceci est confirmé par les études pharmacologiques qui démontrent que l'augmentation de la disponibilité de la 5-HT ou la stimulation directe des récepteurs 5-HT, diminue la prise alimentaire (Le Feuvre, 1991 ; Meguid, 2000 ; Nielsen, 1992 ; Ward, 1999).

D'autres études ont montré que la diminution de la prise de nourriture, due au bruit, entraîne une diminution de la concentration de dopamine au niveau de l'hypothalamus (Rowland., 1982).

L'administration au niveau du système nerveux central de CRH entraîne une diminution de la prise alimentaire (Jayo, 1993 ; Stanley, 1985 ; Krahn, 1986).

Des travaux similaires ont rapporté que la concentration de NPY (neuropeptide orexigène) dans le NPV est un index de la faim (Brady, 1990 ; Sahu, 1973), car ce taux augmente pendant la prise de la nourriture. Pendant le stress, l'action du NPY est inhibée par d'autres transmetteurs, malgré leur augmentation, ce qui aboutit à une réduction de la prise de nourriture. La sécrétion du NPY est stimulée par la corticostérone (Larsen, 1994) et inhibée par l'insuline (Sipols, 1995), mais il n'existe pas une corrélation dans les concentrations

plasmatiques de corticostérone ou d'insuline avec le taux de NPY dans le noyau paraventriculaire.

Le CRH est considéré comme un inhibiteur de la fonction du NPY car l'injection de CRH dans le noyau paraventriculaire diminue l'expression de l'ARNm de NPY dans ce noyau (Bchini-Hooft, 1993 ; Krahn, 1990 ; Sutton, 1982; Schwartz, 2000). La leptine et le CRH sécrétés par le tissu adipeux, modifient la sensibilité du NPY exogènes ce qui diminue la prise alimentaire (Smith, 1996 ; Pelleymounter, 1995 ; Schwartz, 1996).

Finalement, de nombreux neurotransmetteurs et hormones sont impliqués dans la prise de nourriture chez le rat normal. Ce comportement est le résultat de la mise en jeu d'un ensemble de facteurs impliqués dans la régulation du statut énergétique (leptine, insuline, glucagon, etc.) et leurs interactions avec les hormones du stress (cortisol, noradrénaline, etc.) au niveau de certaines structures cérébrales (hypothalamus, hippocampe, etc.). L'organisation et les interactions entre ces différents facteurs reste à déterminer.

III.6.2. Effet du stress sur le poids corporel :

Les valeurs du poids corporel chez les rats soumis à un stress auditif pendant 28 jours sont nettement réduites pendant la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine. La perte de poids coïncide avec la diminution de la prise de nourriture. La réduction du poids corporel résulterait d'un bilan énergétique négatif.

Beaucoup d'études ont montré que l'injection de la leptine inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique (Pelleymounter, 1995; Schwartz, 1996 ; Kim, 2005; Velkoska, 2003) ; de plus, la sécrétion de cette hormone est stimulée lors du stress (Hernandez, 2000 ; Konishi, 2006 ; Wallace, 2000).

Le traitement des rats par le dexaméthasone diminue leurs poids (Katagiri, 2001). L'injection des glucocorticoïdes amplifie l'expression de l'ARNm de la leptine dans le tissu adipeux (Lee, 2007). L'implication des glucocorticoïdes dans la sécrétion de la leptine par le tissu adipeux a été confirmé après une surrénaléctomie chez des souris (Bai, 2001 ; Arvaniti, 1998). Des études similaires ont montré qu'un stress chronique sévère provoque un déséquilibre de l'axe HHS par activation des récepteurs de CRH et prolonge la diminution du poids sur des jours, voire des semaines (Ruth, 2001). Cependant d'autres auteurs pensent que l'inhibition de la sécrétion des hormones de croissance (Armario, 1987) et la prolactine (Armario, 1995), lors d'un stress chronique, a un grand effet sur la perte du poids.

III.7. Conclusion :

Dans cette étude nous avons montré qu'un stress auditif à long terme perturbe le statut pondéral des rats. Cette perturbation est la conséquence de la diminution de la prise de nourriture induite probablement par le stress auditif expérimental. Nos résultats ont mis en évidence les conséquences physiologiques de ce stress à long terme.

Ce changement du comportement alimentaire après la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine de stress aurait une origine centrale, et particulièrement au niveau de certains noyaux hypothalamiques, et serait dû au changement dans les concentrations de certains neurotransmetteurs et certaines hormones aussi bien au niveau central qu'au niveau périphérique.

La perturbation de la régulation de l'axe HHS après un stress à long terme contribuerait à l'installation de différentes perturbations intéressant aussi bien la sphère comportementale que la sphère métabolique. Dans de futures études, il sera éventuellement intéressant de déterminer le rôle et les mécanismes d'action de certains neurotransmetteurs dans le système nerveux central pendant la période d'habituation au stress et aussi pendant la période de perturbation du comportement alimentaire.

4^{ème} CHAPITRE

EFFET DU STRESS AUDITIF SUR LA PRESSION ARTERIELLE ET LA FREQUENCE CARDIAQUE

IV.1. Introduction

La réaction au stress est une adaptation à une situation jugée menaçante pour l'organisme. La réaction au stress entraîne la libération soudaine de neurohormones appelées hormones du stress. Cette réaction est généralement de courte durée, elle disparaît lorsque les causes du stress sont supprimées.

Lorsque le stress devient chronique, la réaction de défense perdure dans le temps ce qui peut générer des pathologies diverses.

Le bruit est générateur de maladies cardiovasculaires. Ainsi, une exposition à un bruit excessif ou à un bruit répété est un facteur de stress qui peut accroître le risque d'apparition de maladies cardiovasculaires.

Il a été montré que le stress auditif provoquait une hypertension artérielle (HTA) avec une vasoconstriction artériolaire périphérique (Javanovic et Javanovic, 2004; Rojas-Gonzalez et al, 2004 ; Spreng, 2000 ; Chang et al, 2003), une insuffisance coronaire avec des arythmies cardiaques qui sont le prélude de pathologies graves comme l'insuffisance cardiaque ou les accidents vasculaires cérébraux.

Le bruit est nuisible pour l'individu, et dans ce siècle, l'homme est soumis à des contraintes auditives diverses génératrices de perturbations aussi bien physiologiques que comportementales.

S'il y a une unanimité quant aux effets néfastes du bruit sur la santé de l'individu, il n'en est pas de même quant à la durée limite d'exposition au bruit au-delà de laquelle apparaissent les premiers symptômes d'une altération de la fonction cardiovasculaire.

Notre objectif dans cette série expérimentale est d'évaluer l'impact d'un stress auditif répété sur la fonction cardiovasculaire. L'évaluation d'un bruit stressant et répété sur l'animal de laboratoire pourrait dévoiler éventuellement certains aspects néfastes du bruit sur l'organisme de l'homme.

IV.2. Matériel et méthodes

Le stress auditif est le même que celui utilisé pour l'étude du comportement alimentaire : après deux semaines d'adaptation, les rats sont soumis à un bruit de 30 minutes par jour avec une intensité de 95 dB et une longueur d'onde de 2.64 kHz.

IV.2.1. Matériel

IV.2.1.1. Matériel biologique :

Les expérimentations cardiovasculaires sont effectuées sur 5 lots de rats, chaque lot étant constitué de rats témoins et de rats traités :

Lots	Durée du bruit	Rats témoins	Rats stressés
1	30 minutes	5	5
2	7 jours	6	6
3	14 jours	5	5
4	21 jours	5	5
5	28 jours	5	5

IV.2.1.2. Matériel de chirurgie et d'enregistrement

Le matériel utilisé pour la réalisation des expérimentations cardiovasculaires est le suivant :

- Loupe binoculaire (American optical, USA)
- Pincés et ciseaux pour microchirurgie
- Capteur de pression, BECKMAN (4-327-0129, USA)
- Uréthane dilué à 25% (ORCHIDIS Laboratoire, France)
- Solution NaCl à 0,9 %
- Héparine sodique (5000 UI /ml, Ciba)
- Cathéters en polyéthylène (0,65 DI et 1,20 DE), Medical-Grade Tubing (France)

IV.2.2. Méthodes

Dès la fin du stress les rats sont anesthésiés et subissent une opération chirurgicale qui consiste à placer un cathéter au niveau de l'artère fémorale à partir duquel sont relevées la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Les résultats obtenus chez les rats soumis au bruit sont alors comparés avec le groupe de rats témoins non soumis au bruit.

IV.2.2.1. Anesthésie de l'animal

Les animaux sont anesthésiés avec de l'uréthane à 25% (0,5 ml/100g de poids corporel, ip).

IV.2.2.2. Mise en place du cathéter d'enregistrement

Après l'induction de l'anesthésie, le rat est placé en décubitus dorsal sur une planchette. La face interne de la cuisse gauche de l'animal est épilée et la peau est incisée sur 3cm environ.

Le tissu conjonctif est dégagé à l'aide de pinces fines et l'artère fémorale est dégagée délicatement. Cette dernière étant encapsulée entre le nerf sciatique et la veine fémorale.

Deux fils sont passés en dessous de l'artère, l'un vers le bas de la patte, l'autre vers le haut. Avec le fil situé en bas de l'artère, on effectue une ligature serrée afin de pouvoir soulever l'artère. Avec le fil situé en amont du premier fil, on fait un nœud lâche qui servira à stopper le sang, lors de la coupure de l'artère et à fixer le cathéter une fois placé.

A l'aide de ciseaux à bouts fins on pratique une incision en biseau de l'artère, au dessus de la première ligature. On introduit sur environ 1 centimètre le cathéter en polyéthylène lequel est relié à une seringue de 2 ml remplie d'eau physiologique. On serre le fil dans lequel se trouvent le cathéter et l'artère puis on fait un nœud. On connecte le bout distal du cathéter à l'appareil d'enregistrement.

Après cette opération, on attend 30 minutes puis on enregistre la pression artérielle et la fréquence cardiaque.

IV.2.2.3. Enregistrement de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque.

L'enregistreur polygraphique doit d'abord être étalonné avant de commencer les enregistrements. Le cathéter est ensuite connecté au capteur de pression qui est lui-même relié à l'enregistreur. La pression artérielle moyenne (PAM), ainsi que la fréquence cardiaque (FC), sont alors enregistrées.

IV.3. Résultats

IV.3.1. Effet du stress auditif sur les paramètres cardiovasculaires

IV.3.1.1. Sur la pression artérielle moyenne

Les animaux ayant subi un stress auditif de courte durée ou de longue durée n'ont pas développé de variation significative de la pression artérielle moyenne par rapport aux rats témoins (Tableau IV, Figure 12).

IV.3.1.2. Sur la fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque n'a pas présenté de variation significative chez les rats traités par rapport aux rats témoins et cela quelque soit la durée du stress (Tableau IV, Figure 13).

