

Ministère de l'Enseignement Supérieur



814THV-2

Université Saad Dahlab, DUA (U.S.D.L)

Faculté des Sciences Agro Vétérinaires et Biologiques

Département de Vétérinaire

MEMOIRE DE PROJET DE FIN D'ETUDE

Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Docteur

Vétérinaire

Thème

Evaluation de la cortisolémie chez le bouc de race bédouine *Capra hircus* au cours d'une déshydratation expérimentale à l'état basal et stimulée par l'ACTH

Présenté par :

- *NADJEMI Soumaya*
- *MENIFI Khadoudja Bouchra*

Devant le Jury :

<i>Mme DAHMANI K</i>	<i>MAT. A</i>	<i>USDB</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme DAHMANI A.</i>	<i>MAT. B</i>	<i>USDB</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Mme CHERGUI N.</i>	<i>MAT. A</i>	<i>USDB</i>	<i>Promotrice</i>

Promotion : 2012/2013

Remerciements

Tous d'abord, nous tenons à exprimer notre reconnaissance et nos remerciements à DIEU, le miséricordieux qui nous a donné le courage, la santé, la volonté, la force et la patience pour achever ce travail.

Nos remerciements s'adressent en particulier à Madame : **CHERGUI N.** notre promotrice, pour les précieux conseils qu'elle a bien voulu nous fournir afin de réaliser ce travail, elle s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle nous a consacré et sans elle ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous tenons à exprimer nos profond gratitude à :

Mme DAHMANI K. et **Mme DAHMANI A.** pour avoir aimablement accepter d'examiner ce travail.

Nous présentons aussi nos remerciements à tout le personnel du laboratoire de recherche sur les zones arides (LRZA) à Alger.

Nous souhaitons également remercier le personnel, les enseignants et les étudiants de l'institut des Sciences Vétérinaires.

Nous exprimons enfin nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribués de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette année universitaire.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A la lune et le soleil de ma vie ;

A tous mes sœurs et mes frères ;

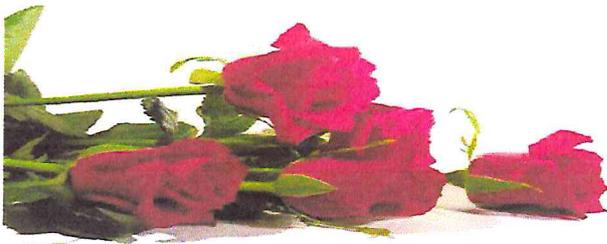
A toute ma famille ;

A mon binôme ;

A tous mes amis ;

Aux étoiles qui allument mes années universitaires

Soumaya



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère

A mon père, écolle de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Que dieu les gardes et les protège.

A mon adorable frère, Rafik.

A ma sœur, Wiem.

A mes grandes mères.

A mon oncle, ma tante, cousins, cousines.

A mes amies.

A mon binôme Soumaya et toute sa famille.

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Bouchra



SOMMAIRE

INDEX DES FIGURES

INDEX DES TABLEAUX

ABREVIATIONS

RESUMES

INTRODUCTION

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I- PHYSIOLOGIE DE LA CORTICOSURRENALE	1
1- La glande surrénale.....	1
II- METABOLISME DES STEROIDES SURRENALIENS	2
1- La biosynthèse	2
A- Etapes communes.....	2
B- Biosynthèse des glucocorticoïdes	3
B.1- Biosynthèse de cortisol	3
B.2- production des glucocorticoïdes extra-surréaliens	3
C- Biosynthèse des minéralocorticoïdes.....	4
2- Catabolisme	5
3- Elimination.....	5
III- TRANSPORT SANGUIN	5
A- Le cortisol.....	5
B- L'aldostérone.....	5
IV- EFFET PHYSIOLOGIQUES DU CORTISOL ET DES GLUCOCORTICOIDES... 5	5
1- Actions métaboliques	5
A- Métabolisme des glucides	5
B- Métabolisme des protides.....	7
C- Métabolisme des lipides	7
D- Métabolisme hydroélectrolytique	7
2- Autres actions	7
A- Sur le système cardiovasculaire	7

B- Sur le tissu sanguin et les lymphocytes.....	7
C- Sur les muscles.....	7
D- Action gastrique.....	8
E- Sur le SNC.....	8
V- EFFECTS INDESIRABLES.....	8
VI- REGULATION DE LA SECRETION DES GLUCOCORTICOIDES.....	10
1- L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurréaliens.....	10
A- L'hypothalamus.....	10
B- L'hypophyse.....	11
B.1- Les hormones de l'adéno-hypophyse.....	11
B.2- Les hormones de la neuro-hypophyse.....	11
2- Les hormones et les agents impliqués dans la régulation de l'HPA.....	11
➤ La CRH.....	11
➤ L'ACTH.....	12
3- La sécrétion de l'ACTH.....	12
4- Le mécanisme de la régulation.....	12
5- Sécrétion du cortisol.....	13
VII- LE MECANISME D'ACTION.....	14
VIII- EFFECTS PHYSIOLOGIQUES DES MINERALOCORTICOIDES.....	14
IX- REGULATION DE LA SECRETION D'ALDOSTERONE.....	14
X- MECANISME D'ACTION D'ALDOSTERONE.....	16
MATERIEL ET METHODES	
1- Matériel.....	18
1-1- Matériel biologique.....	18
1-1-1- Description, répartition et condition d'élevage de la race étudiée.....	18
1-1-2- Prélèvements sanguins.....	18
1-2- Matériel technique.....	19
1-2-1- Matériel.....	19
1-2-2- Produits et réactifs.....	19
A- Réactifs.....	19
B- Calibrateurs.....	20

C- Contrôles	20
D- Autres réactifs	20
2- Méthode.....	21
2-1- Principe de dosage.....	21
2-2- Description d'Abbot System	21
2-3- Protocole de dosage typique.....	22
3- Analyse statistique des résultats	22
3-1- Moyenne arithémique	22
3-2- Erreur standard à la moyenne (ESM)	22
3-1- Validité statistique	22
RESULTATS	
1- Cortisolémie des boucs témoins non stimulés par l'ACTH	24
1-1- Cortisolémie à 8h chez les boucs témoins.....	24
1-2- Cortisolémie à 16 h chez les boucs témoins	25
1-3- Cortisolémie à 20h chez les boucs témoins	25
1-4- Conclusion	26
2- Cortisolémie des boucs stimulés.....	27
2-1- Cortisolémie à 8h chez les boucs stimulés	27
2-2- Cortisolémie à 16h chez les boucs stimulés	28
2-3- Cortisolémie à 20h chez les boucs stimulés	28
2-4- Conclusion	29
DISCUSSION	
1- Variation nycthémerales de la cortisolémie	31
2- Variation de la cortisolémie au cours de la déshydratation	32
3- Réponse de l'HPA au stress hydrique	34
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	36
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

INDEX DES FIGURES

N°	Titre	Pages
1	La glande surrénale	1
2	Voie de synthèse des hormones stéroïdiennes	2
3	Formule chimique du cortisol : C ₂₁ H ₃₀ O ₅	3
4	Structure de l'aldostérone (C ₂₁ H ₂₈ O ₅)	4
5	Principaux métabolites de cortisol	6
6	Effets physiologique de cortisol	8
7	Rôle de stress dans le développement du syndrome métabolique et des pathologies cardiovasculaires	9
8	Contrôle de la synthèse du cortisol	13
9	Mécanisme d'action d'ACTH	15
10	Représentation schématique de la régulation de la transcription par les glucocorticoïdes illustrant la transactivation et les transrépressions directe et indirectes de gènes-cibles impliqués dans les effets débilissants indésirables et bénéfiques de l'administration thérapeutique des glucocorticoïdes	15
11	Le système rénine-angiotensine	16
12	Mécanisme d'action de l'aldostérone	17
13	Variations de la concentration plasmatique moyenne en cortisol chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé à l'ACTH.	24
14	Cortisolémie moyenne à 16h chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé	25
15	Cortisolémie moyenne à 20 h chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé	25
16	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé à l'ACTH durant toute la période de l'expérimentation	26
17	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol matinal chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.	27
18 a	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 16h chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.	28
18 b	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 16h chez le bouc de race bédouine témoin et stimulé par l'ACTH.	28
19 a	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 20 h chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.	29
19 b	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 20 h chez le bouc de race bédouine témoin et stimulé par l'ACTH	29
20	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH durant toute la période de l'expérimentation	30

INDEX DES TABLEAUX

N°	Titre	ANNEXES							
3	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 8h chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé.		ANNEXES						
4	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 16h chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé.			ANNEXES					
5	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 20h chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé.				ANNEXES				
6	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol matinal chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.					ANNEXES			
7	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 16h chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.						ANNEXES		
8	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 20 h chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.							ANNEXES	
9	Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol chez le bouc de race bédouine stimulé à l'ACTH durant toute la période de l'expérimentation.								ANNEXES

ABRÉVIATIONS

3 β -HSD : 3Beta-Hydroxy-Steroid Déshydrogénase/4-5 isomérase

ACTH : Adreno Corticotrophin Hormone

ADH : Anti Diuretic Hormone (vasopressin)

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMPc : Adénosine Mono Phosphate 3', 5'-cyclique

ARNm : Acide Ribo Nucléique message

AVP : Arginine VasoPressine

BP : Blood pressure

CBG : Corticosteroid Binding Globulin

CRF : Corticotrophin Releasing Factor

CRH : Corticotrophin Releasing Hormone

CRH-R : Corticotrophine Releasing Hormone-Receptor

CVS : Cardio-Vascular System

CYP11 : Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2 (= P450 aldo)

CYP11A1 : Cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1 (= P450scc)

CYP11B1 : Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 1 (P450c11 β)

CYP17A : Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 (=P450c17)

CYP21A1 : Cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 1 (=P450c21)

DOC : Déoxycorticostérone

ENaC : Epithelial Sodium Canal

FFAs : Free Fatty Acids

FPIA : Fluorescence Polarization Immunological Assay

FSH : Folliculo Stimulante Hormone

GH : Growth Hormone

GH-RH : Growth Hormone Releasing Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

GRE : Glucocorticoides Response Elements

HDL : High Density Lipoprotein

HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien.

HPA : Hypothalamic-Pituitary-Adrenal

HSD : Hydroxy-Stéroïde-Dehydrogénase

IL : Inter Leukine

K+ : Potassium

LDL : Low Density Lipoproteine.

ABRÉVIATIONS

LH : Luteinizing Hormone
LRZA : Laboratoire de Recherche des Zones Arides
LTH : Luteotropic Hormone
MR : Mineralocorticoïde Receptor
Na⁺ : Sodium
ng/ml : Nano gramme par millilitre
P 450 sc : Side Chain Cleavage P450 (cytochrome)
P450 aldo : Cytochrome P450 Aldostérone Synthase
PBR : Peripheral Benzodiazepine Receptor
POMC : Pro OpionMélanoCortine
PRL : Prolactine
PV : Para-Ventriculaire
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin
SNC : Système Nerveux Central
SO : Noyau Supra-Optique
SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
SRIH : Somatotropin Release Inhibiting Hormone
StAR : Steroidogenic Acute Regulatory protein
TG : Triglycérides
TNF α : Tumor Necrosis Factor Alpha
TRH : Thyrotropin-Releasing hormone
TSH : Thyrotropin Stimulating Hormone



RESUMES

L'étude de l'activité corticosurrénalienne chez le bouc de race bédouine *Capra hircus*, élevé dans la région de Béni Abbes (30°7' de latitude ; 20°10' de longitude Ouest, Wilaya de Bechar), a été recherché par l'analyse de la cortisolémie à l'état basal et stimulé par l'ACTH en utilisant la technique FPIA (Dosage Immunologique par Polarisation de Fluorescence). L'influence de La déshydratation et de la réhydratation sur cette sécrétion a été également recherchée.

Les prélèvements sanguins sont effectués à 8h, 16h et 20h chez 02 lots de boucs : témoins, injectés à 8h par 1 ml de sérum physiologique et le 2^{ème} lot stimulés, injectés à 8h par 1 mg d'ACTH dilué dans 1ml de sérum physiologique. Les prélèvements sont réalisés au cours de 3 périodes, 24h avant déshydratation, 3^{ème} jours de la déshydratation et pendant 2 jours de réhydratation.

Les résultats obtenus montrent des variations nycthémérales de la cortisolémie chez les témoins non déshydratés : valeurs élevées le matin (8h) et le soir (20h) respectivement $12,5 \pm 4,18$ et $13 \pm 2,65$ ng/ml, baisse l'après midi (16h) : $11,5 \pm 2,50$ ng/ml. L'ACTH exogène masque ce rythme de sécrétion, puisque les valeurs montrent une augmentation progressive de 8h jusqu'à 20h : $16,33 \pm 2,33$; $51,67 \pm 9,90$ et $64,67 \pm 1,33$ ng/ml respectivement. La déshydratation et la réhydratation affectent également la cortisolémie. En effet, les valeurs augmentent significativement après 3 jours de déshydratation que ce soit chez les témoins ou chez les stimulés : $14 \pm 1,53$; $46,33 \pm 12,39$ ng/ml respectivement à (8h), chez ces derniers le taux plasmatique du cortisol en période clair (8h) est plus marquée qu'en période sombre (20h), ce résultat est inverse à celui observé chez les témoins : $14 \pm 1,53$; $22,5 \pm 0,50$ ng/ml respectivement. Au début de la réhydratation, la montée de la cortisolémie dure plus longtemps et elle est également plus marquée chez les stimulés ($76,33 \pm 7,45$ ng/ml, 30 min après la réhydratation) que chez les témoins ($15 \pm 3,21$ ng/ml), elle baisse progressivement à 16h et à 20h pour revenir aux taux de base au deuxième jour de la réhydratation, alors qu'elle revienne à son état initial quelques heures après chez les témoins.

Ce travail permet de confirmer que le bouc de race bédouine s'adapte efficacement aux changements des conditions physiologiques qui peuvent se produire naturellement (période clair et sombre) ou expérimentalement (déshydratation et réhydratation).

Mots clés : Chèvre, Cortisol, Nycthémère, Déshydratation, Sahara

The study of adrenocortical activity in the bedouin goat *Capra hircus* elevated in Beni Abess (30°7' latitude, 20°10' west longitude, Wilaya of Bechar) was searching by analysis of cortisol at the basic state and stimulated by ACTH using FPIA technic (Fluorescence Polarization Immunological Assay). The influence of dehydration and rehydration at this secretion was also investigated.

The blood levies are taken at 08 h, 16 h and 20 h in two groups of bucks: witnesses, injected at 08 h with 1 ml of physiological serum and the second batch stimulated who is injected at 08 h of 1 mg of ACTH diluted in 1 ml of physiological serum. The samples were collected during three periods, 24 hours before dehydration, the third day of dehydration and rehydration for 2 days.

The results show diurnal variations of cortisol in witnesses no dehydrated: high values in the morning (8h) and evening (20h) $12,5 \pm 4,18$ and $13 \pm 2,65$ ng / ml respectively, lower in the afternoon (16h): $11,5 \pm 2,50$ ng/ml. The exogenous ACTH break off this pacerythm of secretion, since the values show a progressive increase from 8h to 20h: $16,33 \pm 2,33$; $51,67 \pm 9,90$ and $64,67 \pm 1,33$ ng/ml respectively. Dehydration and rehydration also affect cortisol. Indeed, the values increased significantly after 3 days of dehydration either in witnesses $14 \pm 1,53$; $46,33 \pm 12,39$ ng/ml respectively at 8h, or in stimulated. In these plasma, levels of cortisol in light period (8h) is more pronounced than dark period (20h), the result is opposite to that observed in witnesses: $14 \pm 1,53$; $22,5 \pm 0,50$ ng/ml respectively. At the beginning of rehydration, the rise of cortisol lasts longer and is also more pronounced in stimulated ($76,33 \pm 7,45$ ng / ml, 30 min after rehydration) than in witnesses ($15 \pm 3,21$ ng/ml), it gradually down to 16h and 20h to return to the base rate on the second day of rehydration. However it returns to its initial state after a few hours in the witnesses.

This work confirms that the Bedouin goat adapts effectively to changes in physiological conditions that can occur naturally (light and dark period) or experimentally (dehydration and rehydration).

Keywords: Goat, Cortisol, Nychthemeral, Dehydration, Desert

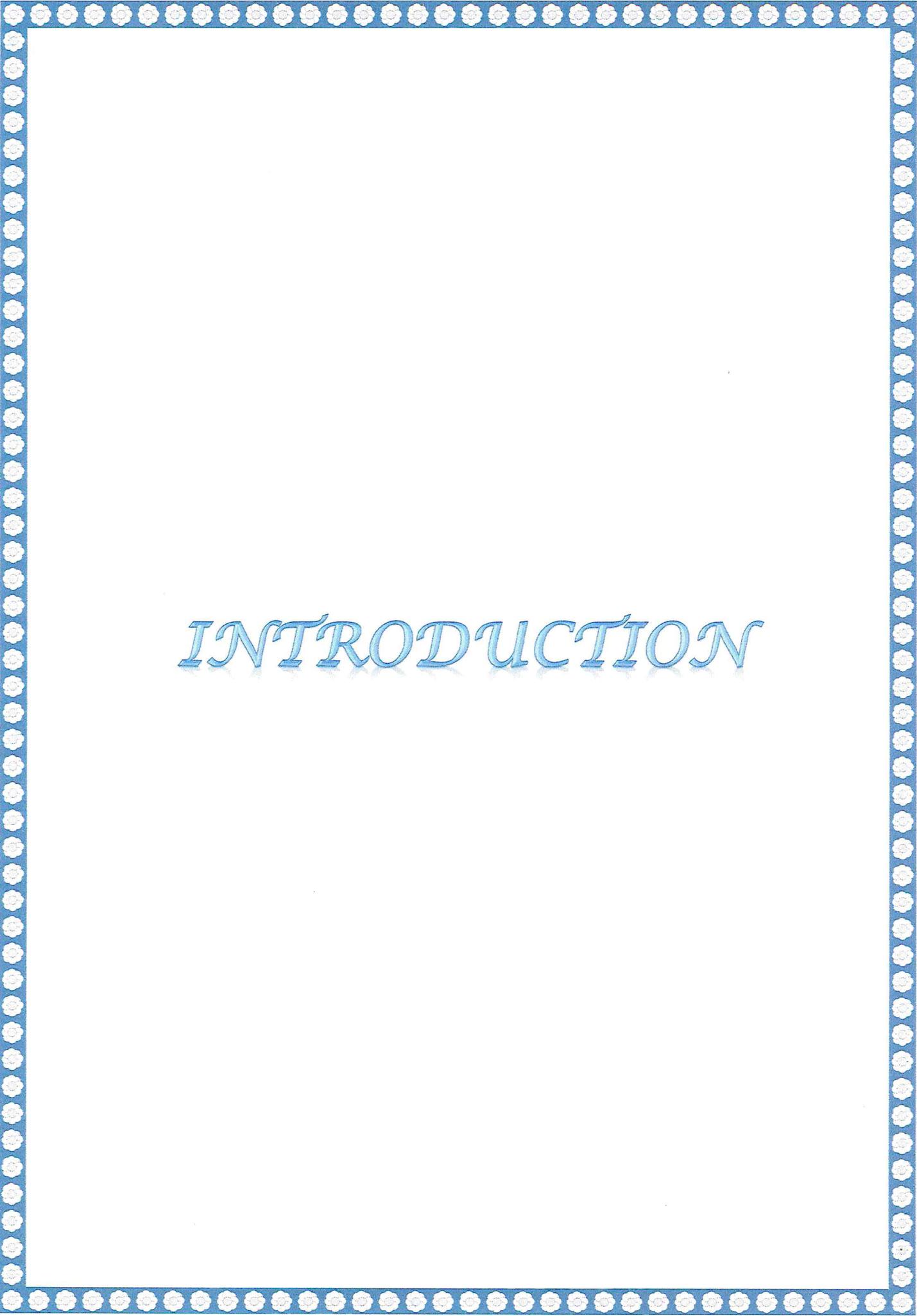
دراسة نشاط الغدة الكظرية عند ذكر الماعز البدوي *Capra hircus*, المترابي في منطقة بني عباس (30°7' خط العرض، 10'20° غرب خط الطول، ولاية بشار). تم البحث عنها عن طريق تحليل نسبة الكورتيزول في الدم، في الحالة الاساسية و المحفزة بال ACTH باستعمال تقنية FPIA (التركيز المناعي بالاستقطاب الشعاعي). تأثير الجفاف و إعادة الاماهة على هذا الافراز ايضا قد تمت دراسته في هذه المذكرة.

تم اخذ عينات الدم على الساعة الثامنة صباحا و الرابعة زوالا و الثامنة مساء عند مجموعتين من الماعز، الماعز الشاهد حقن على الساعة الثامنة صباحا ب 1 مل من مصل الدم الفيزيولوجي، اما المجموعة الثانية، الماعز المحفز الذي حقن على الساعة الثامنة صباحا ب 1 مغ ACTH محلل في 1 مل من مصل الدم الفيزيولوجي. عينات الدم اخذت خلال ثلاث اوقات: 24 ساعة قبل الجفاف، بعد ثلاث ايام من الجفاف و خلال يومين من إعادة الاماهة.