Tableau IV : Effets du stress auditif sur la PAM et sur la FC

Lots	Durée du stress		N	PAM (mm Hg)	FC (Bats/mn)
1	30 minutes	Témoins	5	86,2 ± 3,76	432,6 ± 7,50
		Stressés	5	87,2 ± 4,53	440 ± 22,97
2	7 jours	Témoins	6	85,3 ± 3,28	430 ± 14,14
		Stressés	6	84,3 ± 2,35	430 ± 6,83
3	14 jours	Témoins	5	81,0 ± 5,65	432 ± 12,80
		Stressés	5	88,2 ± 4,73	436 ± 19,50
4	21 jours	Témoins	5	87,8 ± 5,59	431,8 ± 6,40
		Stressés	5	91,8 ± 9,08	433 ± 7,16
5	28 jours	Témoins	5	84,6 ± 5,42	430 ± 9,13
		Stressés	5	86,8 ± 5,77	431 ± 12,19

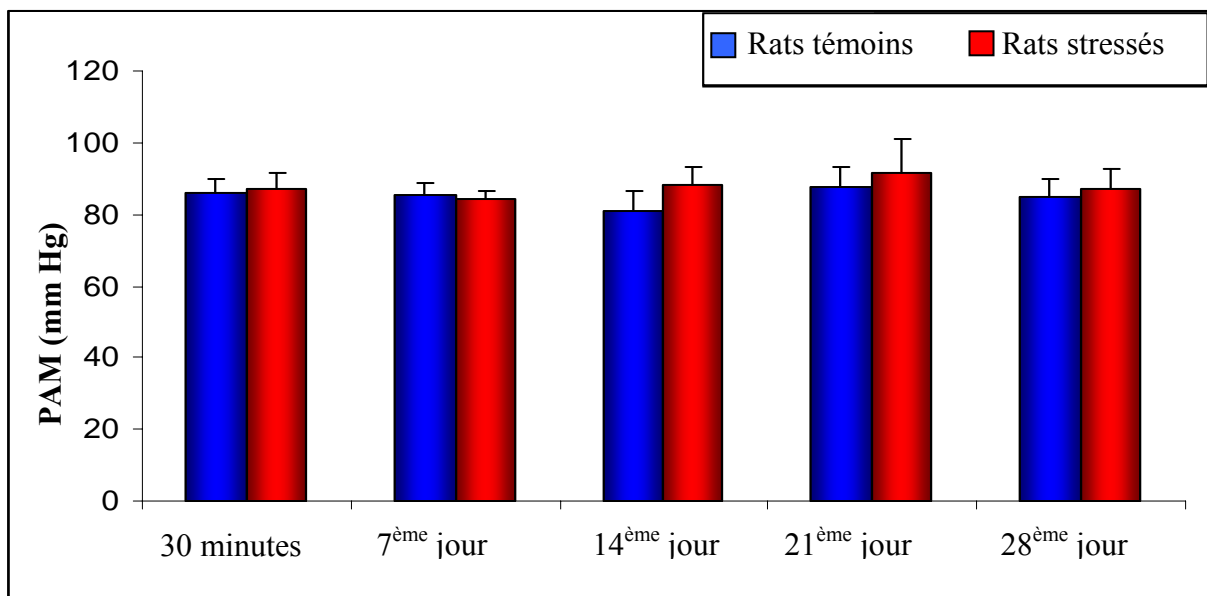


Figure : 12 Effet du stress auditif pendant 28 jours sur la pression artérielle moyenne chez le rat Wistar.

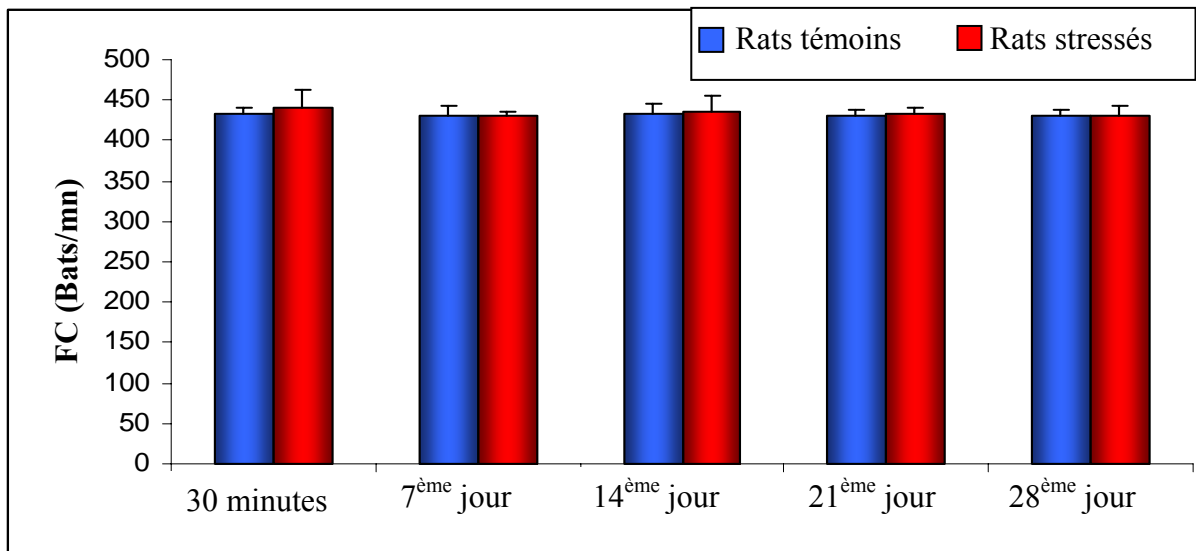


Figure : 13 Effet d'un stress auditif pendant 28 jours sur la Fréquence cardiaque chez le rat Wistar.

IV.4. Discussion

Le stress auditif est considéré parmi les facteurs inducteurs d'hypertension chez l'homme et les animaux de laboratoire. Sachant que la durée limite d'exposition au bruit au-delà de laquelle apparaissent les premiers symptômes d'une altération de la fonction cardiovasculaire reste encore indéterminée, nous avons voulu, dans cette expérimentation, suivre l'évolution des paramètres cardiovasculaires après un stress auditif répété de longue durée et apprécier au cours de ce laps de temps les variations de ces paramètres.

L'induction d'un stress auditif répété chez les animaux de laboratoire pourrait révéler des données nouvelles susceptibles de nous éclairer sur certains aspects de la pathologie cardiovasculaire développée par l'homme lequel est soumis quotidiennement à des agressions auditifs répétées et cumulées provenant de différentes sources.

Ainsi, l'objectif de notre étude est-il de déterminer si un stress auditif de 30 minutes par jour (95Db, 2,64 KHz), pendant 28 jours, est responsable de l'installation d'une hypertension artérielle chronique définitive.

Les résultats de nos travaux ont montré qu'il n'y a aucune variation des paramètres cardiovasculaires après induction d'un stress de courte ou de longue durée.

En plus de ses effets sur le versant sensoriel, le bruit provoque une hypertension temporaire qui résulte de l'action des hormones hypertensives sur le système cardiovasculaire (Van de Kar et Blair, 1999). Cette hypertension artérielle fut démontrée aussi bien chez l'homme (Fogari et al. 2001) que chez plusieurs espèces animales (Andren, 1982 ; Alario et al. 1987 ; Gamallo et al. 1992 ; Gao et Zhang, 1992).

Nos rats n'ont pas présenté d'hypertension car l'enregistrement fut réalisé sur des animaux anesthésiés. Certes, le stress auditif a activé l'axe HHS et a donc fait libérer un certain nombre d'hormones hypertensives comme l'atteste la concentration élevée en ACTH plasmatique retrouvée chez ces animaux. Cependant, ces hormones ne sont probablement plus efficaces car l'enregistrement s'effectue environ une heure après l'induction du stress auditif, temps nécessaire pour anesthésier l'animal et procéder au placement du cathéter d'enregistrement des paramètres cardiovasculaires.

Les expérimentations sur le stress sont effectuées sur des animaux vigiles et de ce fait sensibles au niveau sensoriel à tout évènement environnemental, raison pour laquelle les auteurs ont relevé une hausse immédiate dans les paramètres cardiovasculaires.

Les effets du stress disparaissent dès que cesse l'action de l'agent stressant (Mc Ewens, 1997). Toutefois, lorsque le stress dure dans le temps, il entraîne une perturbation de l'homéostasie générale dont les conséquences sont néfastes pour l'organisme et plus particulièrement pour les systèmes endocrinien, cardiovasculaire, immunitaire et gastro-intestinal (Sapolsky, 1994 ; Spreng, 2000). Quoique la pathogenèse et la progression de la maladie cardiaque hypertensive ne soient pas encore bien claires, il fut cependant démontré qu'il existe une relation entre la détérioration de la fonction de l'endothélium (Wu et *al.* 1992) et la tension, chez les hypertendus. Un début de fibrose cardiaque avec lésions myocardiques fut observé chez les rats SHR (spontaneously hypertensive rats) (Hermann et *al.* 1994), ainsi qu'un accroissement de la vasoconstriction périphérique et de la pression artérielle (Chang et *al.* 2003 ; Javanovic et Javanovic, 2004; Rajas-Gonzalez et *al.* 2004) lors de l'induction de différents stress.

Le stress auditif sur une période de 28 jours n'a pas pu ébranler le fonctionnement normal de l'appareil cardiovasculaire dans notre expérimentation. Certes, nous avons noté une certaine labilité dans les paramètres cardiovasculaires et une certaine fragilité du tissu endothélial lors des opérations chirurgicales, néanmoins les animaux exprimaient une cinétique tensionnelle acceptable.

IV.5. Conclusion

En conclusion, et vue nos résultats expérimentaux, il apparaît que la fonction cardiovasculaire, fortement régulée, n'est pas atteinte par le stress auditif chronique. Il reste toujours à déterminer la période et l'intensité du stress par lesquelles apparaissent les premiers symptômes indicateurs de pathologies cardio-vasculaires.

5^{ème} CHAPITRE

EFFETS DU STRESS SUR L'AXE CORTICOTROPE

V.1. Introduction :

L'axe corticotrope, qui fait intervenir l'hypothalamus, l'hypophyse et la corticosurrénale, joue un rôle déterminant lors du stress. L'effet du stress auditif sur le système hypothalamus-hypophyse-corticosurrénale a été montré par plusieurs études, portées principalement sur le rat de laboratoire (Spreng, 2000 ; Babisch, 2002). Since it is known that chronic activation changes the responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, the present experiments were undertaken to determine whether age-related effects on this system would differ between sedentary and chronically stressed rats. Ces expériences ont démontré une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, indiqué par de rapides élévations en corticostérone et en ACTH chez les animaux soumis an stress auditif aigu (Armario, 1989 ; Windel, 1997; Gésis, 2001; Lightman, 2000; Michaud, 2003).

Chez l'homme, c'est des concentrations élevées en cortisol qu'on a pu relevé sur les individus soumis à un stress auditif, en les comparant avec un groupe témoin (Raja-Gonzalez et al. 2004).

Dans ce 5^{ème} chapitre, nous allons évaluer l'effet du stress auditif à long terme sur la libération de l'ACTH.

V.2. Biologie de l'ACTH :

V.2.1. Biosynthèse de l'ACTH :

L'hormone adrénocorticotrope ou adrénocortico-tropine (ACTH), est une hormone sécrétée par l'antéhypophyse qui agit principalement sur la corticosurrénale en stimulant la croissance, la biosynthèse et la sécrétion des corticostéroïdes (Figure 14). Elle est aussi présente dans divers autres tissus, tel que le système nerveux central (Emson, 1984), les gonades (Margioris, 1983), le pancréas et le tissu gastro-intestinal (Sanchez-Franco, 1981).

La sécrétion de l'ACTH augmente sous l'effet du stress. La libération de l'ACTH est contrôlée par le CRH (cortico releasing hormone) ainsi que par la vasopressine. Au niveau de l'hypophyse, ACTH est produite selon un processus qui génère également plusieurs autres hormones. A large precursor protein named proopiomelanocortin (POMC, "Big Mama") is synthesized and proteolytically chopped into several fragments as depicted below. Un grand précurseur de la protéine nommée POMC (proopiomélanocortine), est synthétisé et coupé en

plusieurs fragments (Figure 14). Not all of the cleavages occur in all species and some occur only in the intermediate lobe of the pituitary.

V.2.2. Sécrétion du l'ACTH : LA SECRETION DU acth

La sécrétion de l'ACTH est principalement activée par la CRH, libérée par les cellules parvocellulaires du noyau paraventriculaire. D'autres hormones hypothalamiques, telle que la vasopressine, ou le neuropeptide Y, pourraient aussi stimuler la sécrétion de l'ACTH (Henderson, 1997; Wendelaar-Bonga, 1997).

L'ACTH Adrenocorticotropic hormone, as its name implies, stimulates the adrenal costimule le cortex surrénal et particulièrement la sécrétion de glucocorticoïdes tels que le cortisol (Henderson, 1997), elle a peu de contrôle sur la sécrétion des minéralocorticoïdes et sur les hormones stéroïdes de la corticosurrénale.

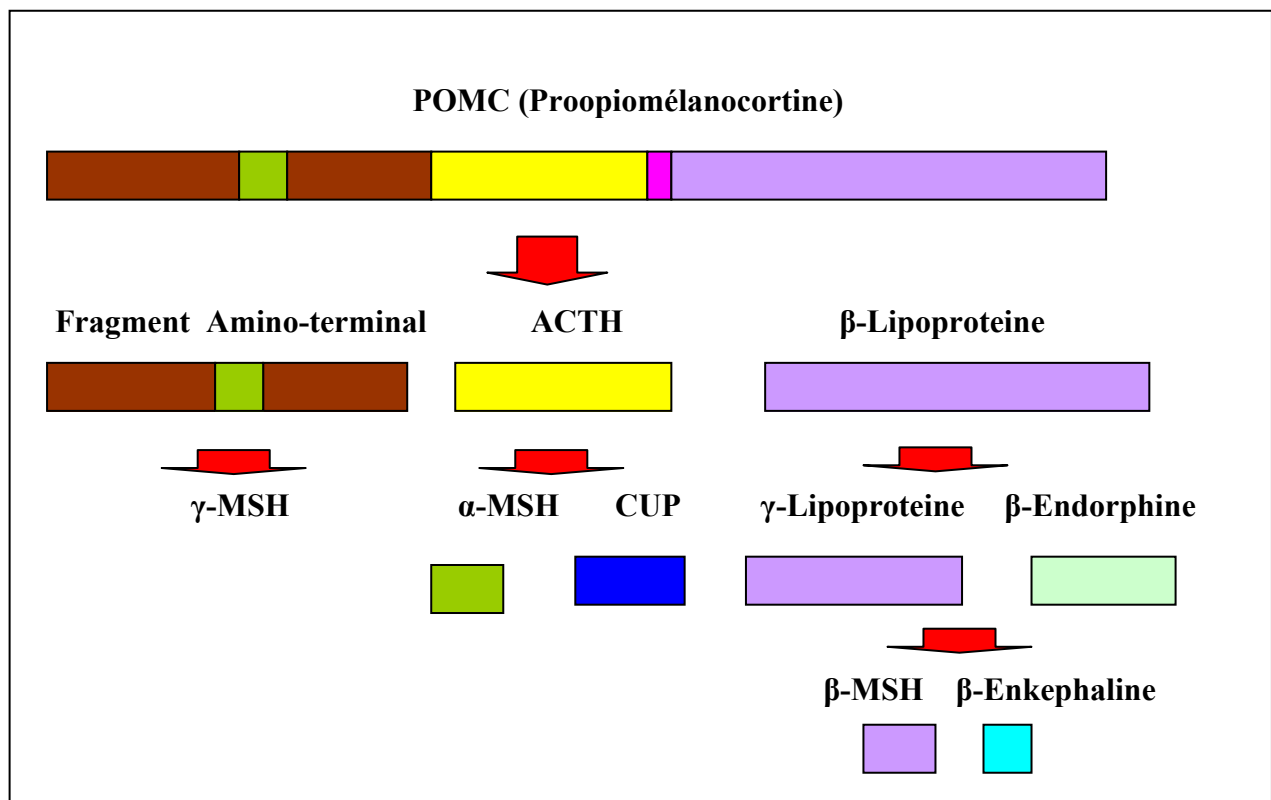


Figure 14 : Structure de la POMC et ses dérivés peptidiques (Dupouy, 1992).

V.2.3. Régulation de sa sécrétion :

La sécrétion d'ACTH par l'adénohypophyse est sous le contrôle de l'hypothalamus par l'intermédiaire de la CRH. La CRH n'est pas la seule hormone à stimuler la sécrétion d'ACTH mais elle reste la principale. L'ACTH et la CRH sont sécrétées de manière pulsatile (Carnes, 1988). La CRH agit en se fixant sur les récepteurs spécifiques des cellules

corticotropes du lobe antérieur. Elle agit de la même manière sur les cellules du lobe intermédiaire mais de façon moins importante. Elle exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, inhibant ainsi les sécrétions du CRH et de l'ACTH. Il existe deux composantes dans ce rétrocontrôle négatif : un rétrocontrôle rapide dû aux changements de concentrations plasmatiques du cortisol et un rétrocontrôle lent dû à la valeur absolue de la concentration en cortisol. Il existe un rétrocontrôle négatif court de l'ACTH sur l'hypothalamus.

Les cinétiques de sécrétion de la β -LPH et de la β -endorphine sont identiques à celle de l'ACTH. En effet, leurs concentrations augmentent en réponse aux différents stress et sont diminuées par l'action des glucocorticoïdes. De plus, lors de maladie modifiant la concentration plasmatique en ACTH, les concentrations de ces hormones évoluent en parallèle à celle de l'ACTH. La sécrétion d'ACTH est stimulée par différents types de stress : douleur, traumatisme, hypoxie, hypoglycémie aiguë, froid, chirurgie...).

La régulation fait appel à d'autres signaux provenant du système nerveux central. Ces signaux sont des facteurs extrinsèques : l'environnement avec la température et la luminosité, le stress, et un facteur intrinsèque : le rythme circadien. Ils exercent leurs actions par l'intermédiaire de neurotransmetteurs et d'hormones dont la CRH.

V.3. L'ACTH au cours d'un stress chronique :

L'activation de la sécrétion de l'ACTH lors d'un stress stimule la libération de cortisol ou de corticostérone par les cellules stéroïdogènes (Ottavani et Francessi, 1996 ; Henderson, 1997). Cette augmentation est plus ou moins rapide, selon la nature du stress, son intensité et sa durée. Si la perturbation est ponctuelle, le retour à des concentrations normales se fait en environ 5 minutes, mais si le stress est chronique, les concentrations restent supérieures à la normale pendant toute la durée de la perturbation (Wendelaar Bonga, 1997; Maule et Vanderkooi, 1999). Des études ont montré des changements de la plasticité au niveau des neurones qui stimulent la sécrétion du CRH et de l'ACTH, après un stress chronique chez des rats adultes (Bhatnagar, 1998, 1996 ; Akana, 1997).

V.4. Matériels et méthodes :

V.4.1. Matériel :

Les expérimentations sont effectuées sur 5 lots de rats :

Lots	Durée du bruit	Rats témoins	Rats stressés
1	30 minutes	4	5
2	7 jours	5	6
3	14 jours	6	6
4	21 jours	7	7
5	28 jours	7	8

Les rats stressés sont décapités immédiatement après le stress, Groups of 6- and 20-month-old F-344 rats were exposed to daily sessions of a 2-way shock-escape procedure over a 6-month Young and old control rats showed essentially the same corticosterone response to an acute motion stress ACTH levels in response to acute stress were significantly reduced in old control rats compared to young contr Chronic stress did not change the ACTH acute stress response in young animals, whereas in old animals chronic stress elevated the ACTH responsiveness so that the old rats showed stress-induced ACTH levels that were comparable to the young et le groupe de rats témoins, seront décapités en même temps que les rats ayant subi le stress auditif.

V.4.2. Méthodes :

Après décapitation, le sang est recueilli sur EDTA (2mg/ml), dans des tubes de verre siliconés, ou des tubes de plastiques, préalablement maintenus dans de la glace.

La centrifugation se fait dans une centrifugeuse réfrigérée (4°), à 2500 tours / minutes, pendant 20 minutes, immédiatement après le prélèvement. Les plasmas sont aliquotés dans des tubes en plastiques et sont congelés à -65°C pour leur conservation. Les plasmas hémolysés ou légèrement coagulés ne sont pas retenus pour le dosage de l'ACTH.

Le dosage de l'ACTH plasmatique a été réalisé au laboratoire de Service d'Endocrinologie CHU (Centre Hospitalo-universitaire) Mohamed Lamine-Debaghine de Bab El Oued par la méthode chimiluminescence (Immulite) 2000.

V.4.3. Principe du dosage de l'ACTH :

On utilise l'Immulite qui est un automate réalisant des immuno-analyses compétitives. La technique de révélation utilisée est la chimiluminescence. Des anticorps

anti-ACTH sont fixés sur des billes de polystyrène. Ce sont des anticorps polyclonaux de lapin. Ces anticorps sont mis en contact des antigènes ACTH de l'échantillon à doser et d'antigènes ACTH marqués avec la phosphatase alcaline (PAL) (Figure 16). Ils entrent alors en compétition. L'Immulite® utilise deux réactifs pour le dosage de l'ACTH.

La révélation se fait par ajout du substrat (le dioxétane) : sa liaison à l'enzyme (la phosphatase alcaline) provoque l'émission de lumière. Cette dernière est captée par un luminomètre puis amplifiée par un photomultiplicateur. On obtient d'abord un résultat en coup par seconde. Un logiciel effectue la conversion en concentration à partir d'une courbe d'étalonnage « signal en fonction de la concentration d'antigène ». Au début de nos expérimentations, la conversion était réalisée pour les valeurs supérieures à 10 pg/ml. Par la suite, l'Immulite a été reconfiguré pour transformer les coups par seconde en concentration avec un seuil de 5 pg/ml.

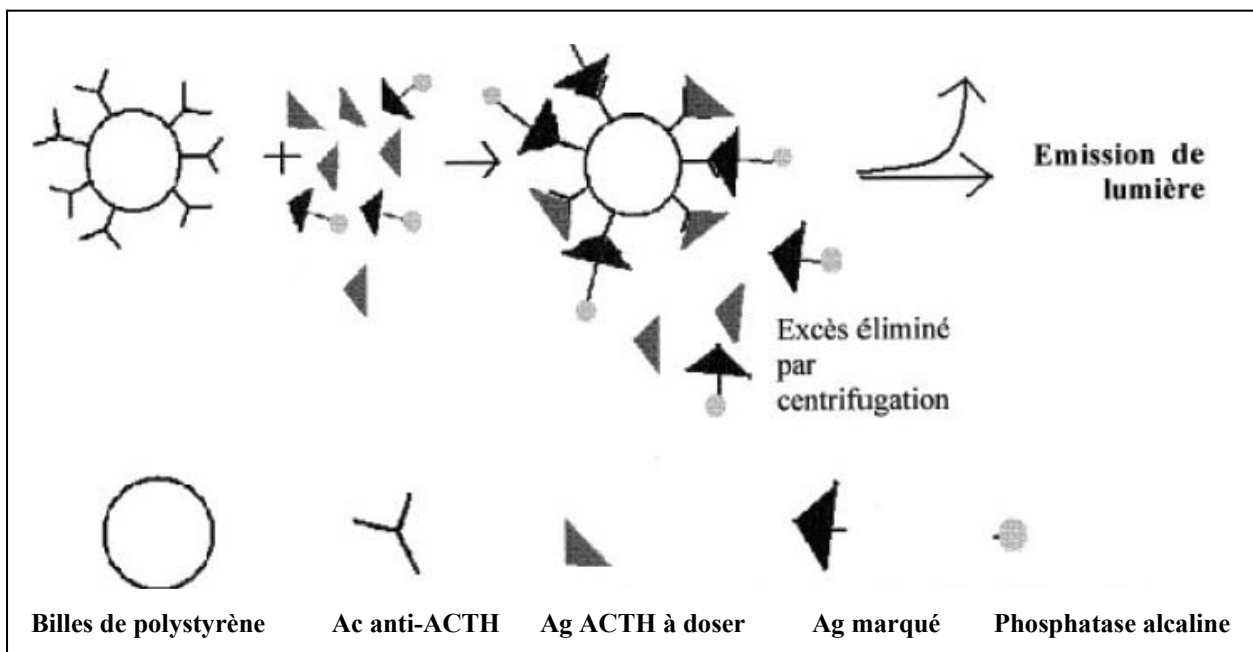


Figure 16 : Représentation schématique du principe de dosage par chimiluminescence.