النتائج المتحصل عليها تبين اختلافات لنسبة الكورتيزول في الدم خلال اليوم، فعند الماعز الشاهد العادي (الذي لا يعاني من الجفاف) قيمة الكورتيزول مرتفعة في الصباح (على الساعة الثامنة) و في بداية الليل (الثامنة مساء) $4,18 \pm 12,5$ و $2,65 \pm 13$ نغ/مل على التوالي، تنخفض زوالا (على الساعة الرابعة) : $2,50 \pm 11,5$ نغ/مل. ال ACTH الخارجي يغطي هذا الإيقاع لإفراز الكورتيزول، لان القيم تبين زيادة تصاعديّة من الثامنة صباحا الى الثامنة مساء : $2,33 \pm 16,3$; $9,90 \pm 51,67$; $1,33 \pm 64,6$ نغ/مل على التوالي. الجفاف و إعادة الاماهة يؤثران أيضا على نسبة الكورتيزول في الدم، فقيم الكورتيزول ترتفع بعد ثلاثة ايام من الجفاف عند المجموعتين من الماعز، سواء الماعز الشاهد ام المحفز $14 \pm 1,53$; $46,33 \pm 12,39$ نغ/مل على التوالي عند الثامنة صباحا. عند هذا الاخير نسبة الكورتيزول في الضوء (الثامنة صباحا) واضحة اكثر من الظلام (الثامنة مساء). هذه النتائج هي عكس النتائج الملاحظة عند الماعز الشاهد $14 \pm 1,53$; $22,5 \pm 0,50$ نغ/مل على التوالي، ففي بداية إعادة الاماهة صعود نسبة الكورتيزول في الدم تدوم اطول و هي ايضا واضحة عند الماعز المحفز بال ACTH ($76,33 \pm 7,45$ نغ/مل، 30 دقيقة بعد إعادة الاماهة) اكثر من الماعز الشاهد ($15 \pm 3,21$ نغ/مل)، تنزل هذه النسبة على الساعة الرابعة زوالا و الثامنة مساء لتعود الى النسبة الاساسية في اليوم الثاني من إعادة الاماهة، في حين انها تعود الى حالتها الاولى بعد ساعات عند الماعز الشاهد.

هذا العمل يؤكد ان الماعز البدوي يتأقلم بنجاح مع تغيرات الاحوال الفيزيولوجية التي تظهر طبيعيا (الضوء و الظلام) او تجريبيا (الجفاف و إعادة الاماهة).

المفتاح : عنزة، كورتيزول، يومي، جفاف، صحراء



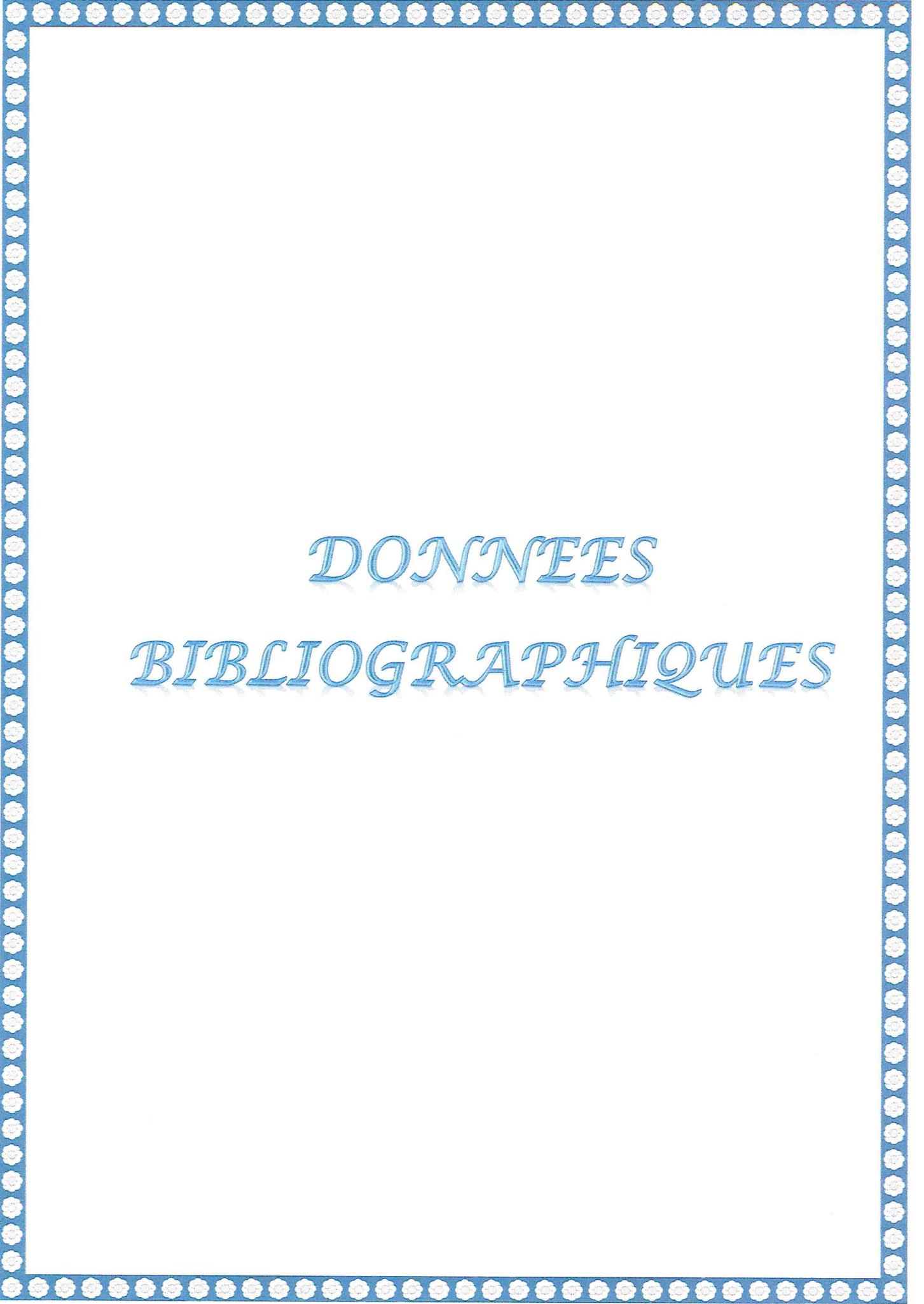
INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'environnement désertique est caractérisé par un été long et chaud avec un rayonnement solaire élevé, ainsi que des pâturages pauvres et peu distribués. Par ailleurs, l'eau est limitée et les animaux au pâturage dépendent des points d'eau faiblement espacés pour satisfaire leurs besoins physiologiques. Ces environnements difficiles constituent des conditions stressantes pour les animaux élevés dans ces domaines. Ainsi, ces animaux ont développé divers mécanismes d'adaptation qui leur permettent de survivre dans ces conditions de chaleur extrême et de stress hydrique.

Les chèvres sont considérées comme les animaux les plus adaptés à l'élevage dans ces zones, car elles ont été les premières domestiquées dans les régions chaudes et arides de la planète. Les chèvres élevées dans les régions arides et désertiques peuvent rencontrer des périodes de manque d'eau, en particulier pendant la saison sèche, elles peuvent entrer dans un état de déshydratation pendant plusieurs jours. Plusieurs rapports ont mis en évidence la capacité des chèvres à tolérer la déshydratation (Silanikove, 2000 ; Alamer, 2006). La tolérance à cette déshydratation est importante, car la capacité des animaux de pâturage pour survivre pendant de longues périodes de pénurie d'eau leur permettra de faire paître loin des points d'eau et donc d'exploiter les pâturages du désert sporadique.

L'axe corticotrope par ses principaux facteurs de régulation ACTH et cortisol sécrétés sous l'effet du stress, joue un rôle primordial dans les mécanismes d'adaptations. Pour une meilleure compréhension des mécanismes d'adaptation de ces animaux à ces conditions stressantes, une expérimentation de déshydratation par privation d'eau a été réalisée sur deux lots de boucs *Capra hircus*, un à l'état basal (témoins) et l'autre stimulés à l'ACTH. Ils sont élevés à la station de recherche de Béni Abbès (Wilaya de Béchar). Cette étude réalisée au Laboratoire de recherche sur les zones arides (LRZA/USTHB), rentre dans le cadre d'un projet de recherche étudiant la chronologie et les adaptations métaboliques chez les ongulés des zones arides. Ces travaux contribuent d'une part à enrichir les données de l'Endocrinologie comparées et d'autre part à mieux comprendre les mécanismes physiologiques d'adaptations aux conditions extrêmes de l'environnement saharien.



DONNEES
BIBLIOGRAPHIQUES

I. PHYSIOLOGIE DE LA CORTICOSURRENALE

1. LA GLANDE SURRENALE

Chez l'homme la glande surrénale se situe au pôle supérieur du rein, entourée par la graisse rétro péritonéale, sa vascularisation est assurée par de nombreuses petites bronches de l'aorte, les artères phréniques inférieures, rénales et intercostales ainsi que les artères ovariennes ou spermatique gauche (Herren, 2001). La surrénale renferme deux glandes endocrines : la médullosurrénale au centre sécrète surtout les catécholamines (l'adrénaline, noradrénaline et dopamine), la corticosurrénale qui l'entoure, elle représente 90% de la glande possède trois zones distinctes qui sécrètent des hormones stéroïdiennes (figure1):

- La zone glomérulée fine, à l'extérieur elle produit les minéralocorticoïdes (aldostérone, déhydrocorticostérone)
- La zone fasciculée, la plus large, au milieu elle produit les glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme, le singe et le mouton ; corticostérone chez les volailles et le rongeur) (Bidanel et al., 2003).
- La zone réticulée au contact de la médullosurrénale, elle produit les androgènes (testostérone, adrénostérone) (Guillaume, 2012).

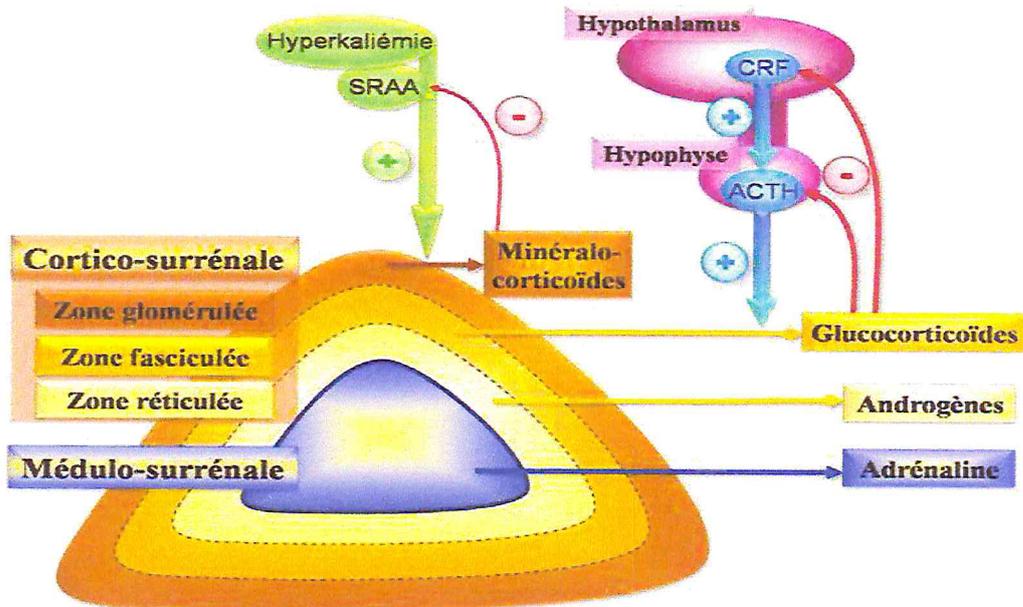


Figure 1 : La glande surrénale. (<http://www.memobio.fr>)

II. METABOLISME DES STEROÏDES SURRENALIENS

1. La synthèse

A. Etapes communes

Toutes les hormones stéroïdiennes dérivent du cholestérol dont 80% de ce dernier provient de l'alimentation et apporté via le plasma par les LDL (lipoprotéines plasmatique). Tous les stéroïdes sont synthétisés grâce aux enzymes de la famille de cytochrome P450, la spécificité des différentes zones de la glande permet une production hormonale distincte dans chaque zone (White, 2009). La synthèse des hormones stéroïdiennes se déroule dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique des cellules (Figure 2).

- Une première étape limitante convertit le cholestérol en prégnénolone, cette conversion est catalysée par la 20, 22 desmolase (20, 22 DES) (ou Cytochrome P450 SCC) qui coupe la chaîne latérale du cholestérol (Allain, 2008).
- La prégnénolone est ensuite transformée en progestérone dans une réaction de déshydrogénation catalysée par la 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD) et Δ^5 - Δ^4 isomérase dans le micrososome de la cellule, puis elle subit des transformations aboutissant à plusieurs types d'hormones selon la zone considérée (Payne et Hales, 2004).

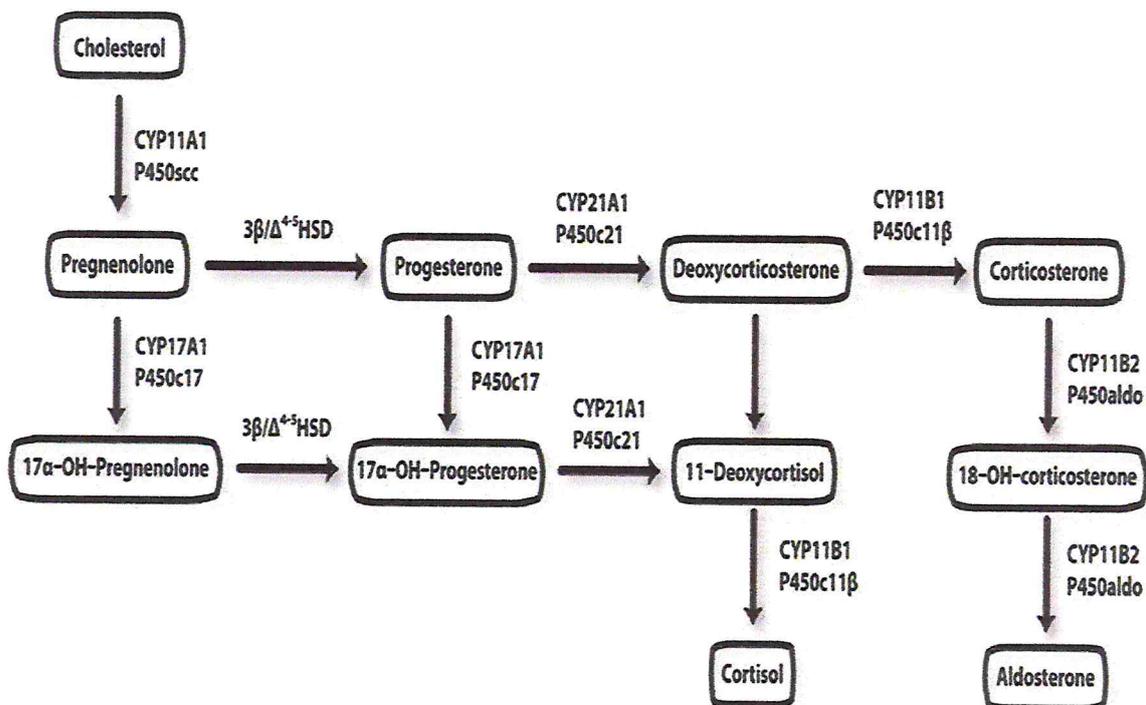


Figure 2 : Voie de synthèse des hormones stéroïdiennes (Baker et al., 2007)

B. Biosynthèse des Glucocorticoïdes

Le cortisol encore appelé hydrocortisone et le corticoïde majeur, il est responsable d'environ 95% de l'activité glucocorticoïde (Figure 3). Il est synthétisé dans les cellules de la zone fasciculée (Wilmore et al., 2002).

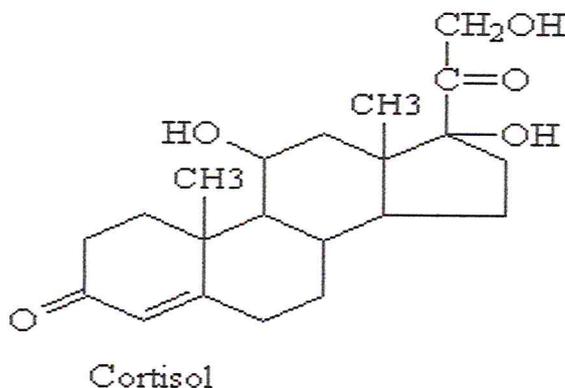


Figure 3 : Formule chimique du cortisol : $C_{21}H_{30}O_5$

B-1. Biosynthèse de cortisol (Figure 2)

Dans le réticulum endoplasmique lisse de la zone fasciculée, la 17α -hydroxylase un cytochrome qui porte le nom P450c17 ou de CYP17 et qui possède une activité $17,20$ lyase, convertit la prégnénolone en 17α -hydroxyprégnénolone et la progestérone en 17α -hydroxyprogestérone. L'hydroxylation de la progestérone en désoxycorticostérone et celle de la 17α -hydroxyprogestérone en 11-désoxycortisol, sont des réactions qui se produisent aussi dans le réticulum endoplasmique lisse sous l'effet de la 21β hydroxylase (P450c21). La 11-désoxycorticostérone et la 11-désoxycortisol retournent dans les mitochondries où elles sont 11-hydroxylées pour former la corticostérone et le cortisol sous l'action du cytochrome appelé P450c11 (Williams, 2007).

B-2. Production des glucocorticoïdes extra-surréaliens

Plusieurs enzymes de la voie de synthèse (P450scc, P450c21 et la 3β -HSD de type II) ainsi que le récepteur des glucocorticoïdes ont été retrouvés dans les compartiments cardiaques. En revanche, la 11β -hydroxylase semble être présente quasiment partout y compris dans les organes lymphoïdes, les intestins, la peau, le cerveau, et le cœur (Davies, 2003). De plus, des études réalisées chez le rat montrent que le cœur est capable de produire la corticostérone et l'aldostérone même si les niveaux produits sont nettement inférieurs à ceux retrouvés dans les surrénales (Silvestre et al., 1998). Le cerveau pourrait être également

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

un organe de production de glucocorticoïdes pour des besoins locaux. En effet, des études faites chez le rat adulte ont montré que certains types cellulaires dans le cerveau expriment la P450_{scc}, la 3 β -HSD, la 11 β -hydroxylase et la protéine StAR, qui en association avec le récepteur à la benzodiazépine (PBR) permet le transport et la translocation du cholestérol. La protéine StAR lie le cholestérol dans le cytoplasme et le transfère au PBR qui va permettre au cholestérol de passer à travers la membrane externe de la mitochondrie (Taves et al., 2011).

En 1999, l'équipe de Pazirandeh a montré que certaines cellules épithéliales du thymus murin possédaient les enzymes nécessaires à la conversion du cholestérol pour produire des glucocorticoïdes (P450_{scc}, P450_{c21}, 11 P-hydroxylase) (Devillers, 2010).

C. Biosynthèse des Minéralocorticoïdes

L'aldostérone est synthétisée dans la zone glomérulée du cortex surrénalien où il n'existe pas d'activité enzymatique 17- α -hydroxylase mais une activité 18-hydroxylase. L'aldostérone dérive du cholestérol qui est transformé en prégnénolone, puis le stéroïde 21-hydroxylase (CYP21) convertit la progestérone en déoxycorticostérone (DOC). Le DOC diffuse ensuite de nouveau dans les mitochondries où il est métabolisé en corticostérone via la 11 β -hydroxylase (CYP11B1). La corticostérone est convertie en aldostérone dans un procédé en deux étapes dans lequel elle est oxydée en position 18 en 18-hydroxycorticostérone par la même enzyme: l'aldostérone synthase (CYP11B2), (figure 2 et 4). L'aldostérone est également synthétisée par le cœur et les vaisseaux qui cependant ne la sécrètent pas dans le plasma (Ganong, 2005 ; Williams, 2007).

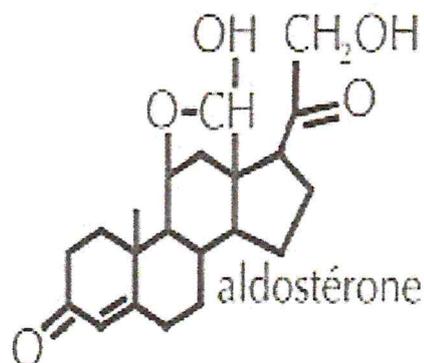


Figure 4 : Structure de l'aldostérone (C₂₁H₂₈O₅) (Richard, 1997)

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

2. Catabolisme

Les hormones stéroïdiennes sont dégradées au niveau de leurs cellules cibles ou dans le foie selon une série de réductions (**Figure 5**). Une première réductase sature la double liaison 4-5 avec formation du dérivé 5 β . Ensuite une autre réductase transforme la cétone en 3 α -ol formant un dérivé Tétra-hydrogène, une partie de ce dernier est encore réduite sur le carbone 20 (C20) donnant un dérivé Hexahydrogène (**Randoux, 1997**).

3. Elimination

Les hormones stéroïdiennes sont éliminées dans la bile et dans les urines après conjugaison en sulfates ou glucuronates. Une petite partie des hormones est directement excrétée dans les urines sans transformation (**Heffner, 2003 ; Vaubordolle, 2007**).

III. Transport sanguin

A. Le cortisol

Le cortisol est peu soluble dans l'eau, toutefois dans le plasma il se lie (90-97%) à deux protéines : globuline et l'albumine. La première, la transcortine ou (CBG) est une protéine de grande affinité pour le cortisol, l'albumine ne transporte que 5 à 10% avec une affinité faible, la $\frac{1}{2}$ vie du cortisol est 60-90 min. Il y a très peu de cortisol libre (5%) (**Martin et al., 2006**).

B. L'aldostérone

Aldostérone diffuse librement de la mitochondrie et de la cellule vers la circulation sanguine où elle est liée et transportée par la globuline (SHBG), la $\frac{1}{2}$ vie est 20 min (**Ganong, 1997**).

IV. EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU CORTISOL ET DES GLUCOCORTICOÏDES

1. Actions métaboliques

A. Métabolisme des glucides

Les glucocorticoïdes représentés essentiellement par le cortisol favorisent l'accumulation du glycogène dans les tissus et stimulent la gluconéogenèse hépatique comme ils inhibent l'entrée et l'utilisation du glucose dans de nombreux tissus, mais pas dans le cerveau leur effet est antagoniste de celui de l'insuline (**Vila et al., 2010**).

B. Métabolisme des protides

- Les glucocorticoïdes provoquent une destruction des protéines de structure (os, peau, muscle, tissu conjonctif).
- Ils inhibent la captation des acides aminés et la synthèse des protéines.

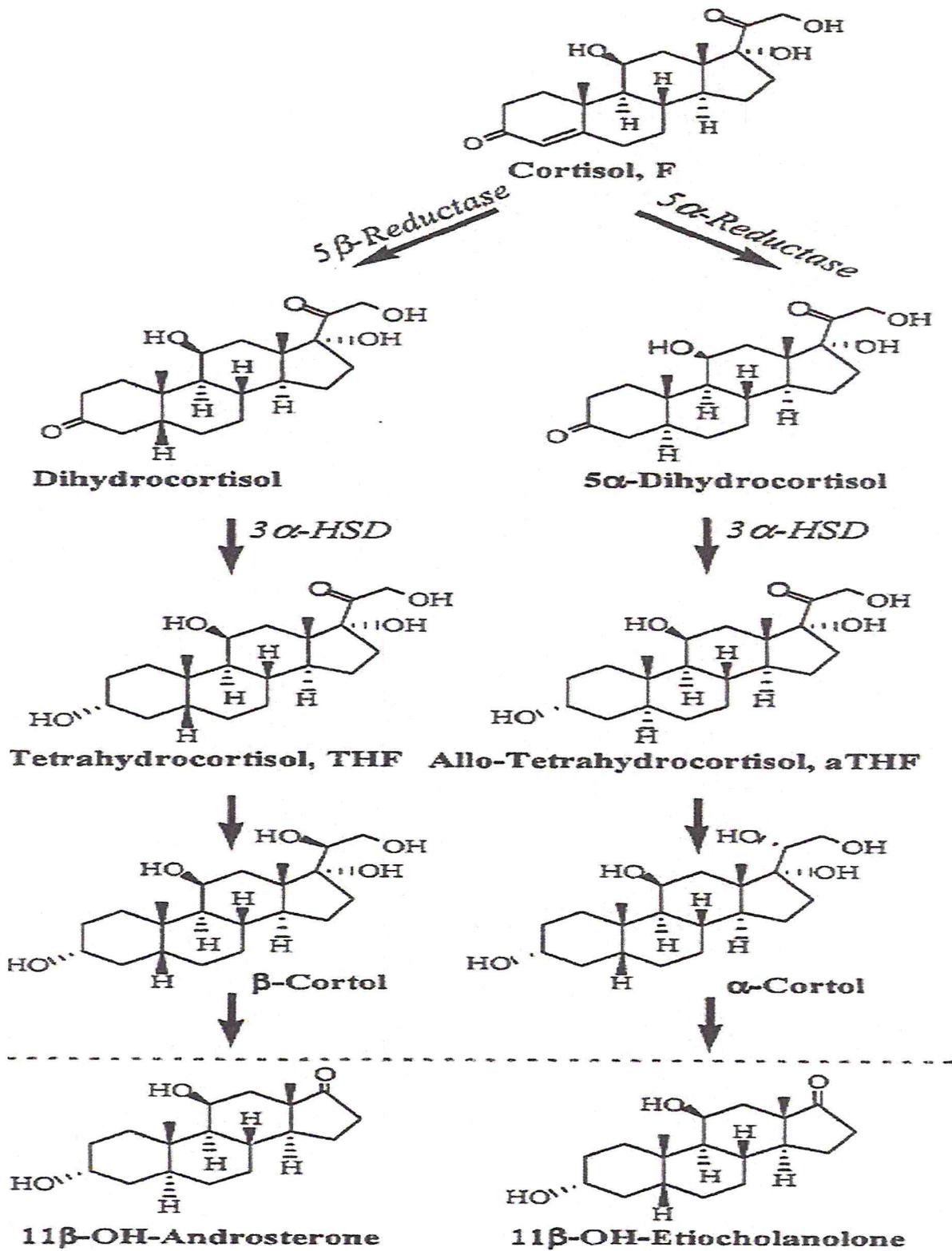


Figure 5 : Principaux métabolites de cortisol (Devillers, 2012).

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

- L'hyperaminoacidémie qui en résulte stimule la production de glucagon donc favorise la néoglucogenèse (**Randall, 2011**).

C. Métabolisme des lipides

- Ils activent la lipolyse dans les tissus adipeux.
- Ils régulent la mobilisation des acides gras.
- Ils provoquent une redistribution de la graisse corporelle, favorisant son dépôt autour du tronc, dans la région cervico-dorsale et sus claviculaire ainsi que dans les viscères (**Kendall Gross et al., 2009**).

D. Métabolisme hydroélectrolytique

- A faible dose, le cortisol augmente la filtration glomérulaire et l'excrétion du sodium dans les urines.
- A forte dose, il exerce des effets comparables aux minéralocorticoïdes (rétention du sodium, excrétion du potassium et réabsorption des bicarbonates).
- Le cortisol exerce un effet antagoniste de l'hormone antidiurétique (**Riani, 2004**).

2. Autres actions :

A. Sur le système cardio vasculaire

En association avec l'adrénaline les glucocorticoïdes sont vaso-constricteurs, ce qui augmente la pression artérielle (**Brooker, 2000**).

B. Sur le tissu sanguin et les lymphocytes

Les glucocorticoïdes diminuent le nombre des éosinophiles circulants en augmentant leur séquestration dans la rate et dans les poumons.

- Ils abaissent aussi le nombre des basophiles circulants et augmente celui des neutrophiles, des plaquettes et des hématies.
- Ils diminuent le nombre des lymphocytes circulants et la taille des ganglions lymphatique et du thymus en inhibant l'activité mitotique des lymphocytes, ils inhibent la différenciation des monocytes en macrophages ainsi que la fonction phagocytaire et cytotoxique des macrophages (**Szymanowicz, 2011**).
- l'excès des glucocorticoïdes endogènes supprime la réponse inflammatoire locale (**Szymanowicz, 2011**).

C. Sur les muscles

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

Les glucocorticoïdes induisent une fonte musculaire avec libération d'acide aminés, substrat de la néoglucogenèse (Wilmore et al., 2002).

D-Action gastrique

Une augmentation des sécrétions gastriques, acide et enzymatique (Brooker, 2000).

E- Sur SNC

En plus de son action physiologique de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire d'ACTH, le cortisol est capable de moduler la perception et l'émotion (Vaubordolle, 2007). Le cortisol a un effet orexigène, antipyrétique, troubles de l'humeur et comportementaux, euphorie, insomnie (Laviolle, 2007).

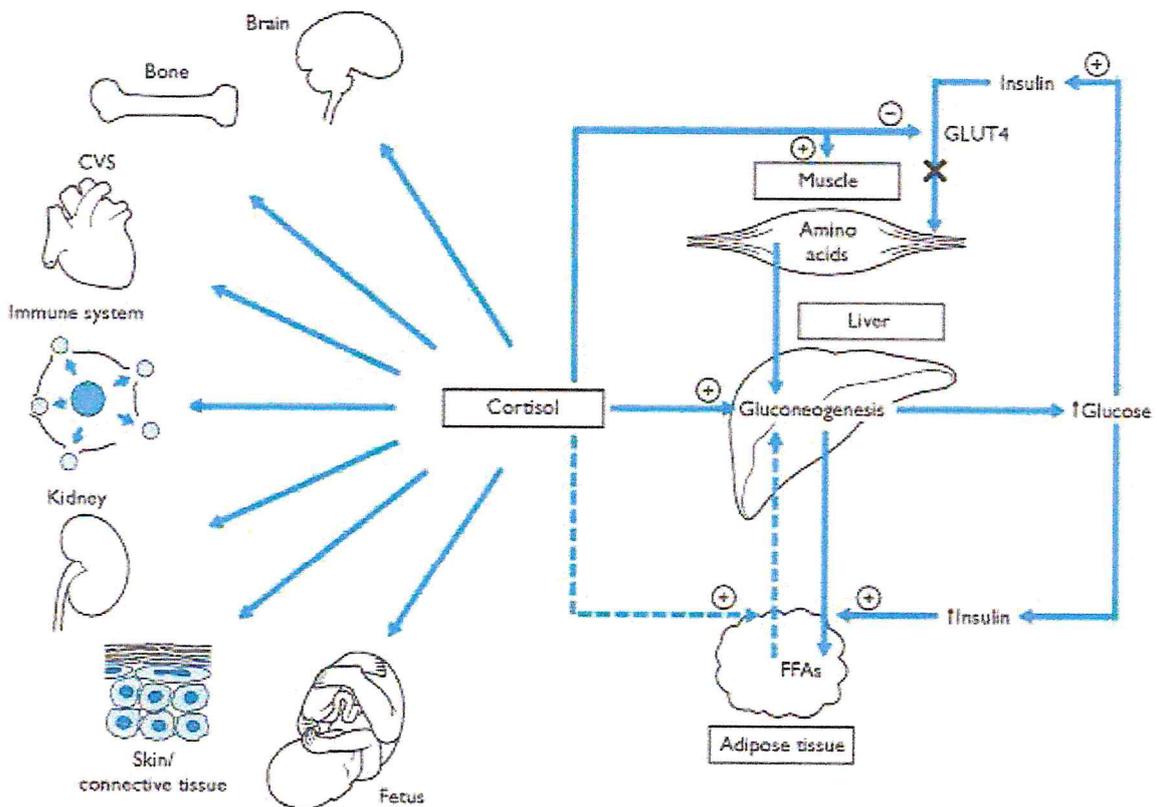


Figure 6 : Effets physiologique de cortisol (Illingworth, 2012).

V. Effets indésirables

- Ostéoporose.
- Intolérance au glucose.
- Risque accru d'athérosclérose.
- Myopathie.

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

- Immunosuppression.
- Cataracte.
- Nécrose vasculaire des os.
- Troubles neuropsychiatriques.
- Mauvaise cicatrisation (Page et al., 1999).
- Hypertension.
- Diabète, problèmes reproductifs et infections (Fardet, 2013).
- Un stress chronique ou une sécrétion exagérée de glucocorticoïdes affectent défavorablement l'hippocampe en diminuant les connexions entre cellules nerveuses et en produisant des troubles de la mémoire (Baudonnat, 2011), (Figure 7).
- L'administration de doses supra physiologiques de glucocorticoïdes inhibe la libération de CRF et d'ACTH et par conséquent la production endogène de cortisol. Une inhibition prolongée de la sécrétion pulsatile d'ACTH peut induire une atrophie des glandes surrénales (Vollenweider et Waeder, 2009).

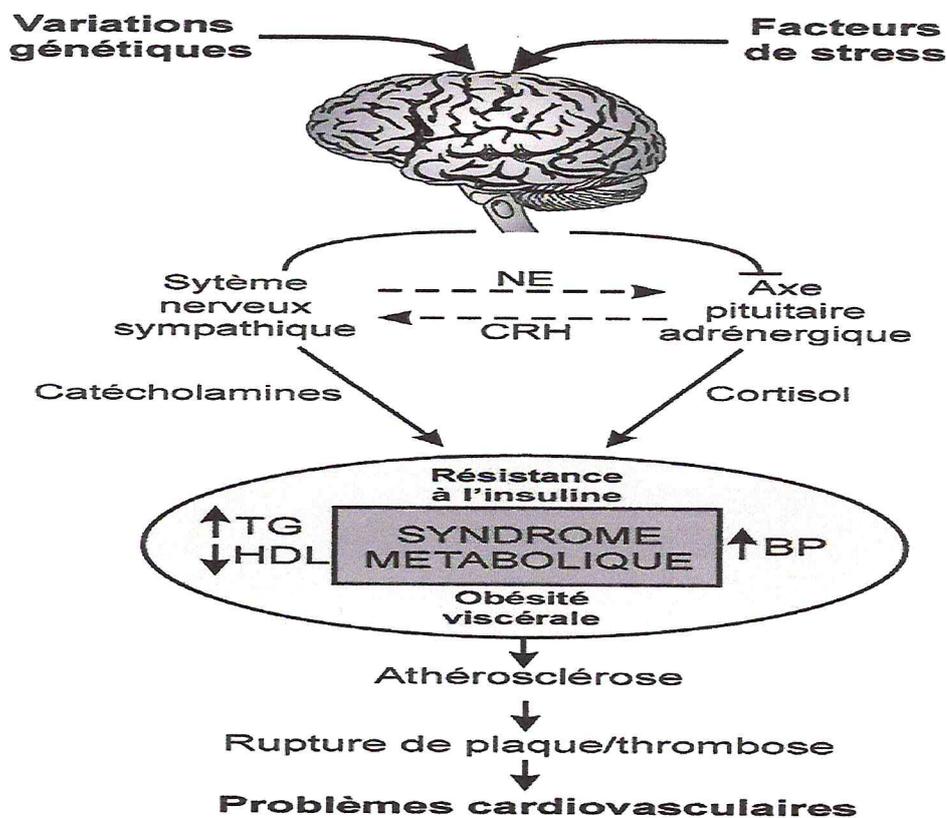


Figure 7 : Rôle du stress dans le développement du syndrome métabolique et des pathologies cardiovasculaires (Rosmond, 2005).

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

Une augmentation chronique de sécrétion des catécholamines et de cortisol aboutit à un état de résistance à l'insuline, une obésité viscérale, des niveaux élevés de triglycérides et des niveaux faibles de HDL-cholestérol associés à une hypertension. Des variantes génétiques et des facteurs environnementaux impactent le développement d'athérosclérose à différents niveaux via une influence sur l'obésité viscérale, le métabolisme du glucose et des lipoprotéines, et la fonction vasculaire.

VI. REGULATION DE SECRETION DES GLUCOCORTICOÏDES

1. L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien

L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HPA) est un élément du système nerveux central intervenant dans la régulation des grandes fonctions physiologiques en réponse au stress. Il est le déclencheur de la synthèse des glucocorticoïdes surrénaliens et permet leur régulation. Cet axe se compose de deux glandes intra-cérébrales : l'hypothalamus et l'hypophyse, et agit sur la glande surrénalienne (Smith et al., 2006).

A. L'hypothalamus

L'hypothalamus constitué par de nombreux noyaux, siège à la base du cerveau juste au-dessus de l'hypophyse et possède des liens très fournis avec les autres régions cérébrales utiles aux fonctions viscérales, autonomes et comportementales. L'éminence médiane et l'infundibulum, richement vascularisées, assurent la communication neurologique et humorale entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Le contrôle est direct au niveau de la neurohypophyse où les neurones qui sont issus de l'hypothalamus libèrent des neurosécrétions dans la circulation générale (grâce à la vascularisation) : on parle alors de neuro-hormones. Le contrôle indirect a lieu au niveau de l'adénohypophyse où d'autres neurones hypothalamiques libèrent des sécrétions régulatrices mais dans le système porte adénohypophysaire, qui contrôlent la synthèse et la libération de véritables hormones sécrétées par les cellules glandulaires de l'adénohypophyse. Il joue un rôle dans la thermorégulation, comportement instinctif, régulation homéostatique, viscérale, par l'intermédiaire de plusieurs hormones notamment, CRH, GH-RH, SRIH, GnRH, TRH, AVP véhiculées par le système porte hypothalamo hypophysaire (Tostain, 2004 ; Guillaume, 2012)

B. L'hypophyse

L'hypophyse est une glande endocrine appelée également glande pituitaire. Elle est composée de 2 portions : l'adéno-hypophyse ou antéhypophyse et la neuro-hypophyse ou posthypophyse. L'hypophyse contrôle 3 grandes fonctions de l'organisme : la croissance, la

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

reproduction et la nutrition. L'hypothalamus contrôle l'ensemble des fonctions hypophysaires tout en subissant un rétrocontrôle hypophysaire ou des organes cibles de l'hypophyse.

B-1. Les hormones de l'adéno-hypophyse (Kent, 2007)

L'antéhypophyse sécrète différentes hormones dont les unes agissent sur des glandes endocrines (TSH, ACTH, FSH, LH) et d'autres interviennent directement au niveau des tissus (GH ou STH, PRL).

1- Les hormones glycoprotéiques : TSH et les hormones gonadotropes (FSH, LH)

- TSH (hormone thyroïdienne) : stimule la libération des hormones thyroïdiennes : T3, T4.
- LH (hormone lutéïnante): stimule la production hormonale gonadique et déclenche l'ovulation chez la femme.
- FSH (hormone folliculostimulante): stimule la gamétogenèse.

2- PRL ou LTH

- La prolactine agit directement sur les tissus périphériques (foie, ovaire, testicule ...), notamment sur la glande mammaire.

3- ACTH (Adrenocorticotropin Hormone) : stimule la synthèse et de la libération des hormones corticosurréaliennes et plus particulièrement le cortisol.

4- GH

- Effets sur la croissance et le métabolisme protidique : effet anabolisant.

B-2. Les hormones de la neuro-hypophyse

La neuro-hypophyse a une structure essentiellement nerveuse. Les fibres nerveuses proviennent des noyaux supra-optiques (SO) et para-ventriculaires (PV), elle sécrète :

1- hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine.

2- Ocytocine (Lightman et al., 2002).

2. Les hormones et agents impliqués dans la régulation de l'HPA

- L'hormone corticolibérine (CRH).
- L'ACTH et le cortisol.
- L'arginine vasopressine (AVP), qui est un neuropeptide.

➤ La CRH

La CRH est un peptide de 41 acides aminés produit par des neurones localisés dans de nombreuses zones du cortex cérébral et dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) (Majzoub, 2006).

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

➤ L'ACTH

L'ACTH est une hormone produite dans les cellules corticotropes à partir d'un précurseur : la proopiomelanocortin (POMC). Celui-ci va subir de nombreux clivages avant de devenir l'ACTH. La sécrétion de cette hormone peut être influencée positivement par des hormones (catécholamine) et des cytokines (interleukine 1, 2 ou 6) ou négativement par des peptides (ocytocine) qui agissent par une action directe sur l'hypothalamus (Giraldi et al., 2007).

3. La sécrétion de l'ACTH

La sécrétion de l'ACTH est pulsative manifeste un rythme circadien qui se reproduit dans le rythme de sécrétion circadienne de cortisol. La concentration d'ACTH dans le sang varie fortement au cours de la journée, avec un maximum vers 8 heures et un minimum vers minuit (Kassi et al., 2013). Les principaux facteurs contrôlant la sécrétion d'ACTH sont la CRH, la concentration de cortisol et le stress. Un stress important est susceptible, par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines (IL6, IL1- β), ou le TNF- α , de stimuler la sécrétion de CRH, d'AVP et d'ACTH et aussi le système nerveux sympathique et, donc, d'accroître la sécrétion d'ACTH et de cortisol. Le cortisol, par sa réaction supprime la réponse inflammatoire. A l'inverse, les β -endorphines inhibent la production d'ACTH (Riani, 2004). De plus, des études faites chez l'homme pendant le mois de Ramadhan ont montrés que pendant le Ramadan, les taux d'ACTH et de cortisol à 8 h baissent par rapport à leurs valeurs à la même heure avant le Ramadan. Le taux de 20 h s'élève légèrement par rapport à sa valeur à la même heure avant le Ramadan, mais restent nettement inférieur aux taux matinaux pendant le Ramadan et avant le Ramadan. Ce qui change durant le Ramadan est simplement le rythme du cortisol, mais le niveau moyen durant 24h reste inchangé, ce qui suggère que la déshydratation /le jeunes ont une influence sur le rythme circadien de l'ACTH et le cortisol (Ben Salem et al., 2003).