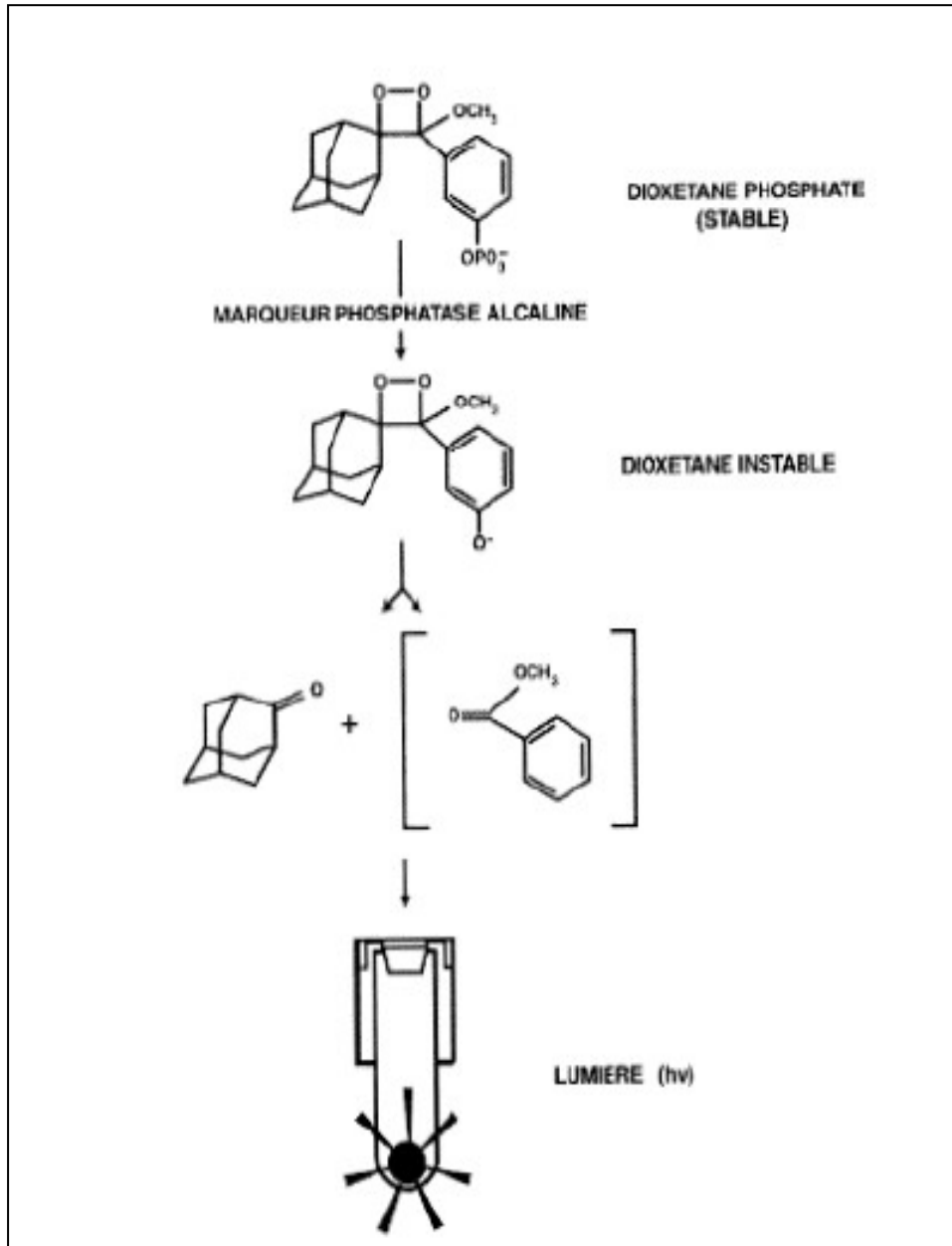


Figure 17 : Principe de l'émission de la lumière

V.5. Résultats :

V.5.1. Effet d'un stress auditif de courte durée (30 minutes) sur la sécrétion d'ACTH :

Nos résultats ont montré que la concentration plasmatique de l'ACTH est plus élevée significativement chez les rats ayant reçu un stress auditif pendant 30 minutes que chez les rats témoins ($77,9 \pm 10,17$ vs $218 \pm 47,85$ pg/ml, $p < 0,01$, test de Student).

V.5.2. Effet d'un stress auditif de longue durée (28 jours) sur la sécrétion d'ACTH :

Après 1 semaine et 2 semaines de soumission au stress auditif, nous n'avons pas noté de variation dans le taux d'ACTH plasmatique chez les animaux.

Par contre, nos résultats ont montré une augmentation significative ($p < 0,05$, test de Student), dans les concentrations plasmatiques en ACTH, après 3 semaines ($81 \pm 6,04$ vs $115,1 \pm 14,15$ pg/ml) et 4 semaines d'application ($77 \pm 12,44$ vs $144,3 \pm 31,53$ pg/ml) du même stress homotypique.

Tableau V : Effet du stress auditif sur le taux d'ACTH plasmatique (pg/ml)

	30 minutes		7 ^{ème} jour		14 ^{ème} jour		21 ^{ème} jour		28 ^{ème} jour	
	T	S	T	S	T	S	T	S	T	S
Moyenne	77,9	216,8	79,7	90	84,3	94	81	115,1	77	144,3
SEM	10,17	47,85	12,54	9,20	11,59	6,32	6,04	14,15	12,44	31,53
N	4	5	5	6	6	6	7	7	7	8
P	0,01		NS		NS		0,05		0,05	

T : Témoins S : Stressés

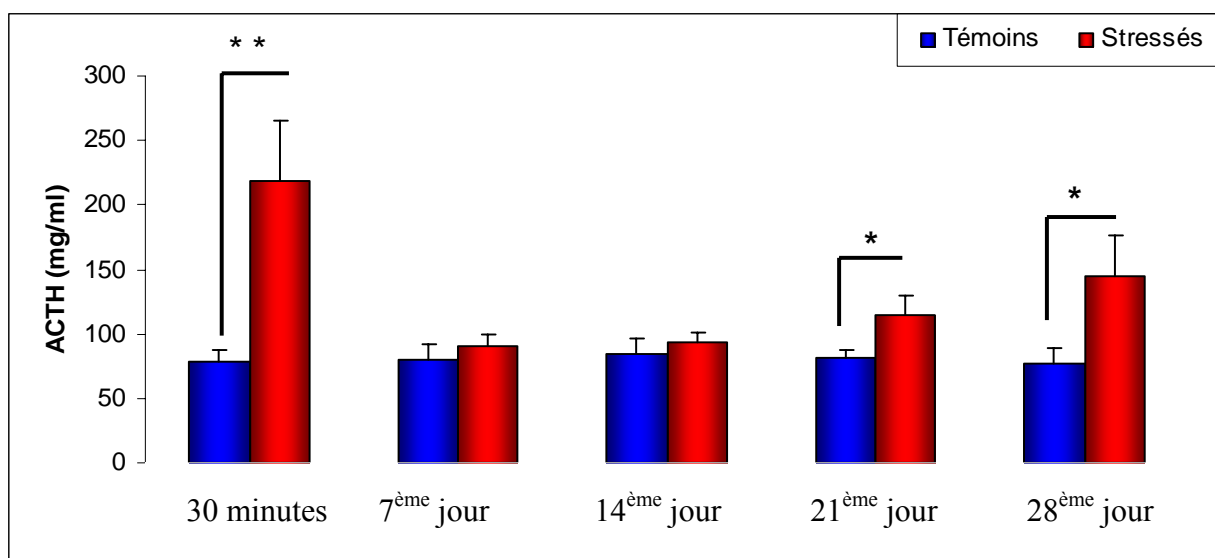


Figure 18 : Variation graphique de valeurs de l'ACTH plasmatique (pg/ml) chez les rats Wistar soumis à un stress auditif pendant 28 jours.

V.6. Discussion :

V.6.1. Effet du stress de 30 minutes sur la sécrétion de l'ACTH :

Le stress auditif aigu de 30 minutes a provoqué une forte sécrétion de l'ACTH. Cette hausse, estimée à 109%, est une réponse physiologique normale lors de l'induction du stress. Cette libération hormonale importante, retrouvée par plusieurs chercheurs (Zheng. 1997, Reul et De Kloet 1985, Ratka. 1989, Dallman, 1991, Young et Vazquez 1996, De Kloet, 1998, Beljoud. 2006), démontre l'intensité et l'efficacité du stress auditif sur le système nerveux.

Des travaux similaires ont rapporté une élévation des taux d'ACTH plasmatique suite à l'application d'un stress auditif de 10 minutes ; les concentrations en ACTH s'élèvent en moins de 3 minutes, et atteignent un pic avant la fin du stimulus stressant (Lightman, 2002).

De la même manière, un stress auditif aigu produit une augmentation immédiate des concentrations plasmatiques en ACTH et en corticostérone, chez le rat (Palkovits, et al, 2004).

Des études expérimentales sur les effets du stress aigu ont montré l'association entre l'activation de l'axe HHS (Helmstetter, 1994) et les variations dans les concentrations plasmatiques des monoamines et catécholamine (Soulairac, 1992).

Finalement, lors du stress, il y a une activation de l'axe HHS qui aboutit à une libération dans la circulation de plusieurs hormones appelées hormones du stress.

Il a été montré que face au stress, les concentrations plasmatiques en cortisol augmentent, selon la nature du stress, son intensité et sa durée. Si la perturbation est ponctuelle, le retour à des concentrations normales se fait après environ 5 minutes, mais si le stress est chronique, les concentrations restent supérieures à la normale pendant toute la durée de la perturbation (Wendelaar Bonga, 1997; Maule et Vanderkooi, 1999), c'est ce qui explique l'augmentation dans les taux d'ACTH retrouvés dans nos résultats.

V.6.2. Effet de deux semaines de stress auditif sur la sécrétion de l'ACTH :

Après deux semaines de stress auditif les valeurs de l'ACTH plasmatique n'ont augmenté que de 8%. La réponse est nettement réduite par rapport à celle observée chez les rats ayant subi le stress aigu de 30 minutes ; l'augmentation du taux d'ACTH plasmatique n'est pas significative comparé à celui des rats témoins.

L'altération et la réduction de la réponse au stress lors de la répétition de celui-ci ont été retrouvées également par d'autres chercheurs (Sun, 2006, Beljoud. 2006 ; Marti et collaborateurs 1999).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette absence de réponse endocrine. Il est probable que le stress aigu soit devenu familier à l'animal et qu'il est

dorénavant considéré comme étant moins dangereux et donc moins efficace dans l'induction de la libération de l'ACTH (Simpkiss et Devine, 2003 ; Gracia, 2000).

Ceci pourrait être aussi une adaptation de l'axe HHS au stress auditif, car il a été démontré que l'exposition répétée de l'animal au même stress homotypique réduit la réponse comportementale et physiologique au stress, suggérant que l'animal s'adapte au stimulus (Marti et Antonio, 1998). Le fait que l'on ne retrouve pas cette adaptation dans le cas d'un stress hétérotypique montre bien que c'est un phénomène d'habituation qui s'est produit (Armario, 2004).