4. Le mécanisme de la régulation

Le principal signal d'activation de l'HPA est le stress. Ce signal déclenche la première étape de l'axe qui correspond à la sécrétion de la corticolibérine (CRH) par l'hypothalamus en seulement quelques secondes, la vasopressine (AVP) agit en synergie avec la GRH pour amplifier la sécrétion d'ACTH. Une fois relâché, la CRH passe dans la circulation portale et va aller directement se lier aux cellules cibles de l'hypophyse ayant un de ces récepteurs : CRH-R1 ou CRH-R2.

La libération de l'adrénocorticotropine (ACTH) se fait grâce à la liaison de CRH au récepteur de type 1, seul récepteur présent au niveau de l'hypophyse antérieure. Une fois dans

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

la circulation périphérique, l'ACTH va à son tour stimuler la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes par le cortex surrénalien, et ce, par la liaison de l'ACTH au récepteur de type II. Cette liaison va stimuler l'activité de l'adénylate cyclase qui transforme l'ATP en AMPc. Ce dernier produit va moduler le métabolisme du cholestérol et l'orienter vers la synthèse de cortisol. Il y a aussi prolifération des cellules de la zone fasciculée. Le cortisol a des effets de feed-back négatif sur le CRH et l'ACTH (Figure 8). On observe au cours du temps, un phénomène de désensibilisation des récepteurs au CRH situés au niveau de l'hypophyse (Oudet et al., 2010).

5. Sécrétion du cortisol

Le rythme de sécrétion physiologique de cortisol varie selon les espèces, chez l'homme la sécrétion est maximale à 6-8h du matin (4-22 ng/ml) et minimale l'après-midi (3-17 ng/ml) (Dorin et al., 2012), elle est de 3-11 ng/ml chez la chèvre de race bédouine (Allag et Hassene, 2006). Par ailleurs, sa sécrétion est augmentée au cours du stress. Il n'y a pas des réserves notable de cortisol libérables, il est sécrété immédiatement après sa synthèse sous forme libre (Monsaigeon et al., 2002). L'administration de dexaméthasone supprime complètement la sécrétion d'ACTH ce qui entraîne la suppression complète de la sécrétion de cortisol par le cortex surrénalien (Dimitra et al., 2011).

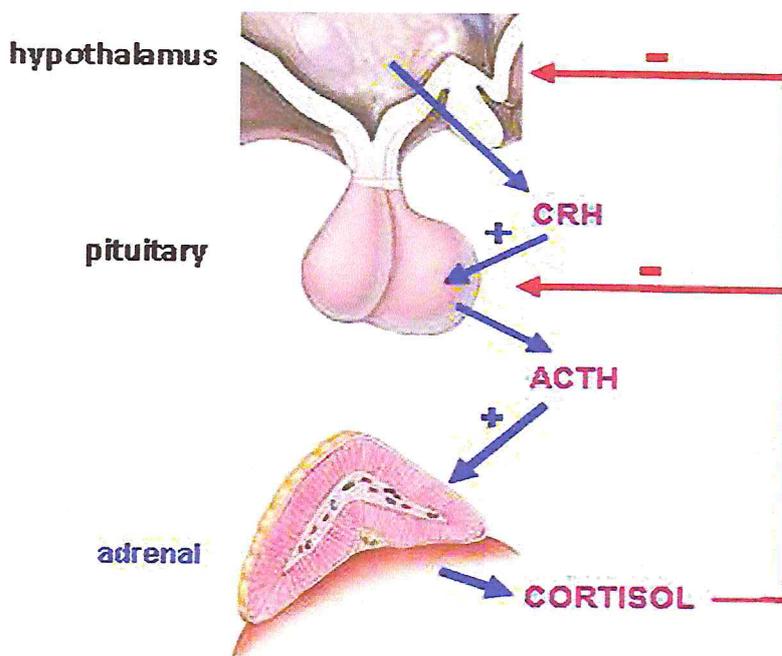


Figure 8 : Contrôle de la synthèse du cortisol (Fleming, 2012).

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

VII. LE MECANISME D’ACTION

Les corticoïdes pénètrent dans les cellules cibles par un mécanisme de diffusion passive. Ils se lient à des récepteurs spécifiques constitués de chaînes polypeptidiques. Le complexe hormone-récepteur migre ensuite dans le noyau de la cellule. Ces récepteurs spécifiques sont à la fois des protéines de liaison des hormones et des facteurs de transcription nucléaire, en effet, ils activent ou inhibent la transcription d’un registre des gènes spécifiques de l’action de cette hormone. Dans le noyau, le complexe hormone-récepteur se fixe à une séquence de l’ADN particulière, identique pour le cortisol et l’aldostérone qu’on appelle GRE (élément de réponse à l’hormone). La fixation du complexe hormone-récepteur sur l’élément de réponse active la transcription de ce gène en ARNm spécifique d’une protéine particulière notamment les protéines intervenant dans l’inflammation (Surjit et al., 2011), (Figure 9 et 10).

VIII. EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES MINERALECORTICOÏDES

L’aldostérone est le principal minéralocorticoïde, possède deux actions importantes :

- Rétention de sodium et de l'eau par les reins, entraînant une augmentation de la pression artérielle.
- L'excrétion de potassium et des ions hydrogène par le rein dans l'urine (Erhuma, 2012 ; Fleming, 2012). Elle est également un composant majeur du système rénine-angiotensine-aldostérone (Russo-Marie et al., 1998).

IX. REGULATION DE SECRETION D’ALDOSTERONE

L’aldostérone est régulée par trois facteurs :

- ❖ Le rapport Na^+/K^+ , et surtout la kaliémie qui semble être le stimulus spécifique de l’aldostérone. La sécrétion d’aldostérone varie dans le même sens de kaliémie et dans le sens inverse du sodium, ce qui signifie qu’une augmentation de la kaliémie entraîne une augmentation de la sécrétion d’aldostérone et inversement (Hung Nguyen et al., 2008).
- ❖ Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle important dans la régulation du volume sanguin et la résistance vasculaire systémique, qui, ensemble, influencent le débit cardiaque et la pression artérielle (Figure 11). Comme son nom l’indique, il ya trois éléments importants appartenant à ce système: 1) la rénine, 2) l’angiotensine, et 3) l’aldostérone. La rénine, principalement libérée par les reins, stimule la formation de l’angiotensine dans le sang et les tissus, qui à son tour stimule la libération d’aldostérone par le cortex surrénalien (Capponi, 2002 ; Thibaud et al, 2007).

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ L'ACTH peut accroître la production d'aldostérone, mais son rôle est secondaire par rapport aux deux autres facteurs (Zhang et al., 2009).

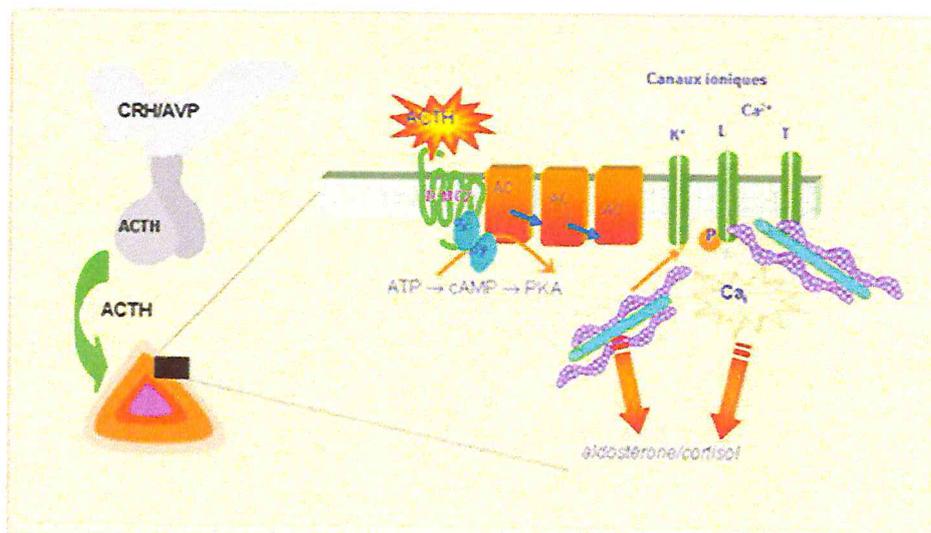


Figure 9: Mécanisme d'action d'ACTH (Gallo-Payet, 2004)

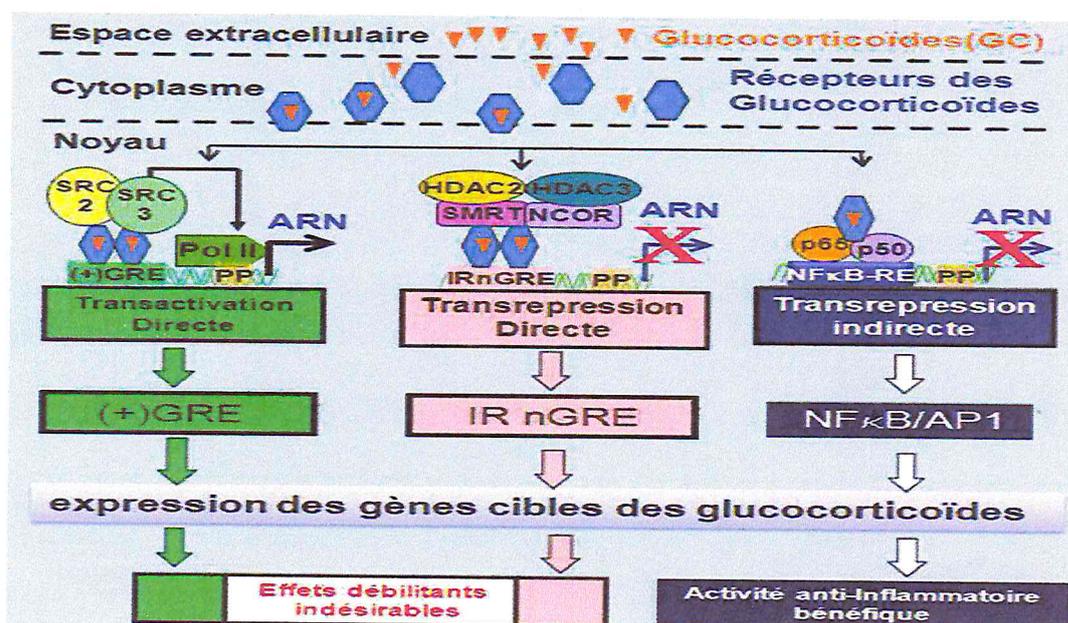


Figure 10: Représentation schématique de la régulation de la transcription par les glucocorticoïdes illustrant la transactivation et les transrépressions directes et indirectes de gènes-cibles impliqués dans les effets débilissants indésirables et bénéfiques de l'administration thérapeutique des glucocorticoïdes (Chambon 2011).

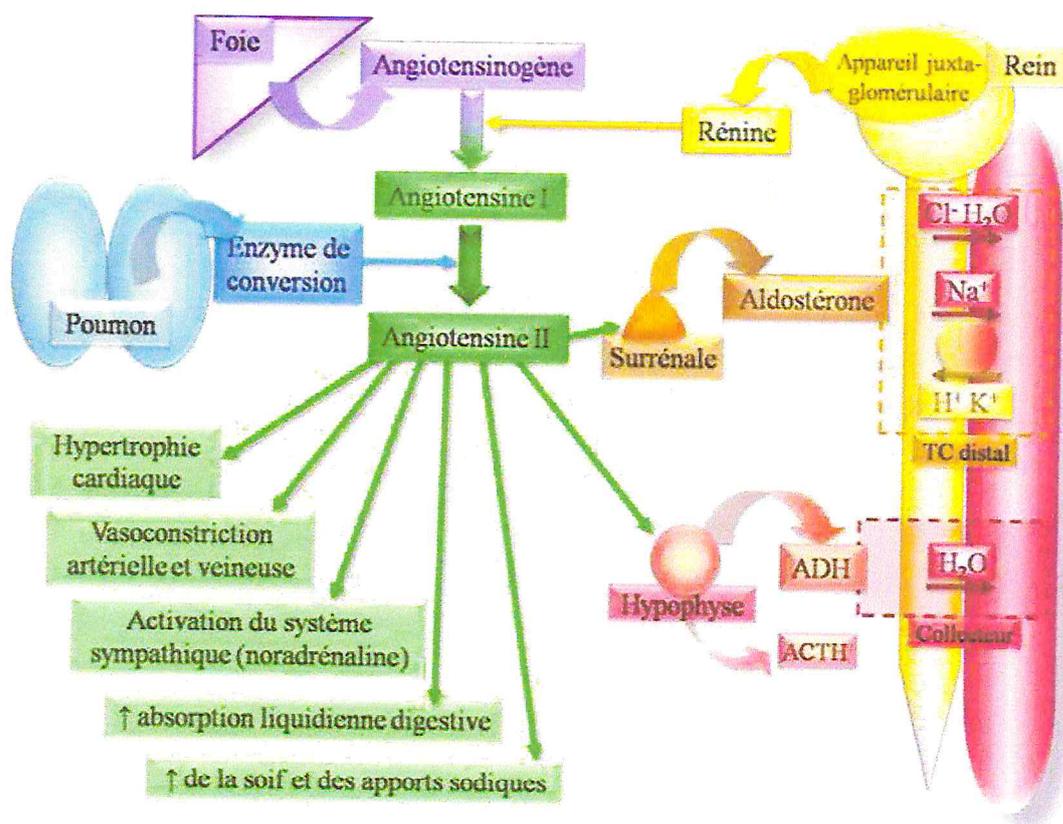


Figure 11: Le système rénine-angiotensine (<http://www.memobio.fr>).

X. Mécanisme d'action d'aldostérone

L'aldostérone agit grâce à un récepteur spécifique, appelé récepteur minéralocorticoïde (MR), dont la fonction essentielle est la régulation de la balance hydro-sodée (réabsorption active de sodium et passive d'eau) et en conséquence de la pression artérielle qui lui est liée. Ce récepteur est exprimé au niveau du tubule contourné distal du rein et régule directement l'expression des gènes codants pour les protéines qui contrôlent la réabsorption de sodium (Na⁺) et l'élimination du potassium (K⁺), (Figure 12). Ces protéines sont principalement le canal épithélial à sodium (ENaC), et la pompe Na⁺/K⁺ (Muller et al., 2010).

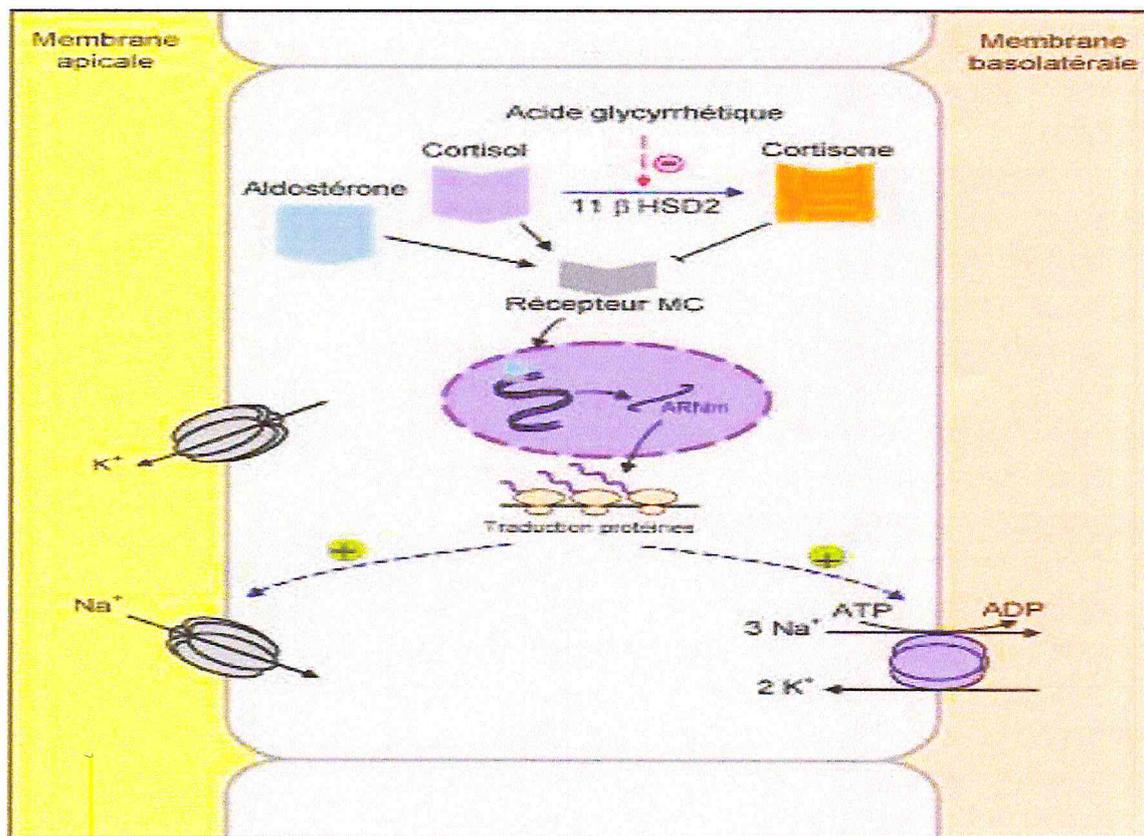


Figure 12 : Mécanisme d'action de l'aldostérone, (siencedirect.com).



*MATERIALS ET
METHODS*

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1- MATERIEL

1-1- Matériel biologique

1-1-1- Description, répartition et condition d'élevage de la race étudiée

La chèvre est un animal d'assez petite taille, à cornes arquées ou sans cornes (motte), très agile, particulièrement adapté au saut. Sa température interne normale est assez élevée (de 38 à 39,5 °C). On la trouve dans toutes les régions du globe, particulièrement en montagne et au sud. Les mâles sont appelés boucs, les petits sont des chevreaux. Le mâle castré peut être appelé *menon* dans certaines régions. Les boucs dégagent toujours une odeur puissante, accrue au moment du rut.

La chèvre a des incisives inférieures, elle n'a pas d'incisives supérieures. Seul un bourrelet de chair couvre sa mâchoire supérieure. Elles ont toutes 60 chromosomes² par cellule. La chèvre mesure entre 80 cm et 1 m, et pèse, selon ses origines, entre 15 kg et 80 kg. Elle vit en moyenne 14 ans.

Classification

Règne	<i>Animalia</i>
Embranchement	<i>Chordata</i>
Classe	<i>Mammalia</i>
Ordre	<i>Artiodactyla</i>
Famille	<i>Bovidae</i>
Sous-famille	<i>Caprinae</i>
Genre	<i>Capra</i>
Espèce	<i>Capra hircus</i>

Cette étude a été réalisée sur 6 boucs de race bédouine *Capra hircus* âgé de 3 à 5 ans; élevés à la station expérimentale de Béni-Abbès. Ils sont gardés en semi liberté sous abri ouvert, subissant ainsi l'influence des variations naturelles des facteurs climatiques, ils sont élevés dans les mêmes conditions de température (ambiante) de lumière (photopériodisme naturel) et d'hydrométrie (ambiante). La nourriture est constituée d'orge et de fourrage.

1-1-2- Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont réalisés le 20-02-2010 à 8h ; 16h et à 20h (boucs non déshydratés) ; le 23-02-2010 à 8h ; 16h et à 20h (après 3 jours de déshydratation); le 24-02-

MATÉRIEL ET MÉTHODES

2010 à 8h ; 8h30 ; 9h ; 10h ; 16h et à 20h (le 1^{er} jours de réhydratation) et le 25-02-2010 à 8h (le 2^{ème} jours de réhydratation). Ces 6 boucs sont répartis en deux lots : 3 boucs témoins ayant reçu une injection de 1 ml de sérum physiologique stérile et 3 boucs stimulés qui sont injectés par 1 mg d'ACTH diluée dans 1ml de sérum physiologique stérile. Toutes les injections sont réalisées le matin juste avant le prélèvement de 8h.

A chaque prélèvement, 3 à 4 ml de sang sont recueillies par ponction de la veine jugulaire (après désinfection avec l'alcool, faire un garrot pour repérer la veine) dans un tube sec. Après 10 minutes de centrifugation à 3000 tours /minute, les sérums sont congelés à -20°C et ramenés au laboratoire où ils sont conservés à -20°C jusqu'au moment des dosages.

Les analyses des sérums ont été réalisées en 2013 au niveau du l'aboratoire de recherche sur les zones arides (LRZA/USTHB) à Alger.

1-2- Matériel technique

1-2-1- Matériel

- Abbot axsym system avec compteur de marque AXSYM (automatique).
- Cartouches
- Adaptateurs
- Tubes secs en verre
- Portoir.
- Micropipette.

1-2-2- Produits et réactifs

Le kit axsym cortisol : l'essai axsym cortisol est basé sur la technique immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA).

A- Réactifs

Cartouches de réactifs, 100 tests

Cartouches de réactif AxSYM cortisol (2G98-20) :

- 1 bouteille (10ml) cortisol marqué à fluorescéine. Ce traceur à concentration 0.01% est dilué dans un tampon qui contient des tensioactifs et des stabilisants.