L'immobilisation, qui constitue pour le rat un stress sévère cause, lorsqu'il est répété, une habituation de l'axe HHS au stress homotypique. Cette habituation de l'axe HHS peut se prolonger des jours, voire des semaines (Belda *et al.* 2004). Cependant, d'autres auteurs ont suggéré que l'adaptation à un stress répété ne peut être simplement assimilée à une habituation de l'axe HHS car l'adaptation est spécifique à chaque stimulus : quand l'axe du stress s'adapte à un stimulus, un nouveau stimulus différent de celui auquel l'axe HHS s'est adapté, produit une forte réponse. Cela suppose que des centres supérieurs reconnaissent le stimulus familier et cessent de le signaler au NPV lors de l'habituation (Gareth et Russell, 1998).

Lors de l'induction d'un stress, il y a libération de glucocorticoïdes et activation par ces derniers des rétrocontrôles lesquels conduisent à l'inhibition de l'axe HHS.

L'induction d'un deuxième stress n'entraîne qu'une libération peu importante de ces mêmes hormones du fait de l'inhibition de l'axe par le premier stress (Marti, 1994).

Au niveau électrophysiologique, cette habituation est associée à une rapide inhibition modulatrice de l'aire cérébrale somatique primaire (cortex sensoriel primaire, noyau géniculé ventro-postéro-médiant et dorso-latéral de l'hypothalamus) (Giortti, 2006). Cependant, la réduction dans la réponse hormonale ne s'effectue que lorsque le stress est de nature homotypique, car lorsque ce stress est hétérotypique, la réponse s'exacerbe au contraire.

Il a été défini deux types d'habituation : celle qui dure quelques minutes et celle qui dure des semaines. Avec les techniques du voltage-clamp, on a pu montrer que l'habituation à court terme était associée à une inactivation modérée du courant calcique entrant. L'habituation à long terme implique des changements anatomiques et neurochimiques localisées au niveau des synapses, ce qui se traduit par une baisse dans le nombre et la surface synaptique ainsi que dans le nombre de vésicules présentes. Tous ces éléments associés favorisent une diminution de l'efficacité des différents feedbacks dont le rôle principal est de ramener le taux des glucocorticoïdes à des valeurs physiologiques.

En utilisant l'expression du c-fos, il a été montré que l'habituation à un stress répété est associée à une baisse de l'expression de ce marqueur dans plusieurs régions cérébrales impliquées dans les mécanismes du stress (NPV, cortex somato-sensoriel, hippocampe, etc.) (Girotti, 2006).

V.6.3. Effet de quatre semaines de stress auditif sur la sécrétion de l'ACTH :

Après 21 jours de stress auditif quotidien de 30 minutes, on observe une augmentation de 27% dans le taux plasmatique d'ACTH et après 28 jours de ce même stress, cette augmentation est de 51%. Des travaux ont montré que l'augmentation du taux d'ACTH est due à la diminution du feedback négatif exercé sur certaines hormones (Brodish, 1989) et particulièrement à la suppression du feedback des glucocorticoïdes sur les récepteurs de type II des corticostéroïdes (Spencer, 1998). Ces augmentations de la libération hormonale traduisent une suppression de l'habituation et une réapparition de la réponse au stress auditif.

V.7. Conclusion :

Nos résultats ont montré que le stress auditif a un effet activateur sur l'axe HHS, et ceci est mis en évidence par la forte augmentation de la sécrétion de l'ACTH après l'induction du stress.

Nos résultats ont aussi montré le phénomène d'habituation, qui est une période pendant laquelle la réponse au stress est pratiquement nulle. Cette disparition de la réponse a été observée après 1 et 2 semaines de stress.

Enfin nos résultats ont montré une réapparition de la réponse de l'axe corticotrope, après 3 et 4 semaines de stress homotypique.

Notons que cette réapparition de la réponse hormonale coïncide avec le départ d'une diminution dans le comportement de prise de nourriture noté chez nos animaux.

Ces derniers événements seraient les prémices et les indicateurs d'une déstabilisation de l'homéostasie générale laquelle s'est traduite dans son versant comportemental et dont le mécanisme est à rechercher au niveau de certaines structures nerveuses centrales (amygdale, cortex préfrontal, etc.) et au niveau de leurs récepteurs aux glucocorticoïdes.

CONCLUSION GENERALE

Cette étude nous a permis d'évaluer chez le rat Wistar l'effet d'un stress auditif (95 dB, 2,64 KHz, 30 minutes/j) administré à court terme (30 mn) et à long terme (28 jours), sur le comportement alimentaire, le système CV et l'activité de l'axe corticotrope.

Le stress de 30 minutes a entraîné une forte libération d'ACTH sans variation des paramètres cardiovasculaires et du paramètre comportemental.

La répétition de ce stress homotypique pendant deux semaines consécutives n'a pas entraîné de variations dans les paramètres considérés qui serait le fait de l'installation d'un état d'habituation au cours duquel le rat devient insensible au bruit. Pendant cette période, les paramètres cardiovasculaires, comportementaux, et endocriniens (ACTH) ne varient pas malgré la poursuite du stress auditif.

Après 3 et 4 semaines de stress homotypique, nous avons observé une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel. La diminution de la prise alimentaire est concomitante avec une augmentation dans la libération de l'ACTH ce qui suggère un lien entre l'activité de l'axe corticotrope et les mécanismes centraux impliqués dans la régulation du comportement alimentaire.

Le stress auditif chronique a influencé le comportement alimentaire seulement, les paramètres cardiovasculaires sont restés inchangés. Ces résultats suggèrent l'existence d'une probable hiérarchie dans l'apparition des conséquences du stress auditif, c'est-à-dire que certaines fonctions, fortement régulées, résistent probablement mieux à l'épreuve du bruit que d'autres.

Perspectives

Ce travail nous a permis d'apporter des données intéressantes sur la réponse comportementale (la prise de la nourriture et le statut pondéral), physiologique (cardiovasculaire) et hormonale (le taux de l'ACTH) à un stress auditif intense (95 dB, 2,64 KHz) aigu (30 minutes) et chronique (28 jours).

Afin de déterminer les mécanismes centraux impliqués dans les réponses comportementales et hormonales, il est intéressant d'effectuer :

1. Une étude histologique, immunocytochimique au niveau de l'hippocampe.
2. Le dosage des principaux transmetteurs centraux impliqués dans la réponse au stress (5-HT, CRH, glucocorticoïdes).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

Akana SF and Dallman MF. (1997). Chronic cold in adrenalectomized, corticosterone (B)-treated rats: facilitated corticotropin responses to acute restraint emerge as B increases. *Endocrinology.*, **138**:(3249–3258).

Akana SF, Hanson ES, Horsley CJ, Strack AM, Bhatnagar S, Bradbury MJ, bMilligan ED, and Dallman MF. (1996). Clamped corticosterone (B) reveals the effect of endogenous B on both facilitated responsivity to acute restraint and metabolic responses to chronic stress. *Stress*, **1**: (33–49).

Alario P., Gamallo A., Villanua MA., and G. Trancho. (1987). Chronic noise and dexaméthasone administration on blood pressure elevation in the rat. *J. Ster. Biochem.*, **28**(4): 433-6.

Andren L. (1982). Cardiovascular effects of noise. *Acta Med. Scand Suppl.*, : **657**:(1-45).

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

Armario A., Lopez-Calderon A., Jolin T., Balasch J. (1986). Response of anterior pituitary hormones to chronic stress. The specificity of adaptation. *Neurosci Biobehav Rev.* ,**10**:(245–250).

Armario A. and Jolin T. (1989). Influence of intensity and duration of exposure to various stressors on serum TSH and GH levels in adult male rats. *Life Sci.*, **44**(3):215-21.

Armario A., Valles A., Dal-Zotto S., Marquez C. and Belda X. (2004). A single exposure to severe stressors causes long-term desensitization of the physiological response to the homotypic stressor. *Stress.*, **7**(3):157-72.

Armario A., Hidalgo J., and Giralt M. (1988). Evidence that the pituitary-adrenal axis does not cross-adapt to stressors: comparison to other physiological variables. *Neuroendocrinology.*, **47**.

Arvaniti K., Deshaies Y. and Richard D. (1998). Effect of leptin on energy balance does not require the presence of intact adrenals. *Am. J. Physiol.* **275**: R105 R111. axis function. *Life Sci.*, **58** (1683–1694).

Babisch W. (2002). The Noise/Stress: Concept, Risk Assessment and Research Needs. *Noise Health*, **4**(16):1-11.

Bai H. and Castonguay T. (2001). Effects of adrenalectomy and hormone replacement on B6C3F1 mice fed a high-fat diet., *Physiol. Behav.* **72**:(1–6).

Baskin D.G., Figlewicz Lattemann D., Seeley R.J., and al. (1999). Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res.*, 848(114–23).

Bassareo V, Di Chiara G. (1999). Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *Eur J Neurosci.*, 11:(4389–97).

Bhini-Hoof van Huijsduijnen, OB, Rohner-Jeanrenaud, F, Jeanrenaud, B. (1993). Hypothalamic neuropeptide Y messenger ribonucleic acid levels in pre-obese and genetically obese (*fa/fa*) rats; potential regulation thereof by corticotrophin-releasing factor.

Bear and al. (2001). in Mark F.B., Barry W.C. et Michael A.P. (2002). *Neurosciences, A la découverte du cerveau. Traduction et adaptation française d'Andrés Vieouillon* ; Edition Pradel, p.753.

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

Beldjoud H. (2006). Réponses comportementales, endocriniennes et Cardiovasculaires à un stress auditif chez le rat Wistar. Thèse de magister, USTHB 25-66

Berglund B., Lindvall T., Schwela D.H., eds. (1999). Guidelines for community noise. London: *World Health Organization*.

Bertiere MC., Sy T., Baigts F., Mandenoff A., Apfelbaum M. (1984). Stress and sucrose hyperphagia: role of endogenous opiates. *Pharma-col Biochem Behav*; 20:675–9.

Bhatnagar S. and Dallman MF. (1998). Neuroanatomical basis for facilitation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to a novel stressor after chronic stress. *Neuroscience.*, 84: (1025–1039).

Borg E. (1973). On the neural organization of acoustic middle ear reflex: A physiological and anatomical study. *Brain Res.*, 49: (101-123).

Bown J.A, Witehead C. (1995). Catecholamine release and interrenal response of brown trout *Salmo trutta*, exposed to aluminium in acid water. *J.fish. biol.*, 46:(524-535).

Brady L. S, M. A. Smith, P. W. Gold and M. Herkenham. (1990). Altered expression of hypothalamic neuropeptide mRNAs in food-restricted and food-deprived rats. *Neuroendocrinology* 52: 441–447. *Brain Res* 443:(63-9).

Brodish A, Odio M. (1989). Age-Dependent Effects of Chronic Stress on ACTH and Corticosterone Responses to an Acute Novel Stress. *Neuroendocrinology* ;49:(496-501).

Burow A, Day H.E. and Campeau S. (2005). A detailed characterization of loud noise stress: Intensity analysis of hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis and brain activation. *Brain Res.*, 1062(1-2):63-73.

Caldefie-Chezet F., Moinard C., Minet-Quinard R., Gachon F., Cynober L., Vasson, M. (2001). Dexamethasone treatment induces long-lasting hyperleptinémie and anorexia in old rats. *Metabolism.*, **50** (1054–1058).

Caldefie-Chezet F., Poulin A., Enreille-Leger A., Vasson, M.P. (2005). Troglitazone reduces leptinemia during experimental dexamethasone-induced stress. *Horm. Metab. Res.*, **37**, 164171.

Campeau S., Akil H., Watson S.T. (1997). Lesions of the Medial Geniculate Nuclei Specifically Block Corticosterone Release and Induction of *c-fos* mRNA in the Forebrain Associated with Audiogenic Stress in Rats. *J.Neurosci.*, **17**(15): 5979-5992.