Les conservateurs : Azoture de sodium, ProClin 300 (Bouteille de réactif 1)

- 1 bouteille (5ml) d'antisérum cortisol (anticorps monoclonal de souris et poly clonal de chèvre) dilué dans un tampon avec des substrats stabilisateurs à concentration 1%

Les conservateurs : Azoture de sodium, ProClin 300 (Bouteille de réactif 2)

- 1 bouteille (6 ml) de solution de prétraitement (TRIS tampon)

Les conservateurs : Azoture de sodium, ProClin 300 (Bouteille de réactif 3)

MATÉRIEL ET MÉTHODES

B- Calibrateurs

AxSYM cortisol calibrateur standard (2G98-01) :

6 bouteilles (2,5 ml da A à F) d'AxSYM cortisol calibrateur standard. Le calibrateur A contient le tampon et le calibrateur B jusqu'à F contient un cortisol préparé dilué dans tampon, les concentrations sont les suivantes :

Bouteille	Concentration de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
Standard cal A	0,0
Standard cal B	2,5
Standard cal C	5,0
Standard cal D	10,0
Standard cal E	25,0
Standard cal F	60,0

Les conservateurs : Azoture de sodium, ProClin 300.

C- Contrôles

AxSYM cortisol contrôles (2G98-10) :

3 bouteilles (205 ml L ; M ; H) de contrôles AxSYM cortisol. Il contient un cortisol préparé dans un tampon à concentrations cibles suivantes :

Bouteille	Concentration de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Range ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
Contrôle L	4,0	1,9 - 6,1
Contrôle M	15,0	11,7 - 18,3
Contrôle H	40,0	30,9 - 49,1

Les conservateurs : Azoture de sodium, ProClin 300.

D- Autres réactifs

- Solution de nettoyage de sonde (9A35-05) :

2 bouteilles (220 ml) AxSYM solution de nettoyage contient 2% d'hydroxyde tétraéthylammonium (TEAH).

- Diluant de solution (8A46) :

1 bouteille (10 l) de solution, contient 0,1 M de tampon phosphate.

Les conservateurs : Azoture de sodium et Agent antimicrobien.

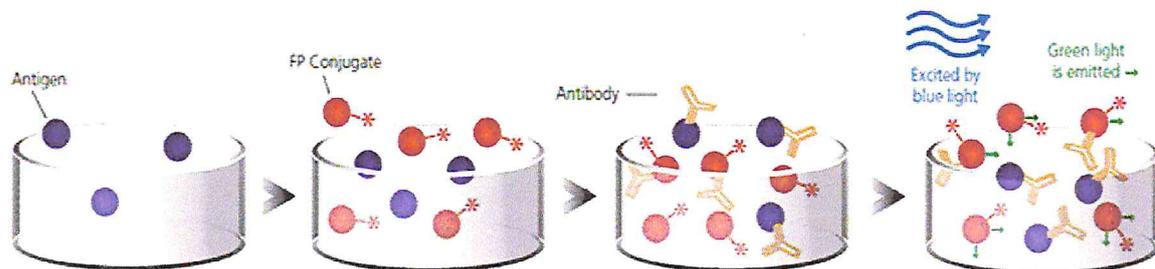
MATÉRIEL ET MÉTHODES

2- METHODE

2-1- Principe de dosage

La technique F.P.I.A. est un dosage immunologique par polarisation de fluorescence homogène utile pour la détection rapide et précise des anticorps ou d'antigène.

Le principe du test est que le colorant fluorescent (fixé à un antigène ou un fragment d'anticorps) peut être excité par la lumière polarisée plane à une longueur d'onde appropriée. Une petite molécule tourne plus vite lorsqu'elle est en solution qu'une molécule plus grande. La vitesse de rotation peut être évaluée en mesurant l'intensité de la lumière dans les plans vertical et horizontal. En règle générale, le temps qu'il faut pour faire tourner une molécule d'un angle donné est une indication de sa taille. Quand une petite molécule qui tourne rapidement est liée à une molécule plus grande, cas d'interaction antigène-anticorps, la vitesse de rotation est réduite et cette diminution est mesurée.



2-2- Description d'Abbott System

L'Abbott AxSYM système entièrement automatisé, traite jusqu'à 120 tests par heure, tout en offrant un accès continu. Les essais sur AxSYM peuvent être traités dans un ou deux sandwichs étapes ou des formats compétitifs, avec des séquences de pipetage programmables. L'AxSYM a quatre principaux domaines : un centre de prélèvement, un centre de traitement où les essais sont complétés à température contrôlée, un centre d'approvisionnement qui permet de stocker quatre solutions en vrac ainsi que des déchets liquides et consommables et un centre de contrôle du système qui se compose d'un écran couleur avec écran tactile intégré, clavier, imprimante, disques durs, ports d'interface et un lecteur de code-barres, utilisé pour la saisie des commandes et l'examen des résultats. Le centre d'échantillonnage contient des carrousels de chargement des échantillons (y compris les étalons et témoins), des réactifs, cuves de réaction à usage unique et les cellules de la matrice qui sont utilisés pour traiter les essais, et une pipette pour le transfert automatique des échantillons et des réactifs (Perent et al., 2000).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

2-3- Protocole de dosage typique

Tous les essais sont exécutés par un test de la commande, le chargement de l'échantillon (les tubes sont placés dans des racks, 1 rack pour 10 tubes) et la cartouche de réactif approprié sur le centre d'échantillonnage, en vérifiant les récipients de réaction, les cellules de matrice, les solutions en vrac, ainsi que les conteneurs de déchets qui ne doivent pas être pleins et en appuyant sur le bouton Marche. Les tests peuvent être commandés directement par le centre de contrôle du système AxSYM ou téléchargés à partir d'un ordinateur hôte.

3- ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

Les résultats numériques sont représentés sous forme de moyenne arithmétique accompagnée de l'erreur standard à la moyenne (ESM).

3-1- Moyenne arithmétique

$$m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$\sum x_i$: Somme des valeurs individuelles ; n : nombre des valeurs.

3-2- Erreur standard à la moyenne (ESM)

$$ESM = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad \text{avec } \sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n-1}} \quad \text{Ou : } ESM = \frac{IC}{1.96}$$

x_i : valeurs individuelles

n : nombre d'échantillon ;

IC : intervalle de confiance

σ : écart type.

3-3- Validité statistique

La signification statistique de la différence entre deux moyennes est évaluée par le test de Fisher-Student.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

$$T = \frac{m_1 - m_2}{S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

Pour effectuer le test t, on estime la variance commune S^2 de la population par :

$$S^2 = \frac{\sum (X_i - m_1)^2 + (X_2 - m_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

m_1 et m_2 sont les moyennes à comparer et n_1 et n_2 sont les nombres de valeurs pour chaque moyenne.

La différence entre deux moyennes comparées est statistiquement :

- Significative(*) : si la probabilité (p) lue en fonction du nombre de degré de liberté (ddl= n_1+n_2-2) est inférieure à 0.05 (5%) .
- Très significative (**) : si la (p) est inférieure à 0.01.
- Hautement significative (***) : si la probabilité (p) est inférieure à 0.001.



RESULTATS

RÉSULTATS

Les résultats préliminaires obtenus dans ce travail seront présentés en plusieurs parties : Nous rapportons dans la première partie l'évaluation de la cortisolémie à différents états physiologiques (non déshydraté, déshydraté et réhydraté) chez les animaux témoins non stimulés par l'ACTH et dans la deuxième partie chez les animaux ayant reçus 1mg d'ACTH. Nous comparons également les résultats obtenus chez les deux lots d'animaux (témoin et stimulé).

1- CORTISOLEMIE DES BOUCS TEMOINS NON STIMULES PAR L'ACTH

La cortisolémie moyenne a été évaluée à 8h, 16h et 20h chez les animaux non stimulés par l'ACTH (témoins) ayant reçus 1ml de sérum physiologique à différentes périodes d'état physiologique : non déshydraté (T), déshydratés pendant 3 jours (3D) et réhydraté le premier (R1) et le deuxième jour (R2).

1-1- Cortisolémie à 8h chez les boucs témoins

Les résultats obtenus montrent une légère augmentation de la cortisolémie de $12,50 \pm 4,18$ ng/ml à $14 \pm 1,53$ ng/ml après 3 jours de déshydratation (Figure 13, Tableau 3). Au début de la réhydratation la cortisolémie s'élève légèrement à la 30^{ème} min ($15 \pm 3,21$ ng/ml), suivie d'une baisse considérable à la 60^{ème} min ($8,33 \pm 3,18$ ng/ml) et se maintient faible jusqu'au deuxième jour de réhydratation ($10,67 \pm 0,67$ ng/ml), valeurs se rapprochant des valeurs avant déshydratation.

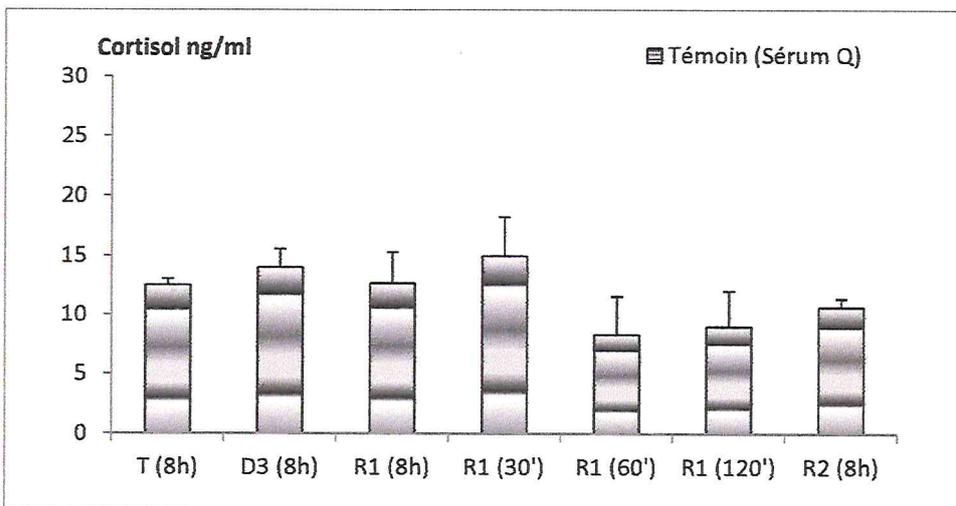


Figure 13 : Variations de la concentration plasmatique moyenne en cortisol chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé par l'ACTH

T : non déshydraté, D3 : déshydraté pendant 3 jours, R1 : premier jour de réhydratation, R2 : deuxième jour de réhydratation.

30', 60' et 120' : Temps en minutes réalisée après le premier prélèvement de 8h.

RÉSULTATS

1-2- Cortisolémie à 16h chez les boucs témoins

La cortisolémie évaluée à 16h (Figure 14, Tableau 4) est inférieure à celle observée à 8h ($11,5 \pm 2,50$ ng/ml), elle subit par la suite une augmentation de 23.33 % après une déshydratation de 3 jours (15 ± 1 ng/ml) suivie par une baisse après la réhydratation ($13,33 \pm 3,18$ ng/ml), valeurs qui se rapproche de la valeur initiale, comme ça été observé à 8h.

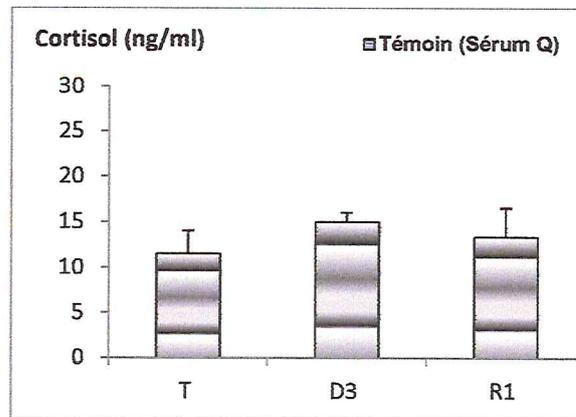


Figure 14 : Cortisolémie moyenne à 16h chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé
T : non déshydraté, D3 : déshydraté pendant 3 jours, R1 : premier jour de réhydratation.

1-3- cortisolémie à 20h chez les boucs témoins

La cortisolémie à 20h (Figure 15, Tableau 5) présente le même profil cité précédemment. En effet, chez les témoins non déshydratés la cortisolémie est de $13 \pm 2,65$ (valeur plus élevée à celle de 16h), la déshydratation provoque une augmentation significative ($p < 0,05$) de 42,22 % ($22,50 \pm 0,50$ ng/ml), les valeurs baissent sensiblement ($9,33 \pm 0,33$ ng/ml) ; ($p < 0,001$) après la réhydratation et retournent aux valeurs observées avant déshydratation.

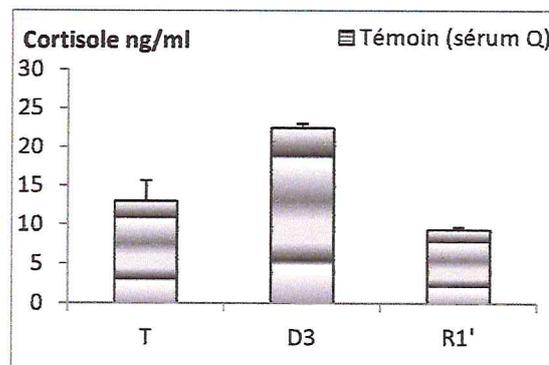


Figure 15 : Cortisolémie moyenne à 20 h chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé
T : non déshydraté, D3 : déshydraté pendant 3 jours, R1 : premier jour de réhydratation.

RÉSULTATS

1-4- Conclusion

D'après l'ensemble des résultats représentés dans la (figure 16, Tableau 9), nous concluons que la sécrétion du cortisol à l'état basal suit un rythme nyctéméral, valeurs plus basses l'après midi que le matin et soir. Cette sécrétion est influencée par l'état physiologique de l'animal. La déshydratation stimule la sécrétion du cortisol qui semble plus accentuée le soir. Au début de la réhydratation la cortisolémie s'élève légèrement à la 30^{ème} min suivis d'une baisse considérable à partir de la 60^{ème} min et reste faible jusqu'aux 2^{ème} jours de la réhydratation, valeurs qui se rapprochent de celles observées avant déshydratation.

Ces résultats sont confirmés par l'évaluation de la cortisolémie moyenne par 24h qui montre des variations selon l'état physiologique de l'animal, elle est de $12,66 \pm 1,83$ ng/ml chez les non déshydratés, elle augmente à $17,16 \pm 2,17$ ng/ml chez les déshydratés puis, elle retourne aux valeurs basales après réhydratation $11,77 \pm 1,58$ ng/ml.

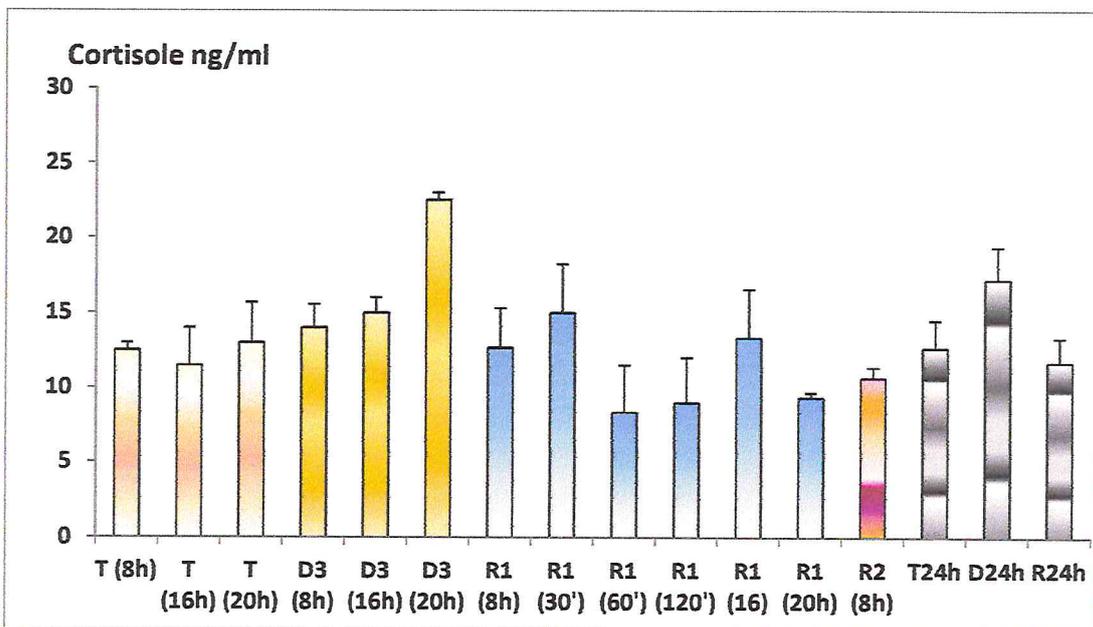


Figure 16: Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé par l'ACTH durant toute la période de l'expérimentation. T : non déshydraté, D3 : déshydraté pendant 3 jours, R1 : premier jour de réhydratation, R2 : deuxième jour de réhydratation.

30', 60' et 120' : Temps en minutes réalisée après le premier prélèvement de 8h.

T 24h : cortisolémie de 24h de non déshydraté, D24h : cortisolémie de 24h de déshydraté pendant 3 jours, R24h : cortisolémie de 24h de premier jour de réhydratation.

RÉSULTATS

2- CORTISOLEMIE DES BOUCS STIMULES

Dans cette partie nous avons également évalué la cortisolémie moyenne à 8h, 16h et 20h chez des animaux stimulés ayant reçus 1 mg d'ACTH à différentes périodes d'état physiologique : non déshydraté (T) déshydratés pendant 3 jours (3D) et réhydraté le premier (R1) et le deuxième jour (R2).

2-1- Cortisolémie à 8h chez les boucs stimulés

Après 3 jours de déshydratation (**figure 17, tableau 6**) nous avons observés chez les boucs stimulés une augmentation considérable de la cortisolémie (64,75 %), allant de $16,33 \pm 2,33$ ng/ml à $46,33 \pm 12,39$ ng/ml, la réhydratation provoque également une augmentation excessive du cortisol plasmatique à partir de la 30^{ème} min, les valeurs passent de $42,00 \pm 8,74$ ng/ml (à 8h : cortisolémie juste avant la réhydratation) à $76,33 \pm 7,45$ (44,97 %) ; ($p < 0,05$), cette augmentation est maintenue élevée jusqu'à la 120^{ème} min ($87,00 \pm 7,21$ ng/ml) ; ($p < 0,05$), la baisse significative de la cortisolémie n'est effective qu'au deuxième jour de la réhydratation ($23,33 \pm 6,89$ ng/ml) ; ($p < 0,05$). Cependant, à l'inverse de ce qui a été observé chez les témoins non stimulés, malgré la baisse de la cortisolémie, les réhydratés stimulés présentent des valeurs plus élevées que celle observée avant la déshydratation ($16,33 \pm 2,33$ ng/ml).

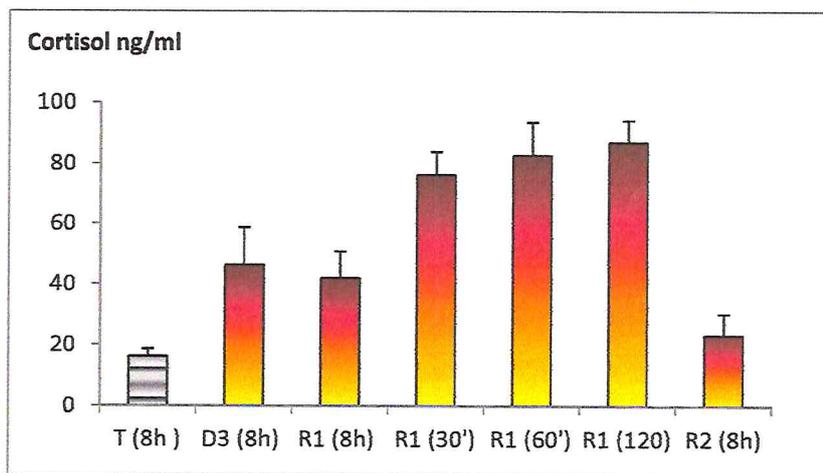


Figure 17: Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol matinal chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.

T : non déshydraté, D3 : déshydraté pendant 3 jours, R1 : premier jour de réhydratation, R2 : deuxième jour de réhydratation.

30', 60' et 120' : Temps en minutes réalisée après le premier prélèvement de 8h.

RÉSULTATS

2-2- Cortisolémie à 16h chez les boucs stimulés

Une déshydratation de 3 jours (**figure 18 a, tableau 7**) provoque une augmentation des concentrations plasmatiques qui passent de $51,67 \pm 9,90$ ng/ml à $92,00 \pm 6,50$ ng/ml (43.83% ; $p < 0,05$), suivis d'une baisse considérable au premier jour de la réhydratation ($61,00 \pm 3,18$ ng/ml ; $p < 0,05$) et qui reste plus haute que celle observée chez les animaux non déshydratés ($p < 0,01$). Ce rythme de sécrétion est identique à celui observé chez les animaux non stimulés (**figure 18 b, tableau 4 et 7**) avec un pourcentage d'évolution plus accentué.