Carnes M, Kalin N.H., Lent S.J., Barksdale C.M. and Brownfield M.S. (1988). Pulsatile ACTH secretion: variations with the time of day and relationship to cortisol. *Peptides.*, **9**:(325–331).

Chang T.Y., Jain R.M,Wang C.S. and Chan C.C. (2003). Effect of occupational exposure to noise on blood pressure. *J. Occup. Environ. Med.*, **45**(12):1289-96.corticotropin-releasing factor: localization and characterization of central effects.

Chaouloff F. (2000). Serotonin, stress and corticoids. *J. Psychopharmacol.*, **14** (139–151).

Cole M.A., Kalman B.A., Pace T.W., Topczewski F., Lowrey MJ., Spencer R.L. (2000). Selective blockade of the mineralocorticoid receptor impairs hypothalamic-pituitary-adrenal axis expression of habituation. *J Neuroendocrinol.*, **12**:(1034–1042).

Commissaris R.L., Palmer A., Neophytou S., Graham M., Beckett S and Marsde C.A. (2000). Acoustically elicited behaviours in Lister hooded and Wistar rats. *Physiol.Behav.*,**68**(4):521-31.

Cowley M.A, Pronchuk N., Fan W., Dinulescu D.M., Colmers W.F., Cone R.D. (1999). CRF- and stress-induced effects on feeding. *Brain Res Bull.*, **17**:(285-9).

Dallman M. F, S. F. Akana, K. A. Scribner, M. J. Bradbury, C. D.Walker, A.M. Strack, and C. S. Cascio. (1991). Stress, feedback and facilitation in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J. Neuroendocrinol.*, **4**: (517–526).

Tucker D.C. and Hunt R.A. (1993). Effects of long-term air jet noise and dietary sodium chloride in borderline hypertensive rats. *Hypertension.*,; **22**;527-534

De Kloet, E. R., Oitzl M.S., and Joels M. (1993). Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cell. Mol. Neurobiol.*, **13**: (433–455).

Dess NK. (1997). Divergent responses to saccharin vs. sucrose availability after stress in rats. *Physiol Behav.*,**52**:(115–25).

Dinan, T.G. (1996). Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitaryadrenal axis function. *Life Sci.* **58**, 1683–1694.

Dupouy J.P. (1992). Hormones et grandes fonctions, tome I, .*Ellipse.* Paris., **352 :95.**

E.,Gustafsson, J.A. (1987). Studies on the cellular localization and distribution of glucocorticoid receptor and estrogen receptor immunoreactivity in the central nervous system

- of the rat and their relationship to the monoaminergic and peptidergic neurons in the rat brain. *J. Steroid. Biochem.*, **27**(159–170).
- Ely DR, Dapper V., Marasca J., Correa JB, Gamaro G.D., Xavier MH, et al.** (1997). Effect of restraint stress on feeding behavior of rats. *Physiol Behav.*, **61**:(395–8).
- Emson P.C., Corder R., Ratter S.J., Tomlin S., Lowry P.J., Rees L.H., Arregui A. and Rosser M.N.** (1984). Regional distribution of pro-opiomelanocortine-derived peptide in human brain. *Neuroendocrinol.*, **38**:(45-50).
- Fogari R., Zoppi A., Corradi L., Marasi G., Vanasia A., and Zanchetti A.** (2001). Transient but sustained blood pressure increments by occupational noise. An ambulatory blood pressure measurement study. *Hypertens.*, **19** (6) :(1021-7).
- Fuxe K., Harfstrand A., Agnati L.F, Cintra A, Wikstrom A.C., Okret S., Cantoni, Gamallo A., Alario P., Gonzalez-Abad M.J. and Villanua M.A.** (1992). Acute noise, ACTH administration, and blood pressure alteration. *Physiol. Behav.*, **51**(6) : 1201-5.
- Gao H. and Zhang S.Z.** (1992). Effect of noise on blood pressure of various types of rats. *Zhonghua Yu Fang YiXue Za Zhi.*, **26** (5): 275-7.
- Garcia A., Marti O., Valles A., Dal-Zotto S. and Armario A.** (2000). Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. Effect of stress intensity, stress duration and previous stress exposure. *Neuroendocrinology.*, **72**(2):114-25.
- Gareth L. and Russell J.A.** (1998). Learning to cope with repeated stress. *The Journal of Physiology*, **510** (2):331-331.
- Gesi M., Fornai F., Lenzi P., Natale G., Soldani P. and Paparelli A.** (2001). Time-dependent changes in adrenal cortex ultrastructure and corticosterone levels after noise exposure in male rats: *Eur. J. Morphol.*, **39** (3):129-35.
- Girotti M., Pace T.W., Gaylord R.I., Rubin B.A., Herman J.P., Spencer R.L.** (2006). Habituation to repeated restraint stress is associated with lack of stress-induced c-fos expression in primary sensory processing areas of the rat brain. *Neuroscience.*, **138**(4):1067-81.
- Guimaraes, R.B., Telles, M.M., Coelho, V.B., Mori, R.C., Nascimento, C.M., Ribeiro, E.B.** (2002). Adrenalectomy abolishes the food-induced hypothalamic serotonin release in both normal and monosodium glutamate-obese rats. *Brain Res. Bull.*, **58**(363–369).
- Henderson I.W.** (1997). Endocrinology of vertebrates. In hand books of physiology. Section 13: Comparative physiology, volume 1. Ed. Dantzler WH. *Oxford University Press*. Inc, New York.,(USA) pp.623-749.
- Herd AH:** (1991). Cardiovascular response to stress. *Physiol Rev.*,**71**:(305–330).
- Hermann H.J., Rohde H.G., Schulze W., Eichorn C and Luft F.C.** (1994). Effect of noise and ethanol intake on heart of spontaneously hypertensive rats. *Basic Res. Cardiol.*, **89**(6): 510-23.

Hernandez, C., Simo, R., Chacon, P., Sabin, P., Baena, J.A., Castellanos, J.M., Planas, M. (2000). Influence of surgical stress and parental nutrition on serum leptin concentration. *Clin. Nutr.*, **19**: (61–64).

Hunter RG, Philpot K, Vicentic A, Dominguez G, Hubert GW, Kuhar MJ (2004) Hypothalamus during feeding and its anticipation. *Brain Res. Bull.*, **25**: (797–802).

Igor I. Rybkin, You Zhou, Julia Volaufova, Gennady N. Smagin. (1997). Effect of restraint stress on food intake and body weight is determined by time of day. *Am J Physiol.*, **5**:(381-386).

Javanovic J. and Javanovic M. (2004). Occupational stress and arterial hypertension. *Med. Pregl.*, **57**(3-4):153-8.

Jayo J.M., Shively C.A., Kaplan JR and Manuck S.B. (1993). Effects of exercise and stress on body fat distribution in male cynomolgus monkeys. *Int J Obes Relat Metab Disord.*

Katagiri, H., Kagaya, A., Nakae, S., Morinobu, S., Yamawaki, S. (2001). Modulation of serotonin_{2A} receptor function in rats after repeated treatment with dexamethasone and L-type calcium channel antagonist nimodipine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, **25** (1269–1281).

Kelly J.B., and Masterton B. (1977). Auditory sensitivity of the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **91**(4):930-6.

Kennett, G. A., F. Chaouloff, M. Marcou, and G. Curzon. (1986). Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. *Brain Res.*, **382**: (416–421).

Kim, H.J., Lee, J.H., Choi, S.H., Lee, Y.S., Jahng, J.W. (2005). Fasting-induced increases of arcuate NPY mRNA and plasma corticosterone are blunted in the rat experienced neonatal maternal separation. *Neuropeptides.*, **39**:(587–594).

Kirby, L.G., Allen, A.R., Lucki, I. (1995). Regional differences in the effects of forswimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine and 5-*hydroxyindoleacetic acid*. *Brain Res.*, **682**: (189–196).

Kirby, L.G., Chou-Green, J.M., Davis, K., Lucki, I. (1997). The effects of different stressors on extracellular 5-hydroxytryptamine and 5-*hydroxyindoleacetic acid*. *Brain Res.*, **760**:(218–230).

Konishi, N., Otaka, M., Odashima, M., Jin, M., Wada, I., Komatsu, K., Sato, T., Kato, S., Matsuhashi, T., Watanabe, S. (2006). Systemic stress increases serum leptin level. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **21**: (1099–1102).

Krahn, D.D., B.A. Gosnell, M. Grace, and A. S. Levine. (1986). CRF antagonist partially reverses CRF- and stress-induced effects on feeding. *Brain Res. Bull.*, **17**: (285–289).

Krahn, D. D., B. A. Gosnell, A. S. Levine, and J. E. Morley. (1988). Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of central effects. *Brain Res.*, **443**:(63–69).

- Krahn, D. D., B. A. Gosnell, and M. J. Majchrzak.** (1990). The anorectic effects of CRH and restraint stress decrease with repeated exposures. *Biol. Psychiatry.*, **27**: (1094–1102).
- Larsen, P. J., D. S. Jessop, H. S. Chowdrey, S. L. Lightman, and J. D. Mikkelsen.** (1994). Chronic administration of glucocorticoids directly upregulates prepro-neuropeptide Y and Y1-receptor mRNA levels in the arcuate nucleus of the rat. *J. Neuroendocrinol.*, **16**: (153–159).
- Le Feuvre, R.A., Aisenthal, A., Rothwell, N.J.** (1991). Involvement of corticotropin releasing factor (CRF) in the thermogenic and anorexic actions of serotonin (5-HT) and related compounds. *Brain Res.*, **555**: (245–250).
- LeDoux J.E.** (1995). Emotion: clues from the brain. *Annu. Rev. Psychol.*, **46**: (209-35).
- LeDoux J.E., Farb C and Ruggiero D.A.** (1990). Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. *J. Clin. Invest.*, **93**: (1439–1450).
- LeDoux J.E., Ruggiero D.A., Forest R., Stornetta R. and Reis D.J.** (1987). Topographic organization of convergent projections to the thalamus from the inferior colliculus and spinal cord in the rat. *J. Comp. Neurol.*, **264**(1):123-46.
- LeDoux J.E., Ruggiero D.A. and Reis D.J.** (1985). Projections to the subcortical forebrain from anatomically defined regions of the medial geniculate body in the rat. *J. Comp. Neurol.*, **8**; **242**(2):182-213.
- Lee, M.J., Wang, Y., Ricci, M.R., Sullivan, S., Russell, C.D., Fried, S.K.** (2007). Acute and chronic regulation of leptin synthesis, storage and secretion by insulin and dexamethasone in human adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **292**, E858–E864.
- Lightman S.L, Windle R.J, Julian M.D, Harbuz M.S, Shanks N, Wood S.A, Kershaw Y.M, Ingram C.D.** (2000). Significance of Pulsatility In the HPA axis. *Novartis Found Symp.*, **227**:244-57; discussion 257-60. Revi
- Ma XM, Lightman SL.** (1998). The arginine vasopressin and corticotrophin-releasing hormone gene transcription responses to varied frequencies of repeated stress in rats. *J Physiol.*, **510**(Pt 2):605–614.
- Margioris A., Liotta A.S., Vaudry H., Bardin C.W. and Krieger D.T.** (1983). Characterization of immunoreactive proopiomelanocortin-related peptides in rat. *Endocrinol.*, **113**, 663-671.
- Marti , O., A. Gavaldà, F. Gómez, and A. Armario.** (1994). Direct evidence for chronic stress induced facilitation of the adrenocorticotropin response to a novel acute stressor. *Neuroendocrinology.*, **60**: (1–7).
- Marti O. and Armario A.** (1998). Anterior pituitary response to stress: time-related changes and adaptation. *Int. J. Dev. Neurosci.*, **16**(3-4):241-60.
- Martí O., Andrés A., and Armario A.** (1999). Defective ACTH response to stress in previously stressed rats: dependence on glucocorticoid status. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **277**.

Maule A.G. and Vanderkooi S.P. (1999). Stress induced immune-endocrine interaction. In *Stress physiology in animals*. Ed. Balm, PHM, Sheffield Academic Press. *Ltd, Sheffield, Angletarre.*, pp.205-245.

Maule A.G. and Vanderkooi S.P. (1999). Stress induced immune-endocrine interaction. In *Stress physiology in animals*. Ed. Balm, PHM, Sheffield Academic Press. *Ltd, Sheffield, Angletarre.* pp.205-245.

McEwen B.S. (1997). Stress, brain, and behavior: life-long effects upon health and disease. In: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Physiology, stress, and malnutrition. Functional correlates of nutritional intervention*. Philadelphia: *Lippincott-Raven.*, 113–130.

McIntosh, L.J., Sapolsky, R.M. (1996). Glucocorticoids increase the accumulation of reactive oxygen species and enhance adriamycin-induced toxicity in neuronal culture. *Exp. Neurol.*,141:(201–206).

Meguid, M.M., Fetissov, S.O., Varma, M., Sato, T.Zhang, L., Laviano, A.Rossi-Fanelli, F. (2000). Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 16:(843–857).

Michaud D.S., Mc Lean J., Keith S.E., Ferrarotto C., Hayley S., Khan S.A., Anisman H and Merali Z.(2003). Differential impact of audiogenic stressors on Lewis and Fischer rats: behavioral, neurochemical, and endocrine variations. *Neuropsychopharmacology.*, 28(6):1068-81.*Neurochem.*, 94:(45-56).

Mori, R.C., Guimaraes, R.B., Nascimento, C.M., Ribeiro, E.B. (1999). Lateral hypothalamic serotonergic responsiveness to food intake in rat obesity as measured by microdialysis. *Can. J. Physiol. Pharm.*, 77:(286–292).

Murmu, M. S. et al. (2006). Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy. *eur. J. Neurosci.*,24:(1477–1487).

Nielsen, J.A., Chapin, D.S., Johnson Jr., J.L., Torgersen, L.K. (1992). Sertraline a serotonin-uptake inhibitor reduces food intake and body weight in lean rats and genetically obese mice. *Am. J. Clin. Nutr.*, 55 (suppl. 1), 185S–189S.

Otavani E. and Franceschi C. (1996). The neuroendocrinology of stress from invertebrates to man.*Prog.Neurobiol.*, 48: (421-440).

Palkovits M., Dobolyi A., F. Helfferich F. and Usdin T.B. (2004). *Localization and chemical characterization of the audiogenic stress pathway*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1018: (16-24).

Pelleymounter, M.A., Cullen, M.J., Baker, M.B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., Collins, F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.*, 269:(540–543).

Perrin D, Mamet J, Geloan A, Morel G, Dalmaz Y and Pequignot JM. (2003). pituitary-adrenal axis activity. *Endocrinology.*,139: (2718–2726).

Popkin BM, Duffey K, Gordon-Larsen P. (2005). Environmental influences on food choice, physical activity and energy balance. *Physiol Behav.*, 86:(603–13).

Ramos EJB, Meguid MM, Campos ACL, Coelho JCU. (2005). Neuropeptide Y, α -Melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation *Nutrition*, , 21: 269-279 rat. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*,27:(48–54).

Rojas-Gonzalez L., Martinez-Leal R., Paz-Araviche V., Chacin-Almarza B., Corzo-Alvarez G., Sanabria-Vera C., Montiel-Lopez M. (2004). Serum cortisol levels in pre and post journal labor and non auditory manifestations in noise exposed workers of a brewer industry. *Invest Clin.*,45(4):297-307.

Rojas-Gonzalez L., Martinez-Leal R. (2004). Serum cortisol levels in pre and post journal labor and non auditory manifestations in noise exposed workers of a brewer industry., 45(4):297-307.

Rolls ET. (2000). The representation of umami taste in the taste cortex. *J Nutr.*,130:(960S–5S).

Rowland, N., and E. M. Stricker. (1982) Effects of dopaminedepleting brain lesions on experimental hyperphagia in rats. *Physiol. Behav.* 28: 271–277.

Ruthb. S. Harris,1 Jun Zhou,2 Bradley D. Youngblood,1 Igor I. Rybkin,1 Gennady n. Smagin,1 And donna H. Ryan1. (1998). Effect of repeated stress on body weight and bodycomposition of rats fed low- and high-fat diets. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.*, 275:(1928-1938).

Smagin,1 And donna H. Ryan1. (1998). Effect of repeated stress on body weight and bodycomposition of rats fed low- and high-fat diets. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.*, 275:(1928-1938).

Rybkin, I., Y. Zhou, J. Volaufova, G. Smagin, D. Ryan, and R. Harris. (1997) .Effect of restraint stress on food intake and body weight is determined by time of day. *Am. J. Physiol.*, 273

Sahu, A., P. S. Kalra, and S. P. Kalra. (1988). Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventriculaire nucleus. *Peptides.*, 9:(83–86).

Sales G.D. and Pye S. (1974). Ultrasound communication by animal. *Chaman et Hall*, London.

Sanchez-Franco F., Patel Y.C. and Reichlin S. (1981). Immunoreactive adrenocorticotropine in the gastrointestinal tract and pancreatic islets of rat. *Endocrinol.*, 108: (2235-2238).

Sapolsky R.M. (1994). Why zebras don't get ulcers. New York: W.H. Freeman and Company.

Schwartz MW,Woods SC, Porte D Jr, et al. (1997). Central nervous system control of food intake.*Nature.*,404:(661–71).

Schwartz, D.H., Hernandez, L., Hoebel, B.G. (1990). Serotonin release in lateral and medial hypothalamus during feeding and its anticipation. *Brain Res. Bull.*,25:(797–802).

- Schwartz, M.W., Seeley, R.J., Campfield, L.A., Burn, P., Baskin, D.G.** (1996). Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus., *J. Clin. Invest.* **98**:(1101–1106).
- Selye H.** (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents in *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.*, 1998; **10**(2):230-1.
- Selye H.** (1950). The physiology and pathology of exposure to stress: a treatise on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation. *Acta. Inc. Medical*
- Shimizu, N., Y. Oomura, and Y. Kai.** (1989). Stress-induced anorexia in rats mediated by serotonergic mechanisms in the hypothalamus. *Physiol. Behav.*,46:(835–841).
- Silbernagl, S., Despopoulos, A.** (2003). Atlas de poche de physiologie. *Médecine sciences Flammarion 3^{ème} édition.*, (B) 363.
- Simpkiss J.L., and Devine D.P.** (2003). Response of HPA axis after chronic variable stress: effects of novel and familiar stressors. *Neuroendocrinology letters.*, **24**:(97-103).
- Sipols, A. J., D. G. Baskin, and M. W. Schwartz.** (1996). Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes.*, **44**:(147–151).
- Smith, F. J., L. A. Campfield, J. A. Moschera, P. S. Bailon, and P. Burn.** (1996). Feeding inhibition by neuropeptide Y. *Nature.*, **382**: 307.
- Soulairac A.** (1992). Noise: neuro-endocrine aspects. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 1, **176**(3): 401-5
- Spencer, R.L., Kim, P.J., Kalman, B.A., Cole M.A.** (1998). Evidence for mineralocorticoid receptor facilitation of glucocorticoid receptor dependent regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Endocrinology*, *139*, 2718-2726.
- Spreng M.** (2000). Possible health effects of noise induced cortisol increase. *Noise Health.*,**2**(7):59-64.
- Stanley BG and Leibowitz SF.** (1985). Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: A powerful stimulant of feeding behaviour. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. **82**, pp. 3940-3943.
- Steimer T., Marcher J.P. and Rouaffach M.D.** (2002). The biology of fear and anxiety related behaviors. Dialogue in clinical neurosciences. Anxiety I. Volume 4.n° 3 *Neurosciences à la découverte du cerveau* .Markf. Bear., Barry W., Connors Michael A. Paradiso Edition Pradel .Copyright.2001, Lippincott William et Willkins.
- Sun Y., Liu F.L., Song GQ., Qian W. and Hou X.H.** (2006). Effects of acute and chronic restraint stress on visceral sensitivity and neuroendocrine hormones in rats. *Chin. J. Dig. Dis.*, **7**(3):149-55.
- Sutton, R. E., G. F. Koob, M. Le Moal, J. Rivier, and W. Vale.** (1982). Corticotropin releasing factor produces behavioural activation in rats. *Nature.*, **297**:(331–333).

- Syka J., Rybalko N., Brozek G., Jilek M.** (1996). Auditory frequency and intensity discrimination in pigmented rats. *Heart Res.*, **100** (1-2):107-13.
- Tortora G.J. et Anagnostakos N.P.** (1988). *Principes d'anatomie et de physiologie*. 5^{ème} édition. Centre Educatif et Culturel inc., **888**:(448-448).
- Van de Kar L.D., Blair M.L.** (1999). Forbrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Front Neuroendocrinol.*, **20**:(1-48).
- Velkoska, E., Morris, M.J., Burns, P., Weisinger, R.S.** (2003). Leptin reduces food intake but does not alter weight regain following food deprivation in the rat. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **27**:(48–54).
- Wallace, A.M., Sattar, N., Mcmillan, D.C.** (2000). The co-ordinated cytokine/hormone response to acute injury incorporates leptin. *Cytokine.*, **12**:(1042–1045).
- Ward, A.S., Comer, S.D., Haney, M., Fischman, M.W., Foltin, R.W.** (1999). Fluoxetine-maintained obese humans: effect on food intake and body weight. *Physiol. Behave.*, **66**:(815–821).
- Weide K, Christ N, Moar KM, Arens J, Hinney A, Mercer JG, Eiden S, Schmidt I.** (2003). Hyperphagia, not hypometabolism, causes early onset obesity in melanocortin-4 receptor knockout mice. *Physiological Genomics.*, **13**(1): 47-56.
- Wendelaar Bonga S.E.** (1997). The stress response in fish. *Physiol.Rev.*, **77**:(591-625).
- Windle R.J., Wood S.A., Lightman S.L. and Ingram C.D.** (1998). The Pulsatile Characteristics of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Activity in Female Lewis and Fischer 344 Rats and Its Relationship to Differential Stress Responses. *Endocrinology.* **139**(10):4044-4052.
- Wu C.C., Chen S.J. and Yen M.H.** (1992). Effects of noise and vascular reactivities. *Clin.Exp.Pharmacol.*, **19**(2): 833-8.
- Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S.** (2005). Appetite Control. *Journal of Endocrinology.*, **184**:(291-318).
- Zakrzewska, K.E., Cusin, I., Stricker-Krongrad, A., Boss, O., Ricquier, D., Jeanrenaud, B., Rohner-Jeanrenaud, F.** (1999). Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes* **48**, 365–370.
- Zheng H, Patterson LM, Phifer CB, Berthoud H-R.** (2005) Brain stem melanocortinerigic modulation of meal size and identification of hypothalamic POMC projections *The American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.*, **289**:(247-258).
- Zheng S., Qian W., Wang B., Shi X., Liang Z. and Hu Z.** (1997). The stress reaction induced by intensive noise exposure in rats. *Space Med. Eng. (Beijing).*, **10**(5):333-6.