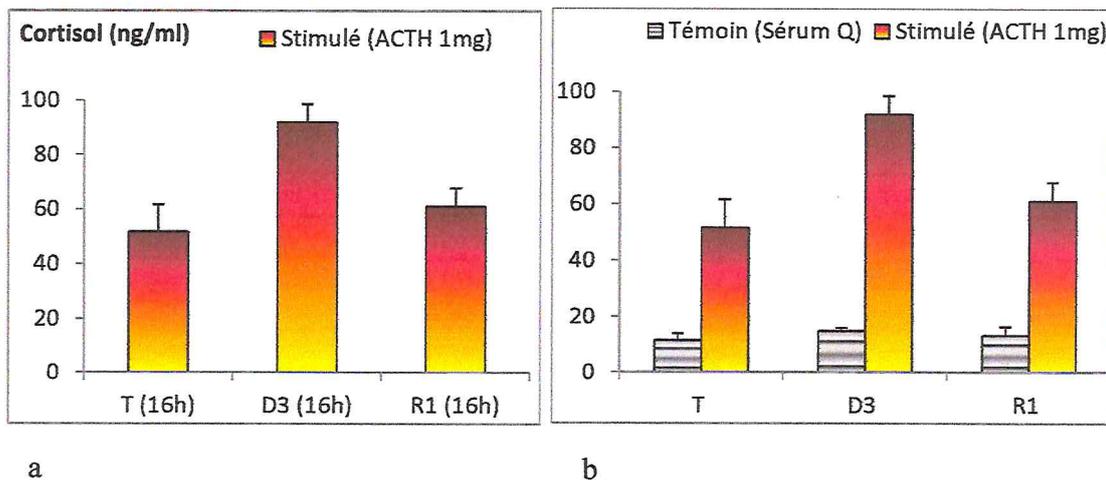


Figure 18 : Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 16h chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.

T : non déshydraté, D3 : déshydraté pendant 3 jours, R1 : premier jour de réhydratation.

2-3- Cortisolémie à 20h chez les boucs stimulés

Nous avons observés chez les animaux déshydratés (**figure 19 a, tableau 8**) une légère augmentation de la cortisolémie de $64,67 \pm 1,33$ à $67 \pm 10,07$ ng/ml, suivis d'une baisse considérable au premier jour de la réhydratation ($50,33 \pm 10,68$ ng/ml) qui cependant est plus faible que celle des non déshydratés ($64,67 \pm 1,33$ ng/ml).

RÉSULTATS

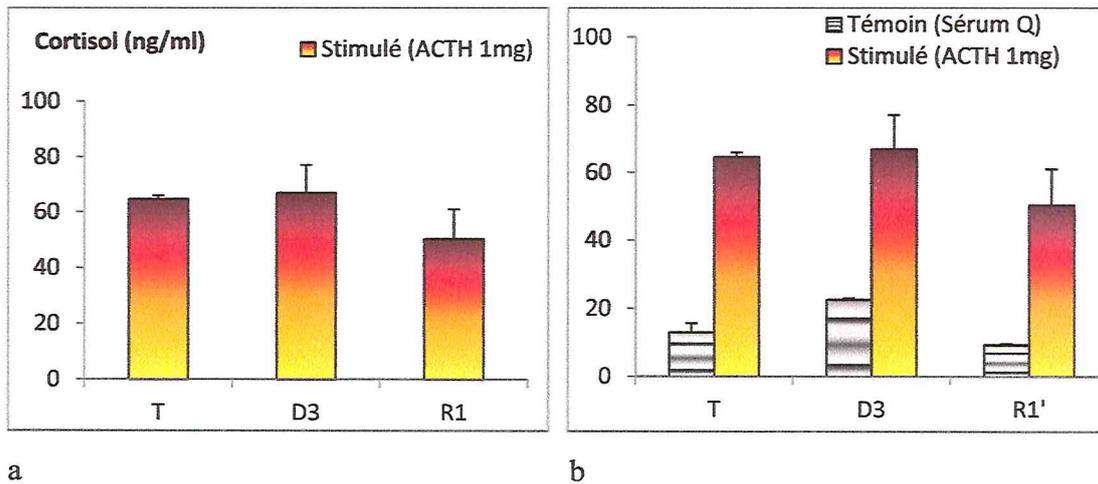


Figure 19 : Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol à 20 h chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.

T : non déshydraté, D3 : déshydraté pendant 3 jours, R1 : premier jour de réhydratation

2-4- Conclusion

Nous pouvons conclure à partir de l'ensemble de ces résultats obtenus chez les animaux stimulés (**figure 20, tableau 9**) par l'ACTH, que la dose 1mg d'ACTH provoque une stimulation significative du cortex surrénal, puisque les valeurs de la cortisolémie obtenues chez tous les animaux quelque soit l'état physiologique (non déshydraté, déshydraté et réhydraté) est toujours élevée par rapport à celle obtenue à l'état basal. Le rythme nyctéméral observé à l'état basal est masqué par l'effet de l'ACTH exogène puisque les valeurs s'élève progressivement de 8h à 20 h. Nous avons remarqués également que chez les stimulés, l'effet de la déshydratation sur les taux plasmatiques du cortisol en période clair est plus marqué qu'en période sombre, ce résultat est inverse à celui des témoins. Au début de la réhydratation, la montée de la cortisolémie dure plus longtemps elle est également plus marquée chez les stimulés que chez les témoins ($p < 0,05$), elle baisse progressivement à 16h ($p < 0,01$) et à 20h ($p < 0,05$) pour revenir aux taux de base au deuxième jour de la réhydratation, alors qu'elle revient à son état initial quelques heures après chez les témoins.

Ces résultats sont confirmés par l'évaluation de la cortisolémie moyenne par 24h qui montre des variations selon l'état physiologique de l'animal, elle est de $44,21 \pm 4,43$ ng/ml chez les non déshydratés, elle augmente à $88,44 \pm 2,62$ ng/ml chez les déshydratés puis, elle tend à retourner aux valeurs basales après réhydratation $56,39 \pm 0,5$ ng/ml.

RÉSULTATS

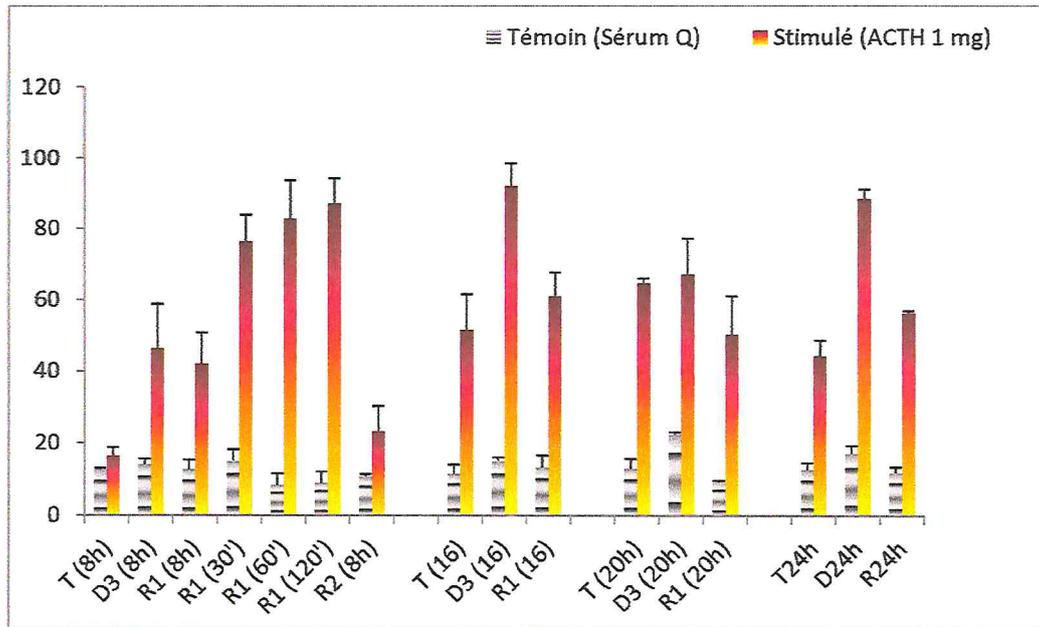
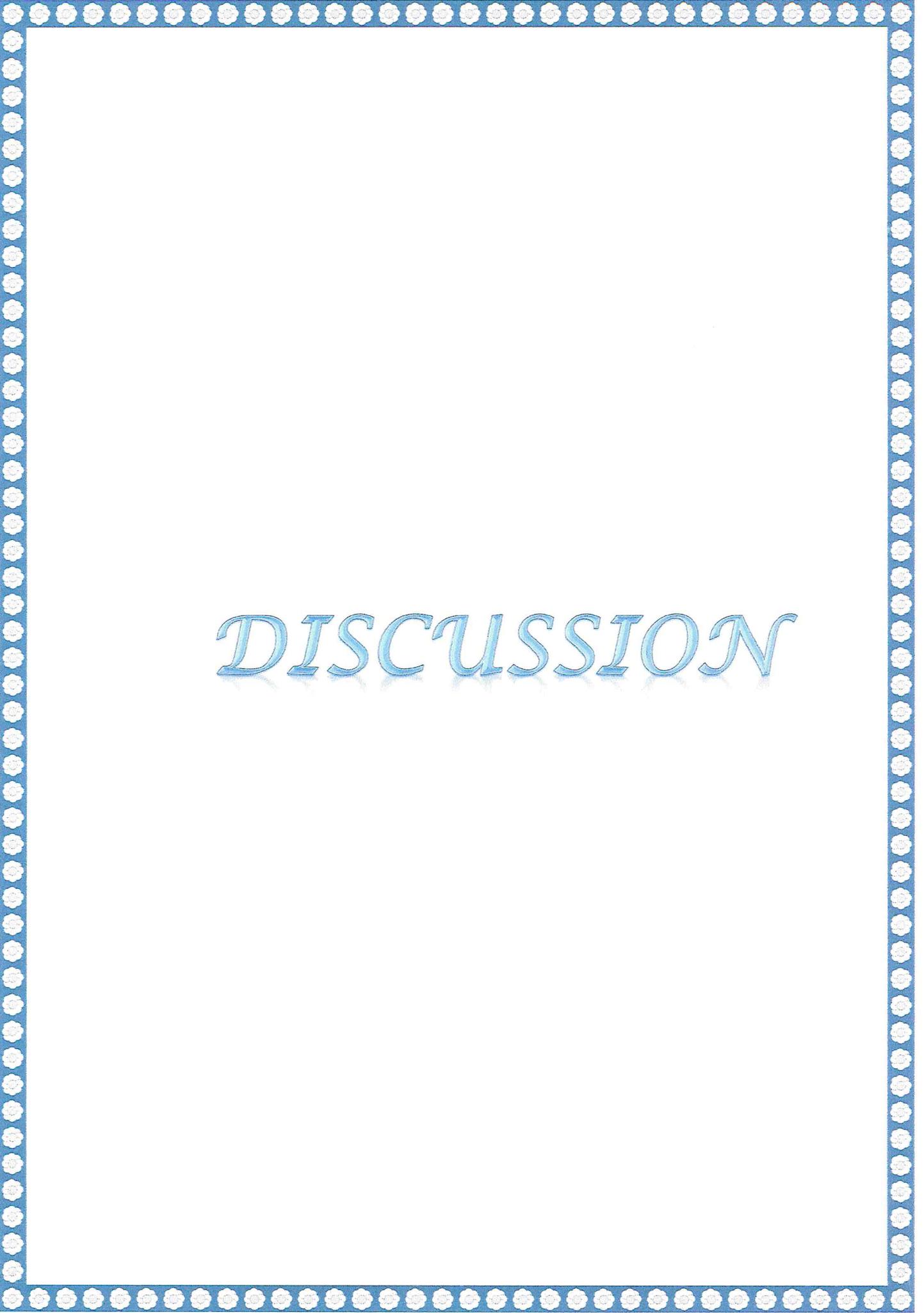


Figure 20: Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH durant toute la période de l'expérimentation

T : non déshydraté, D3 : déshydraté pendant 3 jours, R1 : premier jour de réhydratation, R2 : deuxième jour de réhydratation.

30', 60' et 120' : Temps en minutes réalisée après le premier prélèvement de 8h.

T 24h : cortisolémie de 24h de non déshydraté, D24h : cortisolémie de 24h de déshydraté pendant 3 jours, R24h : cortisolémie de 24h de premier jour de réhydratation.



DISCUSSION

DISCUSSION

Les résultats de ce travail portant sur l'effet de la déshydratation et de la réhydratation sur la cortisolémie à l'état basal et stimulé par l'ACTH chez le bouc de race bédouine *Capra hircus* seront brièvement rappelés puis discutés comparativement aux données de la littérature.

Comme les concentrations d'hormones de stress peuvent être influencées par le moment de l'échantillonnage et d'autres aspects de l'environnement du sujet (Gröschl M., 2009), tous les échantillons de sang ont été prélevés dans le cadre des mêmes conditions pour les animaux témoins et d'études, y compris le transport à un emplacement unique, la température et l'humidité, l'âge et l'état physiologique, pour ne citer que les principales sources de variation. Le choix d'un échantillonnage du matin pour tous les animaux contribue à atténuer tout risque de différences dans la concentration de cortisol en raison de rythme circadien.

1- Variation nycthémerales de la cortisolémie

La production du cortisol plasmatique par le cortex surrénalien suit un rythme circadien qui peut se schématiser comme suit: un maximum tôt le matin, puis les niveaux de cortisol diminuent lentement tout au long de la journée jusqu'à un minimum l'après midi pour ensuite augmenter lentement au début de la nuit et se préparer au maximum du lendemain matin (Louiset, 2009). Dans ce présent travail nous rapportons chez le bouc de race bédouine le même rythme de sécrétion cité précédemment. En effet, chez les témoins non déshydratés, les concentrations sont élevées le matin ($12,5 \pm 4,18$ ng/ml) et le soir ($13 \pm 2,65$ ng/ml), et faible l'après-midi ($11,5 \pm 2,50$ ng/ml), Nos résultats concordent avec ceux de Kokkonen et al., 2001 et Chergui, 2006, qui rapportent chez le bouc de race bédouine des concentrations élevées le matin qui diminuent progressivement jusqu'au soir, un 2ème pic est généralement observé vers 20h et une autre élévation après minuit. Ce rythme circadien de la sécrétion de cortisol a été rapportée chez les humains, les singes et les rats, avec un taux élevé le matin (8h00) et inférieurs dans la nuit (à partir de 20.00 h) chez l'homme et le singe et l'inverse étant le cas pour les rats (Castillo et al., 2009), ce rythme est absent chez les chiens, les concentrations de cortisol étaient mesurées toutes les heures pendant 10 heures et aucune variation n'a été observée (Pessina et al., 2009). Chez les grenouilles l'existence de rythme de 24 h synchrone et reproductible des taux plasmatiques de corticostérone et d'aldostérone a été démontré. Des concentrations élevées des deux corticostéroïdes sont enregistrées au cours de la nuit et de faibles concentrations sont enregistrées pendant la journée (Leboulengera et al., 1982). Toutes fois, chez les ruminants des résultats contradictoires existent au sujet de la

DISCUSSION

présence de rythme circadien de la cortisolémie. Plusieurs auteurs suggèrent l'absence des variations diurnes de la cortisolémie, notamment chez les bovins (Hudson et al., 1975) et chez la chèvre (Alila-Johansson et al., 2003).

La sécrétion de cortisol est supposée avoir un rythme circadien endogène, synchronisé par un stimulus externe (cycle veille/sommeil) pour une période de 24 h (Orth et al., 2008). Cette sécrétion de cortisol est contrôlée par des horloges biologiques localisées dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et dans le cortex surrénalien (Louiset, 2009). Elle dépend de l'innervation splanchnique de la glande surrénale, mais aussi de l'éclairement et de la prise alimentaire qui régulent l'expression du gène de la CRH (Diane, 2006). Le CRF (CRH) et l'AVP sont sécrétés de façon pulsatile dans le système porte hypophysaire et les pics de sécrétion de CRF et d'AVP sont atteints au début de la phase active du cycle circadien, ce qui entraîne par la suite une augmentation de sécrétion d'ACTH et de corticostérone (ou cortisol) (Benedetti, 2007). Des modifications du mode de vie, telles que les horaires décalés, inversement de rythme veille/sommeil ou jeûne prolongé et le stress chronique, perturbent le rythme circadien du cortisol. Des altérations du rythme circadien du cortisol sont associées à de nombreuses pathologies (syndrome de Cushing, polyarthrite rhumatoïde, alcoolisme, dépression) et au vieillissement (Balbo, 2010).

2- Variation de la cortisolémie au cours de la déshydratation

Nous rapportons dans cette étude, une augmentation progressive de la cortisolémie chez le bouc de race bédouine *Capra hircus* témoin (non stimulé par l'ACTH), allant de $12,5 \pm 4,18$; $11,5 \pm 2,50$ et $13 \pm 2,65$ ng/ml à 8h, 16h et à 20h pour atteindre les valeurs $14 \pm 1,53$; $15 \pm 1,00$ et $22,5 \pm 7,50$ ng/ml au troisième jour de la déshydratation (10,71% ; 23,33% et 53,3% respectivement). Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature. En effet, plusieurs rapports ont mis en évidence la capacité de chèvres à tolérer la déshydratation (Silanikove, 2000; Alamer, 2006), elle induit un stress physiologique en modifiant la fonction cardio-vasculaire et la thermorégulation (Taylor et al., 2010). Dans ce cas l'hypothalamus reçoit des stimulations directes du système limbique. En réponse à ces stimulations, l'hypothalamus libère dans le système porte hypothalamo-hypophysaire le CRH qui active l'adénohypophyse. La production d'ACTH qui en résulte, induit alors la synthèse de cortisol par les glandes surrénales. À court terme, cela peut être adaptatif car le cortisol mobilise les réserves d'énergie qui peuvent aider l'animal à faire face au stress (Schmidt et al., 2012).

DISCUSSION

Chez le rat, la structure stéréologique de la glande surrénale a été analysée par microscopie optique et électronique, après l'exposition à une déshydratation de courte durée (60 min). Dans ces conditions, une augmentation significative des concentrations plasmatiques de corticotrophine (ACTH), de corticostérone et d'aldostérone ont été enregistrées. L'examen histologique et stéréologique en microscopie optique a montré une diminution significative de la densité volumique de la capsule et de la zone glomérulée, augmentation du volume des cellules fasciculées, et une diminution de la densité numérique des cellules de la zone fasciculée et le diamètre moyen des vaisseaux sanguins. Ces résultats suggèrent que la réponse de la zone glomérulée peut être interprétée comme une réaction immédiate à la déshydratation, tandis que des altérations détectées dans la zone fasciculée, qui étaient moins étendus, étaient liés à des effets purement stressogénique de la température ambiante élevée (Dragana et al., 2012). Les mêmes résultats sont obtenus chez le bélier adulte de désert (Abdelatif et al., 1994), chez la brebi Awassi (Hamadeh et al., 2006) et chez les chèvres taries et en lactation (Olsson et al., 2010). Ces résultats justifient que le cortisol est la principale hormone sécrétée lors de l'activation de l'axe HHS par le stress (Hamadeh et al., 2006), y compris la déshydratation.

Chez les sujets déshydratés stimulés par l'ACTH on observe une augmentation excessive de la cortisolémie par rapport aux non déshydratés stimulés. En effet, les moyennes passent de $16,33 \pm 2,33$; $51,67 \pm 9,90$ et $64,67 \pm 1,33$ ng/ml (respectivement à 8h, 16h et à 20h) à $46,33 \pm 12,39$; $92 \pm 6,51$ et $67 \pm 10,07$ ng/ml. Ces résultats montre que la dose 1mg d'ACTH produit une réponse significative avec un maximum l'après midi ou le soir, cette réponse est supérieure à celle produite par la déshydratation. Par contre le pourcentage d'augmentation est exagéré chez les déshydratés stimulés. Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature. En effet, certains auteurs ont constaté une augmentation de la réponse de cortisol après injection d'ACTH, chez les animaux soumis à des stress répétés comme c'est le cas chez le porc, la truie (Mormède et al., 2007). Dans des travaux précédents, un test de stimulation par l'hormone corticotrope (ACTH) a été utilisé pour évaluer la fonction surrénalienne chez 5 chèvres Angora gestante (Escobar et al., 1998) et 6 boucs Espagnoles (Toerien et al., 1999). Les concentrations de cortisol ont augmenté pour atteindre un sommet au troisième jour de traitement dans les deux groupes (chèvre Angora $45,1 \pm 5,9$ ng/ml et les boucs Espagnole $41,8 \pm 7,3$ ng/ml, respectivement). Les valeurs ont ensuite baissé chez Angora malgré un traitement continue d'ACTH, tandis que ceux de l'Espagnole présentait un second pic. Ce dernier résultat est semblable au nôtre et indique

DISCUSSION

que, dans les conditions de stress, la réactivité surrénalienne aux stimulations à l'ACTH est la même chez différentes espèces de chèvre.

Chez l'esturgeon blanc cultivé (poisson), le niveau de cortisol au repos varie de 5,8 à 12,8 ng/ml au cours d'une période de 22 h. L'injection d'ACTH a entraîné une augmentation de cortisol dose-dépendants supérieures à celles produites soit par la réduction d'eau ou le transport (Belangera et al., 2001). Cette sensibilité exquise de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) à la valeur émotionnelle des stimuli de l'environnement justifie l'utilisation d'ACTH et les hormones surrénaliennes dans le suivi du bien-être de l'animal. En outre, l'axe HPA est principalement impliqué dans la régulation des flux d'énergie dans le corps, et est donc sensible à divers stimuli environnementaux contestant le bilan énergétique du corps, tels que les influences nyctémérales, la prise alimentaire et la régulation de la température. Par conséquent les données neuroendocrines doivent toujours être interprétées dans ce contexte car il n'y a pas de corrélation simple entre les niveaux de cortisol plasmatique et le stress perçu. En plus, l'effet du stress n'est pas constant dans la journée, et l'augmentation des niveaux de cortisol ont été vu surtout quand ils sont généralement faibles (Louiset, 2009), ce qui suggère que la déshydratation autant un stress hydrique perturbe le rythme circadien de sécrétion de cortisol, comme nous l'avons constaté dans notre travail. Cette perturbation a été aussi montrée chez l'homme pendant le mois de ramadhan (Ben salem et al., 2003).

3- Réponse de l'HPA au stress hydrique

Chez les témoins, nos résultats rapportent une augmentation de 15,53 % de la cortisolémie après 30 min de réhydratation, suivis d'une baisse considérable de 40 % 1h après, elle est maintenue assez stable jusqu'au lendemain. Chez les sujet stimulés par l'ACTH, nous avons observé le même phénomène une augmentation considérable (44,97%) de la cortisolémie au début de la réhydratation cependant cette montée est maintenue stable durant toute la matinée et la diminution ne s'observe que l'après midi et continue à baisser jusqu'au lendemain. Ceci montre clairement que la réhydratation est un facteur stressant aussi considérable que la déshydratation. La réponse hormonale à la privation d'eau observée chez la chèvre a été également rapportée chez d'autres espèces notamment, la brebis (Hamadech et al., 2006), les chevaux (Parker et al., 2003), les chameaux (Benghoumi et al., 2002), les chiens (Zucker et al., 1982), le rat (Wotus et al., 2006 ; Stricker et Hoffmann, 2005) et chez l'homme (Harrison et al., 1986) chez qui on a identifié des réponses rénales et hormonales à la privation de fluide et à la réhydratation. Une caractéristique remarquable

DISCUSSION

d'expériences de réhydratation chez les ovins et les chiens est que l'apport volontaire de l'eau en seulement 2-3 min suffit de corriger complètement le déficit de l'eau et la perte de poids engagés au cours de la période de privation. La réhydratation est donc une composante intégrante de récupération. Ainsi, les moutons déshydratés ont augmenté la sécrétion de rénine plasmatique, (AVP), l'aldostérone (ALDO) et la noradrénaline ou l'adrénaline ce qui développe la soif. Suite à la réhydratation, l'AVP plasmatique est réduite cependant l'eau et le sodium sont presque entièrement conservés par les reins (**Brandenberger et al., 1989 ; Weisinger et al., 2009**).

L'absence de consommation d'eau en raison d'une diminution de la prise alimentaire affecte la perte d'eau et le poids corporel (**Alamer, 2006**). Les différences dans l'efficacité d'utilisation de l'eau ont toutefois été enregistrées chez de nombreuses espèces. La plupart des mammifères peuvent mourir si la perte d'eau corporelle est supérieure à 15% alors que les ruminants et particulièrement les ovins et caprins peuvent tolérer une perte d'eau supérieure à 20% (**Casamassima et al., 2008**), car l'estomac est capable de cumuler l'eau à utiliser (**Casamassima et al., 2008**). D'autre part, la déshydratation active l'axe HPA qui répond par la libération de glucocorticoïdes et d'autres hormones qui ont des effets physiologiques. Le cortisol est la principale hormone du stress associée à l'activation de l'axe HPA, il induit des modifications physiopathologiques immunitaires et métaboliques (**Parker et al., 2003**) ce qui justifie la perte de poids associé à la déshydratation chronique sous l'effet catabolique de cortisol et des catécholamines (**Mormède et al., 2007**). En outre la déshydratation induit la réduction de la pression artérielle, la baisse du volume du plasma, de la concentrations de sodium et de potassium et stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone (**Schmidt et al., 2012**). Le cortisol en synergie avec l'aldostérone participent directement dans l'équilibre hydrominéral, en réduisant le taux de filtration glomérulaire qui se traduit finalement par une réduction du volume urinaire (**Parker et al., 2003 ; Alamer, 2006**). Ainsi, le cortisol et l'aldostérone augmentent pendant les périodes de déshydratation et diminue avec la réhydratation (**Taylor et al., 2010**).

En outre, des études antérieures se sont principalement fondées sur une période de restriction de l'eau pour différentes durées, les résultats actuels justifient des recherches supplémentaires pour enquêter le rôle du cortisol dans l'adaptation au stress hydrique à long terme.



*CONCLUSION
ET PERSPECTIVES*

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans cette étude réalisée chez le bouc de race bédouine *Capra hircus*, élevée dans la région de Beni Abbés (Wilaya de Béchar), nous rapportons la cortisolémie chez deux lots d'animaux : témoins (état basal) et stimulés par l'ACTH, à différents états physiologiques : déshydratés expérimentalement par privation d'eau durant 72 et réhydratés pendant 2 jours.

Les résultats obtenus chez les témoins non déshydratés montrent une variation de la cortisolémie au cours du nyctémère, valeurs élevées le matin et le soir, et faible l'après-midi. Après déshydratation, la cortisolémie s'élève significativement dans la journée à 8h, 16h et 20h (10,71%, 23,33% et 42,22% respectivement). Ces résultats nous laissent suggérer que la déshydratation se manifeste comme un stress hydrique produisant une hypercortisolémie qui semble plus importante le soir que le matin ainsi qu'une perturbation du cycle de sécrétion de cette hormone. Au début de la réhydratation, une légère augmentation de 15,53% s'observe à la 30^{ème} min puis baisse sensiblement et progressivement jusqu'au lendemain de la réhydratation où on observe un retour aux valeurs basales. Ceci nous laisse suggérer aussi que même la réhydratation est un stress pour les animaux qui ne dure que quelques minutes après, maximum 1h.

L'injection de 1mg l'ACTH provoque une atténuation du rythme de sécrétion basal. En effet la cortisolémie présente des valeurs extrêmement élevée durant toute la période des prélèvements, quelque soit l'état physiologique des animaux (non déshydratés, déshydratés et réhydratés). L'effet de la déshydratation sur la cortisolémie est plus marqué en période clair qu'en période sombre. Au début de la réhydratation, la montée du cortisol dure plus longtemps, elle est également plus marquée chez les stimulés que chez les témoins, elle baisse progressivement pour revenir aux taux de base au deuxième jour de la réhydratation, alors qu'elle revient à son état initial quelques heures après chez les témoins.

Les résultats précédents suggère que cette race caprine *Capra hircus* module son activité hormonale en particulier celle de l'axe corticotrope en réponse à différents états physiologiques, elle semble moduler également son métabolisme périphérique pour une meilleure adaptation à son environnement hostile. En fin, la grande variabilité du système doit être prise en considération, car la sécrétion du cortisol est généralement pulsatile, elle suit les rythmes diurnes et saisonniers, elle est influencée par la prise alimentaire et les facteurs environnementaux (température et l'humidité), l'âge et l'état physiologique, tous ces facteurs doivent être pris en considération pour voir dans quelle mesure ces facteurs sont impliqués dans la régulation des concentrations plasmatiques de ce paramètre hormonal.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En outre, la mesure de l'activité de l'axe HHS est l'approche standard pour l'étude du stress et le bien-être des animaux d'élevage. Bien que la technique de référence soit l'utilisation du plasma sanguin pour mesurer les hormones glucocorticoïdes (cortisol ou la corticostérone), plusieurs méthodes alternatives telles que la mesure de corticostéroïdes dans la salive, l'urine ou les matières fécales ont été développées pour surmonter le stress induit par le prélèvement de sang lui-même. Dans les situations de stress chronique, comme c'est souvent le cas dans les études sur le bien-être des animaux d'élevage, les sécrétions hormonales sont généralement inchangées, mais l'essai dynamique permet à la démonstration de changements fonctionnels à plusieurs niveaux du système, y compris la sensibilisation du cortex surrénalien à l'ACTH et de la résistance de l'axe aux rétro-inhibitions par les corticoïdes (test de suppression par la dexaméthasone) (Mormède et al., 2007).



BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

Articles:

1. **Abdelatif A.M., Ahmed M.M.M., 1994.** Water restriction, thermoregulation, blood constituents and endocrine responses in Sudanese desert sheep: *Journal of Arid Environments*. Volume 26, Issue 2, Pages 171–180.
2. **Alam M.G.S., Dobson H., Fitzpatrick R.J., 1986.** Endocrine response to different doses of ACTH in cows: *British Veterinary Journal*. Volume 142, Issue 3, Pages 239–245.
3. **Alamer M., 2006.** Physiological responses of Saudi Arabia indigenous goats to water deprivation: *Small Ruminant Research*. Volume 63, Issues 1–2, Pages 100–109.
4. **Alila-Johansson, A., Eriksson, L., Soveri, T., Laakso, ML., 2003.** Serum cortisol levels in goats exhibit seasonal but not daily rhythmicity: *Chronobiology International*. Volume 20, Issue 1, Pages 65-79. .
5. **Baker M. E., Chandsawangbhuwana Ch. et Ollikainen N., 2007.** Structural analysis of the evolution of steroid specificity in the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors: *BMC Evolutionary Biology*. Volume 7, Page 24.
6. **Balbo M., Rachel L. and E.V. Cauter, 2010.** Impact of Sleep and its disturbances on Hypothalamo-Pituitary-Adrenal axis activity: *International Journal of Endocrinology*. Volume 2010, pages: 759234, 16.
7. **Belangera J.M., J.H. Sona, K.D. Laugeroa, G.P Moberga, S.I. S.E Lankfordb, J.J. Cech Jr. b., 2001.** Effects of short-term management stress and ACTH injections on plasma cortisol levels in cultured white sturgeon, *Acipensertransmontanus*: *Aquaculture*: Volume 203, Issues 1–2, Pages 165–17.
8. **Ben Salem L., B'chir S., Behir F., Bouguerra R. et Ben Slama C., 2003.** Rythme du cortisol pendant le mois de ramadan : *Eastern Mediterranean Health Journal*, Volume 9, Issues 5-6, Page : 1093.
9. **Benedetti A., 2007.** Le stress - Pourquoi tant de stress : *CNRS le journal N°212*.
10. **Bengoumi M., Bernard F., Hassan I.A.V., 2002.** Adaptation du dromadaire à la déshydratation : *Science et changements planétaires / Sécheresse*. Volume 13, Numéro 2, Pages: 121-9.
11. **Bidanel J.P., Denis M., Marie-Pierre M., Pierre M., Olga O., 2003.** Utilisation du gene de la cbg comme marqueur genetique de l'hypercortisolemie et des pathologies associees. WO 2003038124 A1.

BIBLIOGRAPHIE

12. **Capponi A. M., 2002.** Regulation of cholesterol supply for mineralocorticoid biosynthesis: Trends in endocrinology and Metabolisme. Volume 13, issue 3, Pages 118-121.
13. **Casamassima D., R. Pizzoa, M. Palazzoa, A.G. D'Alessandro, G. Martemuccib, 2008.** Effect of water restriction on productive performance and blood parameters in comisana sheep reared under intensive condition: Small Ruminant Research. Volume 78, Issues 1-3, Pages 169-175.
14. **Castillo V.A., M.F. Cabrera Blatter, N.V. Gómez, V. Sinatra, M.F. Gallelli, M.C. Ghersevich, 2009.** Diurnal ACTH and plasma cortisol variations in healthy dogs and in those with pituitary-dependent Cushing's syndrome before and after treatment with retinoic acid: Research in Veterinary Science. Volume 86, Pages 223-229.
15. **Davies, E. and Mackenzie, S.M., 2003.** Extra-adrenal production of corticosteroids. Clin Exp Pharmacol Physiol, 30 (7): Pages: 437-45.
16. **Dimitra A., Vassiliadi and Stylianos Tsagarakis, 2011.** Endocrine incidentalomas—challenges imposed by incidentally discovered lesions: Nature Reviews Endocrinology. Volume 7, Pages: 668-680.
17. **Dorin RI., Qiao Z., Qualls CR., Urban FK., 2012.** Estimation of maximal cortisol secretion rate in healthy humans: J. Clin Endocrinol Metab. Volume 97, Issue 4, Pages: 1285-93.
18. **Dragana PK. Ksenija V., Vesna K., Nebojsa J., Gordana C, Maja C M., 2012.** Effect of acute heat stress on rat adrenal cortex - a morphological and ultrastructural study: Central European Journal of Biology, Volume 7, Issue 4, pp 611-619.
19. **Escobar, CJ., Basrur, PK., Gartley, C., Liptrap, RM., 1998.** A comparison of the adrenal cortical response to ACTH stimulation in Angora and non-Angora goats: Veterinary Research Communication. Volume : 22 Issue 2 Pages 119-129.
20. **Fardet L., 2013.** Effets indésirables métaboliques et cardiovasculaires des corticothérapies systémiques : La Revue de Médecine Interne. Volume 34, Issue 5, Pages 303-309.
21. **Fleming B., 2012.** Adrenal function-Endocrinology.
22. **Gallo-Payet N., 2004.** La glande surrénale : un modèle pour la neuroendocrinologie : Service d'endocrinologie, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada. Devel. Endocrinol. 4:115-140.

BIBLIOGRAPHIE

23. **Giraldi F. P., Bucciarelli LG., Saccani A, Scacchi M, Pesce S, Losa M, Cavagnini F., 2007.** Ghrelin stimulates adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion by human ACTH-secreting pituitary adenomas in vitro: *J. Neuro. endocrinol.* Volume 19, Issue 3, Pages: 208-12.
24. **Gröschl M., 2009.** Données actuelles sur l'analyse hormonale salivaire : *Annales de Biologie Clinique.* Volume 67, Numéro 5, 493-504.
25. **Hamadeh S.K., N. Rawda, L.S. Jaber, A. Habre, M. Abi Said, E.K. Barbour, 2006.** Physiological responses to water restriction in dry and lactating Awassi ewes: *Livestock Science.* Volume 101, Pages 101– 109.
26. **Harrison MH, Keil LC, Wade CA, Silver JE, Geelen G, Greenleaf JE., 1986.** Effect of hydration on plasma volume and endocrine responses to water immersion: *App. physiol.* 61(4), Pages 1410-7.
27. **Hudson Susan, M. Mullord, W.G., Whittlestone, E. Payne, 1975.** Diurnal Variations in Blood Cortisol in the Dairy Cow. *Journal of Dairy Science:* Volume 58, Issue 1, Pages 30– 33.
28. **Illingworth J. A. I., 2012.** Integration and compartmentation of metabolism: University of Leeds.
29. **Kassi Eva N., George P. Chrousos, 2013.** Review: The central clock system and the stress axis in health and disease: *Hormones*, 12(2), Pages 172-191.
30. **Kendall Gross, Pharm D., P. Shane Winstead, Pharm D., 2009.** Current Controversies in Critical Illness-related Corticosteroid Insufficiency and Glucocorticoid Supplementation. *Orthopedics.* Volume 32, Issue 9.
31. **Kokkonen, UM., Riskila, P., Roihankorpi, MT., Soveri, T., 2001.** Circadian variation of plasma atrial natriuretic peptide, cortisol and fluid balance in the goat: *Acta Pphysiologica Scandinavica.* Volume: 171, Issue: 1, Pages: 1-8. .
32. **Leboulengera F., C. Delaruea, A. Belanger, I. Perroteaua, P. Netchitailoa, P. Lerouxa, S. Jegoua, M.C. Tonona, H. Vaudrya, 1982.** Direct radioimmunoassays for plasma corticosterone and aldosterone in frog. I. Validation of the methods and evidence for daily rhythms in a natural environment. *General and Comparative Endocrinology:* Volume 46, Issue 4, Pages 521–532.
33. **Lightman S. L., R. J. Windle, X. M. Ma, M. S. Harbuz, N.M. Shanks, M. D. Julian, S. A. Wood, Y. M. Kershaw and C. D., 2002.** Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, Vol. 110, No. 1-2, Pages 90-93.

BIBLIOGRAPHIE

34. **Louiset E., 2009.** Perturbation du rythme circadien du cortisol : Métabolisme & Nutrition : Edimark Santé : Correspondances en MHDN www.edimark.fr.
35. **Majzoub J. A., 2006.** Corticotropin-releasing hormone physiology: *European Journal of Endocrinology*. Volume 155, Pages: 71–76.
36. **Monsaingeon M., Corcuff J. B., 2002.** Démarche diagnostique devant une cortisolémie basse ; *Médecine thérapeutique*. Volume 8, Numéro 4, 226-31.
37. **Mormède P., Andanson S., Aupérin B., Beerda B., Guémené D., Malmkvist J., Manteca X., Manteuffel G., Prunet P., Van Reenen C., Richard S., Veissier S., 2007.** Explorations of the hypothalamic–pituitary–adrenal function as a tool to evaluate animal welfare. *Physiology & Behavior*. 92, 317–339.
38. **Olsson K., M. osdter-Hemelin, J. Hossuini-Hihli, K. Cuek, E. Hydbring, and K. Ddhlborn, 1996.** Reproductive Period Affects Water Intake in Heat-Stressed Dehydrated Goats: *Camp. Biochem. Physiol.* Vol. 113A, No. 4, pp. 323-331.
39. **Orth D. N., Besser G. M., King P. H., Nicholson W. E., 2008.** Free-running circadian plasma cortisol rhythm in blind human subject. *Clinical Endocrinology*. Volume 10, Issue 6, pages 603–617.
40. **Oudet B., J. Rigabert, J. Young, M. L. Raffin-Sanson, 2010.** Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale [10-014-B-10] - Doi : 10.1016/S1155-1941(10)43047-4.
41. **Parker A J., G. P. Hamlin, C. J. Coleman, and L. A. Fitzpatrick, 2003.** Dehydration in stressed ruminants may be the result of a cortisol-induced diuresis: *J. Anim. Sci.* Volume 8, Pages: 512–519.
42. **Paula P., Fernández-Foren A., Cueto E., Delucchi L., Castillo V. and Meikle A., 2009.** Cortisol secretion after adrenocorticotrophin (ACTH) and Dexamethasone tests in healthy female and male dogs: *Acta Veterinarian Scandinavica. Physiol.* Volume 164, Pages 112–7.
43. **Payne A.H. And Hales D.B., 2004.** Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr. Rev.* 25(6), Pages 947–70.
44. **Perneta P., Elisabeth L. et Vaubourdolle M., 2000.** Evaluation of the AxSYM Homocysteine Assay and Comparison with the IMx Homocysteine Assay: *Clinical Chemistry*. vol. 46 Issue 9, Pages: 1440-1441.
45. **Randall M., 2011.** The Physiology of Stress: Cortisol and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Dartmouth Undergraduate Journal of Science*, Print ISSN 2167-7883.

BIBLIOGRAPHIE

46. **Rosmond, 2005** : Rôle du stress dans le développement du syndrome métabolique et des pathologies cardiovasculaires.
47. **Shaham D, Choshniak I, Rosenfeld J, Witenberg C, Thureau K, Shkolnik A.,1994.** Modulation of plasma arginine vasopressin during rehydration in the Bedouin goat: *Journal comp physio B*. Volume164, Issue 2, Pages 112-7.
48. **Silanikove N., 2000.** The physiological basis of adaptation in goats to harsh environments: *Small Rumin. Res.*, 32: 181-193.
49. **Silvestre Jean-Sébastien, Valérie Robert, Heymes C., Brigitte Aupetit-Faisant Christian Mouas, Moalic J.M., Swynghedauw B. and Delcayre C., 1998.** Myocardial Production of Aldosterone and Corticosterone in the Rat. *The Journal of Biological Chemistry*. 273, 4883-489.
50. **Smith S. M., Smith S.M., Vale W.W., 2006.** The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress: *Dialogues Clin Neurosci*. Volume 8, Issue 4, Pages: 383–395.
51. **Stafford L. Lightman & Becky L. Conway-Campbell, 20103.** The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration *Nature Reviews Neuroscience*. Volume 11, Pages: 710-718.
52. **Stefan R. Bornstein, William C. Engeland, Monika Ehrhart-Bornstein and James P. Herman, 2008,** Dissociation of ACTH and glucocorticoids, Volume 19, issue 5, Pages 175-180.
53. **Stricker EM. and Hoffmann ML., 2005.** Inhibition of vasopressin secretion when dehydrated rats drink water: *Am J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. Volume 289, Pages 1238–1243.
54. **Surjit M., Ganti KP., Mukherji A., Ye T, Hua G., Metzger D., Li M, Chambon P., 2011:** Widespread negative response elements mediate receptor. *Cell*. Volume 145, Issue 2, Pages: 224-221.
55. **Szymanowicz A. 2011.** Caractéristiques immunoanalytiques du cortisol : *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 26, Issue 3, Pages 147-157.
56. **Taves M.D., corresponding author, Celso E. Gomez-Sanchez, and Kiran K. Soma, 2011.** Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. Volume 301, Issue 1, Pages: 11–24.