ANNEXES

I) Poids corporel des animaux témoins

R1C	R2C	R3C	R4C	R5C	R6C	R7C	moyenne	SEM	jour
296	301	295	312	305	297	298	300,6	2,30	1
296	302	297	313	306	298	297	301,3	2,37	2
299	301	297	314	307	299	298	302,1	2,33	3
301	300	298	316	308	300	299	303,1	2,47	4
301	305	299	315	309	301	301	304,4	2,17	5
300	304	301	316	310	302	302	305,0	2,21	6
304	306	301	317	309	304	301	306,0	2,12	7
305	307	302	318	311	305	302	307,1	2,15	1
306	308	304	319	312	306	302	308,1	2,16	2
305	309	303	320	314	309	304	309,1	2,30	3
308	310	305	321	315	308	305	310,3	2,20	4
309	312	306	323	316	309	306	311,6	2,32	5
310	312	306	324	317	310	307	312,3	2,38	6
311	309	307	325	318	311	308	312,7	2,46	7
312	312	308	324	319	312	309	313,7	2,17	8
314	314	309	326	320	312	310	315,0	2,28	9
316	316	310	327	322	314	312	316,7	2,23	10
318	317	311	328	321	315	311	317,3	2,25	11
319	318	310	329	322	316	312	318,0	2,40	12
320	319	312	330	324	317	314	319,4	2,31	13
322	316	314	331	325	318	315	320,1	2,34	14
324	319	315	332	325	317	316	321,1	2,32	15
325	320	316	332	326	318	317	322,0	2,21	16
326	321	318	335	327	319	318	323,4	2,38	17
325	321	317	336	328	320	319	323,7	2,49	18
327	322	319	335	330	322	318	324,7	2,35	19
328	324	320	336	331	322	317	325,4	2,51	20
329	325	322	337	332	323	320	326,9	2,30	21
330	324	321	338	334	324	322	327,6	2,47	22
331	326	321	339	335	324	321	328,1	2,66	23
332	327	322	340	336	326	320	329,0	2,77	24
334	328	323	341	337	325	322	330,0	2,79	25
335	329	323	341	336	326	323	330,4	2,65	26
335	330	324	342	336	325	325	331,0	2,60	27
334	331	325	343	335	324	326	331,1	2,58	28

II) Poids corporel des animaux stressés

R1T	R2T	R3T	R4T	R5T	R6T	R7T	R8T	MOYENNE	SEM	jour
302	292	296	296	307	308	306	294	300,1	2,26	1
301	293	299	297	308	309	309	295	301,3	2,30	2
304	294	298	299	309	309	312	293	302,3	2,58	3
302	296	301	299	310	310	313	294	303,1	2,50	4
306	298	302	301	310	311	314	295	304,6	2,38	5
306	299	303	302	312	312	313	296	305,4	2,28	6
307	300	304	303	313	312	315	296	306,3	2,37	7
308	302	305	303	315	312	316	298	307,4	2,30	1
309	304	306	304	314	313	317	299	308,3	2,15	2
308	305	307	304	316	314	317	301	309,0	2,10	3
309	306	308	306	318	315	318	301	310,1	2,20	4
311	304	308	307	321	320	321	302	311,8	2,78	5
310	307	310	308	322	321	321	303	312,8	2,63	6
311	310	309	309	323	320	322	302	313,3	2,66	7
312	310	308	310	324	321	323	302	313,8	2,82	8
312	310	309	311	325	321	325	305	314,8	2,74	9
313	311	310	312	325	322	324	306	315,4	2,55	10
314	311	311	313	326	322	325	307	316,1	2,54	11
316	309	310	312	325	327	327	305	316,4	3,12	12
315	310	311	313	326	328	328	306	317,1	3,13	13
316	311	312	315	324	329	328	308	317,9	2,85	14
317	312	313	314	325	330	329	307	318,4	3,02	15
317	313	314	313	326	331	329	306	318,6	3,17	16
316	314	316	315	325	332	330	307	319,4	3,07	17
317	316	316	317	324	331	329	308	319,8	2,71	18
319	317	318	317	323	332	328	307	320,1	2,70	19
318	317	318	318	324	332	329	306	320,3	2,86	20
319	318	319	319	324	331	330	309	321,1	2,52	21
320	319	320	320	324	332	329	310	321,8	2,38	22
321	321	322	321	325	332	330	309	322,6	2,47	23
320	322	323	322	325	334	331	309	323,3	2,66	24
319	321	324	323	324	335	333	312	323,9	2,61	25
321	322	325	322	325	336	330	310	323,9	2,66	26
322	322	324	323	326	335	331	311	324,3	2,51	27
323	323	322	323	327	334	332	312	324,5	2,40	28

III) Prise de nourriture des rats témoins

RC1	RC2	RC3	RC4	RC5	RC6	RC7	MOYENNE	SEM	jour
20	22	20	21	21	20	21	20,7	0,29	1
22	20	18	21	19	23	20	20,4	0,65	2
20	20	21	19	22	22	19	20,4	0,48	3
20	20	19	22	20	26	19	20,9	0,94	4
19	22	21	25	20	22	20	21,3	0,75	5
21	28	17	24	20	21	20	21,6	1,32	6
19	23	23	22	21	22	21	21,6	0,53	7
22	21	25	21	23	20	20	21,7	0,68	1
17	23	20	22	21	22	21	20,9	0,74	2
21	22	19	22	23	23	21	21,6	0,53	3
20	19	18	22	25	23	18	20,7	1,02	4
22	19	21	20	20	22	21	20,7	0,42	5
21	21	22	23	18	21	22	21,1	0,59	6
19	23	21	20	20	23	22	21,1	0,59	7
19	21	22	23	26	22	20	21,9	0,86	8
23	24	19	21	20	27	22	22,3	1,02	9
22	24	23	24	19	20	23	22,1	0,74	10
25	23	22	20	21	21	21	21,9	0,63	11
22	23	19	20	17	23	22	20,9	0,86	12
23	19	22	26	24	18	22	22,0	1,05	13
19	21	17	19	21	22	20	19,9	0,63	14
22	15	22	20	29	20	27	22,1	1,77	15
24	20	24	20	22	26	21	22,4	0,87	16
20	22	23	25	22	25	19	22,3	0,87	17
20	21	20	21	23	21	23	21,3	0,47	18
23	24	21	20	19	26	27	22,9	1,14	19
27	19	26	18	21	21	23	22,1	1,28	20
21	22	24	27	23	20	23	22,9	0,86	21
21	20	22	23	27	19	23	22,1	0,99	22
24	23	21	19	21	21	25	22,0	0,79	23
19	21	19	26	26	26	24	23,0	1,23	24
23	20	21	19	21	24	25	21,9	0,83	25
21	26	21	29	20	18	27	23,1	1,56	26
18	22	26	23	27	21	21	22,6	1,17	27
21	22	23	23	23	23	25	22,9	0,46	28

IV) Prise de nourriture des rats stressés

RT1	RT2	RT3	RT4	RT5	RT6	RT7	RT8	MOYENNE	SEM	jour
19	22	21	17	21	22	22	21	20,6	0,63	1
23	20	19	26	20	20	23	18	21,1	0,93	2
20	22	23	21	22	17	21	23	21,1	0,69	3
19	20	22	19	20	20	20	22	20,3	0,41	4
19	22	20	23	19	22	20	22	20,9	0,55	5
20	19	26	21	16	27	21	20	21,3	1,28	6
19	20	20	21	21	23	22	22	21,0	0,46	7
20	21	21	19	22	17	22	24	20,8	0,75	1
22	27	21	22	21	26	23	20	22,8	0,88	2
21	22	20	22	23	22	22	22	21,8	0,31	3
20	19	21	22	28	21	15	20	20,8	1,28	4
21	20	22	20	20	18	21	21	20,4	0,42	5
21	21	20	23	20	21	20	19	20,6	0,42	6
19	21	21	20	20	23	19	22	20,6	0,50	7
19	21	21	23	23	21	23	24	21,9	0,58	8
27	23	19	19	20	24	22	24	22,3	1,00	9
23	18	21	22	22	21	24	23	21,8	0,65	10
25	21	19	17	21	20	23	20	20,8	0,86	11
22	18	19	20	21	25	22	24	21,4	0,84	12
20	19	20	22	23	19	23	23	21,1	0,64	13
19	21	20	19	21	21	24	20	20,6	0,56	14
20	24	22	17	22	20	25	19	21,1	0,93	15
25	22	23	16	22	19	21	22	21,3	0,96	16
23	26	25	23	23	18	26	21	23,1	0,95	17
19	19	20	22	17	21	20	22	20,0	0,60	18
21	25	17	27	19	21	26	27	22,9	1,37	19
20	22	21	16	21	22	19	22	20,4	0,73	20
22	20	26	21	21	24	24	20	22,3	0,77	21
23	22	21	22	20	23	27	16	21,8	1,10	22
20	17	24	19	20	22	23	20	20,6	0,80	23
20	21	24	22	16	21	21	20	20,6	0,80	24
22	22	17	19	24	25	23	20	21,5	0,94	25
19	21	20	22	21	21	21	20	20,6	0,32	26
21	20	23	18	19	22	27	22	21,5	0,98	27
19	19	21	23	22	20	22	25	21,4	0,73	28

V) Tableaux des résultats de la pression artérielle moyenne

Pression artérielle (Témoins)					
	30 minutes	7^{ème} jour	14^{ème} jour	21^{ème} jour	28^{ème} jour
PAM (mm Hg) Rats stressé	-	79	-	-	-
	91	85	80	88	88
	76	92	75	95	79
	82	91	100	75	98
	89	85	69	82	94
	93	80	81	99	64
Moyenne	86,2	85,3	81	87,8	84,6
SEM	3,76	3,28	5,65	5,59	5,42

Pression artérielle (Stressés)					
	30 minutes	7^{ème} jour	14^{ème} jour	21^{ème} jour	28^{ème} jour
PAM (mm Hg) Rats témoins	-	88	-	-	-
	100	93	95	69	75
	80	79	98	88	101
	94	82	87	120	82
	87	78	86	102	102
	75	86	75	80	74
Moyenne	87,2	84,3	88,2	91,8	86,8
SEM	4,53	2,35	4,73	9,08	5,77

Fréquence cardiaque (Témoins)					
	30 minutes	7^{ème} jour	14^{ème} jour	21^{ème} jour	28^{ème} jour
FC bats/ min Rats témoins	-	420	-	-	-
	433	460	395	435	420
	440	420	460	420	440
	420	450	415	420	460
	450	460	455	440	400
	420	370	435	444	430
Moyenne	432,6	430	432	431,8	430
SEM	7.50	14.14	12.80	6.40	9.13

Fréquence cardiaque (Stressés)					
	30 minutes	7^{ème} jour	14^{ème} jour	21^{ème} jour	28^{ème} jour
FC bats/ min Rats stressés	-	440	-	-	-
	425	400	460	440	435
	505	440	420	440	425
	380	440	485	455	440
	480	420	395	410	465
	410	440	420	420	390
Moyenne	440	430	436	433	431
SEM	22.97	6.83	19.50	7.16	12.19

VI) Tableau des résultats de l'ACTH plasmatique

	Concentration de l'ACTH plasmatiques (pg/ml)									
	T30 m	S30 m	T7 j	S7 j	T 14 j	S 14 j	T 21 j	S 21 j	T28	S28
	/	/	/	/	/	/	/	/	/	104
	/	/	/	/	/	/	90	108	48,6	75,5
	/	/	/	77,4	39,9	102	80,7	95	125	99,6
	/	134	51,15	105	77	113	76,9	118	62,8	80
	100	388	125	68,4	124	88,4	79,7	95,1	76,8	283,5
	90,3	225	83,55	105	73,7	74,3	58,6	197	66,4	88,8
	59,9	119	64,3	65	90,4	106	110	105	40,8	288
	61,35	218	74,6	119	101	79,5	71,5	88	119	135
M	77,887	216,8	79,72	89,97	84,33	93,87	81,06	115,16	77,06	144,3
SEM	10,17	47,85	12,54	9,20	11,59	6,32	6,04	14,15	12,44	31,53