BIBLIOGRAPHIE

57. Taylor P.J., Simon P., van Rosendal, Jeff S., Coombes, Richard D., Gordona, Michael Stowassera, 2010. Simultaneous measurement of aldosterone and cortisol by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to dehydration–rehydration studies. *J. Chromatography B*, Volume 878, Pages 1195–1198.
58. Thibaud D., Aziz G., Emmanuelle V., Guillaume D., Luc H. Physiologie et physiopathologie du système rénine-angiotensine-aldostérone : *MT Cardio*. Volume 3, Numéro 4, 257-62. Dossier – Inhibiteurs de la rénine.
59. Toerien C. A., Puchala R., Mc.Cann J. P., Sahlu T. and Goetsch A. L., 1999. Adrenocortical response to ACTH in Angora and Spanish goat wethers: *American Society of Animal Science. J. Anim.Sci.* 77(6):1558-64.
60. Tostain J., D. Rossi, P.M. Martin, 2004 : Physiologie des androgènes chez l'homme adulte, *Prog Urol*, Volume 14, 5, Pages 639-660.
61. Van Mourik S., Stelmasiaki T., 1984. Adrenal response to ACTH stimulation in Rusa deer (*Cervusrusatimorensis*): *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology* Volume 79, Issue 4, Pages 581–584.
62. Vila G., Michael K., Michaela R., Sabina M. Baumgartner-Parzer, Martin C, Christina M, Giovanni P and Anton L, 2010. Acute effects of hydrocortisone on the metabolic response to aglucose load: increase in the first-phase insulin secretion. *European Journal of Endocrinology*, Volume: 163, Pages: 225–231.
63. Weisinger R.S., Begg D.P., Denton D.A., Findlay A.L.R., Kennedy G.A., Purcell B., Walker L.L., J.R., 2009. Endocrine and ingestive behavioral responses to fluid deprivation in sheep chronically exposed to ethanol.. *Blair-West-Physiology & Behavior*. 96, Pages 637–645.
64. White P.C., 2009. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: *Nature Reviews Endocrinology*. Volume 5, Pages 490-498.
65. Wotus C., Michelle M. A., and William C. E. 2006. Dehydration-induced drinking decreases Fos expression in hypothalamic paraventricular neurons expressing vasopressin but not corticotropin-releasing hormone: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. Coden Ajprdo, vol. 61, Issue 3, Pages: 1349-1358.
66. Zhang X., Yu M., Yu W., Weinberg J., Shapiro J., McElwee K.J., 2009. Development of Alopecia Areata Is Associated with Higher Central and Peripheral Hypothalamic–

BIBLIOGRAPHIE

Pituitary–Adrenal Tone in the Skin Graft Induced C3H/HeJ Mouse Model: Journal of Investigative Dermatology. Volume 129, issue 6, Pages 1527–1538.

67. **Zucker A., Gleason SD., Schneider EG., 1982.** Renal and endocrine response to water deprivation in dog: The American Physiological Society. Volume 242(3) : Pages 296-302.

Livres :

1. **Allag S. et Hassene A., 2006.** Variations nyctémérales et saisonnières de la cortisolémie, de la cholestérolémie et de la glycémie chez le bouc de race bédouine *Capra hircus* : Mémoire présenté à la faculté de biologie de l'Université de Blida pour obtenir un diplôme de DES en Biologie, option Biochimie.
2. **Allain P., 2008.** Glucocorticoïdes - Métabolisme du cortisol: Extrait de "Les médicaments" 3ème édition -Charte de pharmacorama.
3. **Baudonnat M., 2011.** Rôle des récompensés dans la sélection et l'utilisation de différentes formes de mémoire : Interactions entre l'hippocampe et le striatum : Thèse Présentée à L'université de bordeaux, Ecole doctorale des sciences de la vie et de la santé Pour l'obtention du grade de Docteur. Spécialité neurosciences.
4. **Brooker Christine, 2000 :** Le corps humain: Étude, structure et fonction-Page 167.
5. **Claude M., Bruno B., Vallet B., 2006 :** Physiologie humaine appliquée, 335-346.
6. **Clive P., Curtis M., Sutter C.M, Valkar, 1999 :** Pharmacologie intégrée- Page 273.
7. **Curtis M. J., 1999 :** Pharmacologie intégrée.
8. **Cyrille R., 2004 :** Manifestations neuropsychiatriques des hypercorticisimes : Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine.
9. **Devillers A., 2010 :** Détection de la synthèse de glucocorticoïdes lors de la maturation pulmonaire murine : Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval dans le cadre du programme de maîtrise en Biologie Moléculaire et Cellulaire pour l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M. Sc).
10. **Diane A., 2006.** Stress, axe corticotrope et caractéristiques nutritionnelles et métaboliques : Thèse pour obtenir le grade de Docteur en sciences de l'Institut National Agronomique Paris-Grignon, Discipline : Nutrition Humaine.
11. **Erhuma Aml Mohammed, 2012.** Glucocorticoids: Biochemical Group That Play Key Role in Fetal Programming of Adult Disease: Glucocorticoids - New Recognition of Our

BIBLIOGRAPHIE

Familiar Friend. ", book edited by XiaoxiaoQian, ISBN 978-953-51-0872-6, under CC BY 3.0 license.

12. **Ganong William, 2005** : Physiologie médicale - Pages 435-438.
13. **Ganong, W.F., 1997**: Review of Medical Physiology: Appleton and Lange 18th edition.
14. **Guillaume, 2012** : La Glannde Corticosurrénale, Cours de Licence 3, Endocrinologie, Chapitre 7.
15. **Heffner L.J., 2003** : Reproduction humaine- Page 17.
16. **Herren G., 2001** Endocrinologie, p279-283.
17. **Kent M., 2007**. Adrenocorticotrophic hormone: Oxford Dictionary of Sports Science & Medicine.
18. **Laviolle B., 2007** : Les anti- inflammatoires stéroïdiens : Service de pharmacologie centre d'investigation chimique-INSERM 0203 Université de Renne
19. **Muller O. D- Firsov C. Seydoux**. Les antagonistes de récepteurs minéralocorticoïdes : Revue Médecine Suisse N° 3113. Cardiologie.
20. **Nguyen Sy H., Claude A., Pfister A., Bourouina R., 2008**: Manuel d'anatomie et de physiologie
21. **Randoux Alain, 1997** : Biochimie Dynamique-Page 435.
22. **Russo-Marie F., Peltier A., Polla S. B., 1998** : L'inflammation-Page 541.
23. **Vaubordolle M., 2007** : Biochimie Hématologique- page: 319-322.
24. **Vollenweider P., Waeder G., 2009**. Stratégie thérapeutique lors d'un sevrage aux glucocorticoïdes : Revue Médicale Suisse/ Endocrinologie-N°2334.
25. **Williams G. H., Dluhy, R G., 2007**. Disorders of the Adrenal Cortex, in Harrison's Online, 16th edn: The McGraw-Hill Companies, Inc. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia.
26. **Wilmore J.H., Costill D.L., Jean, Beauthier P., 2002** : Physiologie du sport et de l'exercice: Adaptations physiologiques.

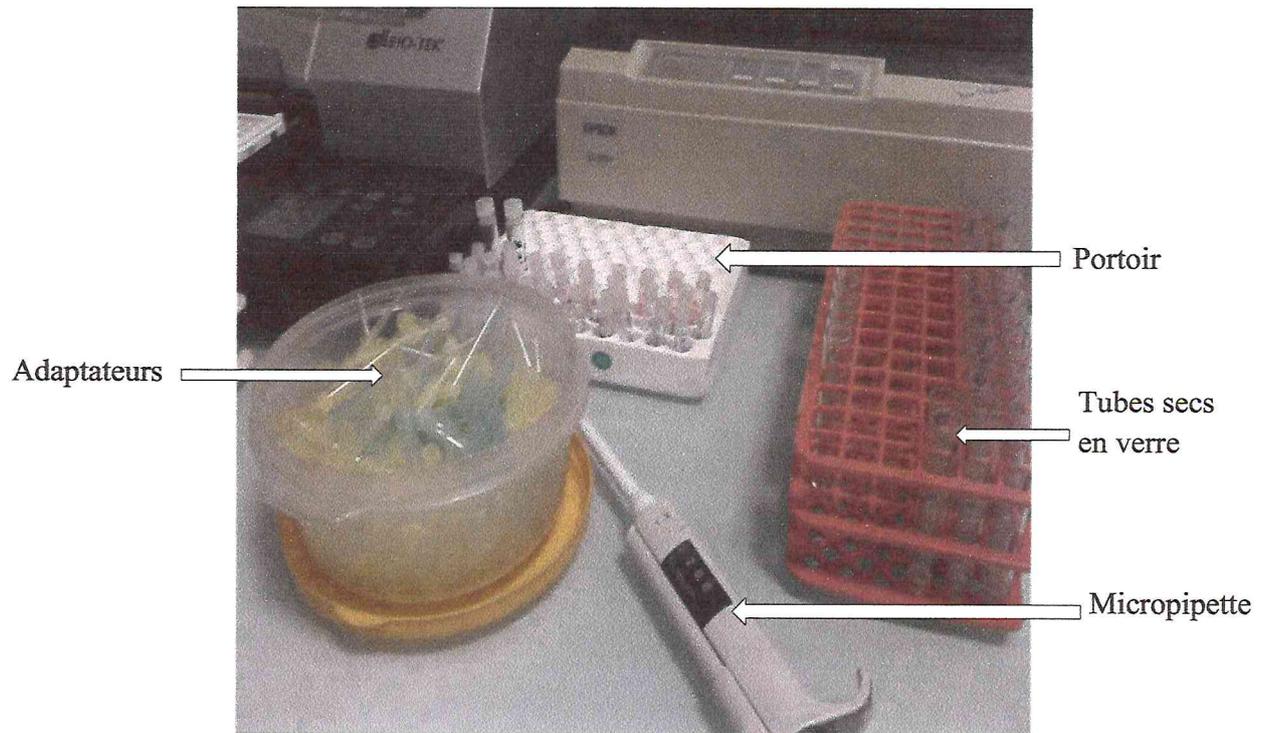
Sites électroniques :

<http://www.memobio.fr>

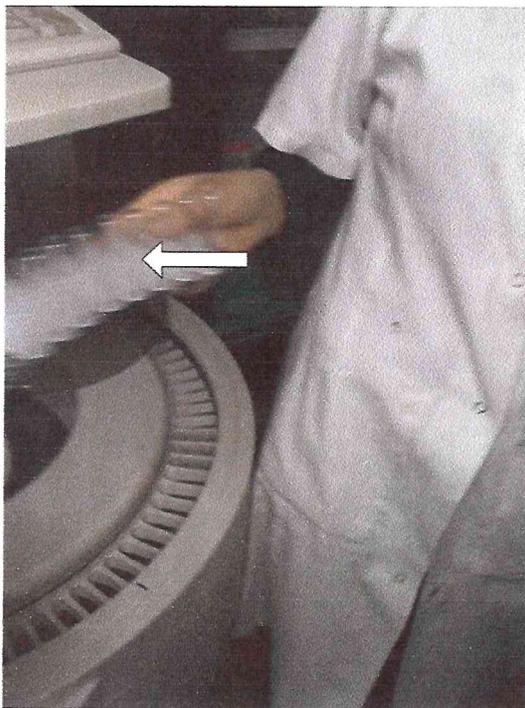
<http://www.sciencedirect.com>

ANNEXES

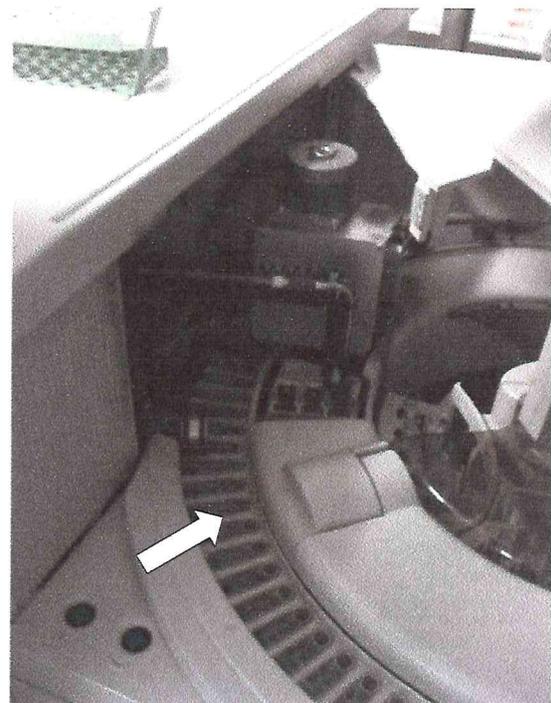
ANNEXES



Le matériel utilisé pour déplacer les échantillons de sérum à doser, dans des tubes secs d'AXSYM Abbott : (micropipette, portoir, tubes secs) (photo personnelle, 2013).



Les cartouches réactionnelles et le rack
(ou se place les tubes secs).
(photo personnelle, 2013)



AxSYM Abbott (ou se place les racks).
(photo personnelle, 2013).

ANNEXES

I. TABLEAUX DES VALEURS INDIVIDUELLES ET VALEURS MOYENNES \pm ESM

Tableau 1 : Variations des concentrations plasmatiques individuelles du cortisol (ng/ml) chez le bouc de race bédouine déshydratés et non déshydratés.

Etat		Non déshydratés			Déshydratés 3 ^{ème} jour		
Date de prélèvement		20/02/2010			23/02/2010		
heure du prélèvement		8h	16h	20h	8h	16h	20h
Témoins	C11	13	9	9	17	16	0
	C12	12	14	12	13	14	23
	C15	0	18	18	12	20	22
Moyenne		12,50	11,50	13	14,00	16,67	22,50
ESM		0,50	2,50	2,65	1,53	1,00	0,50
Stimulés	C17	17	49	66	36	79	75
	C18	20	36	62	32	99	47
	C19	12	70	66	71	98	79
Moyenne		16,33	51,67	64,67	46,33	92,00	67,00
ESM		2,33	9,90	1,33	12,39	6,51	10,07

Tableau 2 : Variations des concentrations plasmatiques individuelles du cortisol (ng/ml) chez le bouc de race bédouine réhydratés 01 jour et réhydratés 02 jours.

Etat		Réhydratés 1 ^{er} jour						Réhydratés 2 ^{ème} jour
Date de prélèvement		24/02/2010						25/02/2010
Heure du prélèvement		8h	8h30	9h	10h	16h	20h	8h
Témoin	C11	13	10	8	0	16	10	12
	C12	17	14	3	12	17	9	10
	C15	8	21	14	6	7	9	10
Moyenne		12,67	15,00	8,33	9,00	13,33	9,33	10,67
ESM		2,60	3,21	3,18	3,00	3,18	0,33	0,67
Stimulé	C17	54	62	61	73	62	62	37
	C18	25	87	96	91	49	29	15
	C19	47	80	91	97	72	60	18
Moyenne		42,00	76,33	82,67	87,00	61,00	50,33	23,33
ESM		8,74	7,45	10,93	7,21	6,66	10,68	6,89

ANNEXES

Tableau 3 : Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol (ng/ml) à 8 chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé.

Etat	Témoins	Deshydratés	Rehydratés 01 jour				Rehydratés 02 jours
	8h00	8h00	8h00	8h30	9h00	10h00	8h00
moyenne	12,50	14,00	12,67	15,00	8,33	9,00	10,67
NB	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,00	3,00
ET	7,23	2,65	4,51	5,57	5,51	4,24	1,15
IC	8,19	2,99	5,10	6,30	6,23	5,88	1,31
ESM=IC/1,96	4,18	1,53	2,60	3,21	3,18	3,00	0,67
CV=ET/moyenne	0,58	0,19	0,36	0,37	0,66	0,47	0,11

Tableau 4 : Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol (ng/ml) à 16h chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé.

Etat	Témoins	Déshydratés 03 jours	Réhydratés
Moyenne	11,50	15,00	13,33
NB	2,00	2,00	3,00
ET	3,54	1,41	5,51
IC	4,90	1,96	6,23
ESM=IC/1,96	2,50	1,00	3,18
CV=ET/moyenne	0,31	0,09	0,41

Tableau 5 : Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol (ng/ml) à 20h chez le bouc de race bédouine témoin non stimulé.

Etat	Témoins	Déshydratés 03 jours	Réhydratés
Moyenne	13	22,5	9,33
NB	3,00	2,00	3,00
ET	4,58	0,71	0,58
IC	5,19	0,98	0,65
ESM=IC/1,96	2,65	0,50	0,33
CV=ET/moyenne	0,35	0,03	0,06

ANNEXES

Tableau 6: Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol matinal ((ng/ml) chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.

Etat	Témoins	Déshydratés	Réhydratés 01 jour				Réhydratés 02 jours
			08h00	08h30	09h00	10h00	
Moyenne	16,33	46,33	42,00	76,33	82,67	87,00	23,33
NB	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
ET	4,04	21,46	15,13	12,90	18,93	12,49	11,93
IC	4,57	24,28	17,12	14,59	21,42	14,13	13,50
ESM=IC/1,96	2,33	12,39	8,74	7,45	10,93	7,21	6,89
CV=ET/moyenne	0,25	0,46	0,36	0,17	0,23	0,14	0,51

Tableau 7: Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol (ng/ml) à 16h chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.

Etat	Témoins	Déshydratés	Réhydratés
Moyenne	51,67	92,00	61,00
NB	3,00	3,00	3,00
ET	17,16	11,27	11,53
IC	19,41	12,75	13,05
ESM=IC/1,96	9,90	6,51	6,66
CV=ET/moyenne	0,33	0,12	0,19

Tableau 8 : Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol (ng/ml) à 20h chez le bouc de race bédouine stimulé par l'ACTH.

Etat	Témoins	Déshydratés	Réhydratés
Moyenne	64,67	67	50,33
NB	3,00	3,00	3,00
ET	2,31	17,44	18,50
IC	2,61	19,73	20,94
ESM=IC/1,96	1,33	10,07	10,68
CV=ET/moyenne	0,04	0,26	0,37

ANNEXES

Tableau 9 : Variations des concentrations plasmatiques moyennes du cortisol (ng/ml) chez les boucs de race bédouine témoins et stimulés durant toute la période de l'expérimentation.

Etat	Témoins non déshydratés			Déshydratés 03 jours			Réhydratés 1 ^{er} jour				Réhydratés 2 ^{ème} jours
	08h	16h	20h	08h	16h	20h	08h30	09h	16h	20h	08h
Témoins	12,50	11,50	13	14,00	16,67	22,5	15,00	8,33	13,33	9,33	10,67
Stimulés	16,33	42,50	64,67	46,33	89,00	67,00	76,33	82,67	61,00	50,33	23,33
ESM témoins	4,18	2,60	2,65	1,53	1,76	0,50	3,21	3,18	3,18	0,06	0,67
ESM stimulés	2,33	6,50	1,33	12,39	9,99	10,07	7,45	10,93	6,67	10,68	6,89

II. TABLEAUX DE L'ETUDE STATISTIQUE :

Tableau 10 : Estimation de la probabilité entre les moyennes des témoins non stimulés

	8h	16h	20h
Probabilité (P) entre les témoins non déshydratés et les témoins déshydratés (D3)	0,50906656	0,32328446	0,03251064
Probabilité (P) entre les témoins non déshydratés et les témoins réhydratés (R1)	0,96378885	0,71152721	0,24112187
Probabilité (P) entre les témoins non déshydratés et les témoins réhydratés (R2)	0,14559632		
Probabilité (P) entre les témoins déshydratés (D3) et les témoins réhydratés (R1)	0,68151716	0,71628786	0,00017705
Probabilité (P) entre les témoins réhydratés (R1) et les témoins réhydratés (R2)	0,49809297		

ANNEXES

Tableau 11 : Estimation de la probabilité entre les moyennes des stimulés

	8h	16h	20h
Probabilité (P) entre les stimulés non déshydratés et les stimulés déshydratés (D3)	0,07599038	0,03412897	0,8295302
Probabilité (P) entre les stimulés non déshydratés et les stimulés réhydratés (R1)	0,04695041	0,47790764	0,25385078
Probabilité (P) entre les stimulés non déshydratés et les stimulés réhydratés (R2)	0,39028908		
Probabilité (P) entre les stimulés déshydratés (D3) et les stimulés réhydratés (R1)	0,78917138	0,02910744	0,3195941
Probabilité (P) entre les stimulés déshydratés (D3) et les stimulés réhydratés (R2)	0,17996494		
Probabilité (P) entre les stimulés réhydratés (R1) et les stimulés réhydratés (R2)	0,04014114		

Tableau 12: Estimation de la probabilité entre les moyennes des témoins et les moyennes des stimulés.

	8h	16h	20h
Probabilité (P) entre les témoins et les stimulés non déshydratés	0,2392725	0,04875136	0,000449506
Probabilité (P) entre les témoins et les stimulés déshydratés (D3)	0,060646553	0,002776284	0,041757422
Probabilité (P) entre les témoins et les stimulés réhydratés (R1)	0,032354257	0,002956799	0,018518579
Probabilité (P) entre les témoins et les stimulés réhydratés (R2)	0,141162729		