

FICHE PRÉSENTATIVE DE LA THESE

- **Nom et prénom de l'auteur** : Hicham CHATOUI

- **Intitulé du travail** : Etude des conséquences neurobiologiques du stress hydrique: approche neurocomportementale, immunohistochimique et neurophysiologique

- **Directeurs de thèse:**
Pr. Mohamed MERZOUKI, Enseignant Chercheur, Laboratoire de Génie Biologique, Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal, Université Sultan Moulay Slimane.

Pr. Halima GAMRANI, Professeur d'Enseignement Supérieur, Equipe des Neurosciences, Pharmacologie et Environnement, Laboratoire des Neurosciences Expérimentales, Cliniques et de l'Environnement, Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad.

- **Laboratoire où les travaux ont été réalisés (intitulé et institution)** :
Equipe des Neurosciences, Pharmacologie et Environnement, Laboratoire des Neurosciences, Pharmacologie et Environnement, Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad. Marrakech, Maroc.

Laboratoire de Génie Biologique, Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal, Université Sultan Moulay Slimane.

- **Période de réalisation du travail de thèse** : 2019-2022.

- **Rapporteurs autres que l'encadrant** :

Pr. Abdellatif BOUR Professeur, Université Ibn Tofail,
F.S. Kénitra, Maroc

Pr. Youssef ABOUSSALEH Professeur, Université Ibn Tofail,
F.S. Kénitra, Maroc

Pr. Lahoucine BAHY Professeur, Université Sultan Moulay
Slimane, F.S.T. Béni-Mellal, Maroc

Principales publications auxquelles ce travail a donné lieu :

1. **Chatoui, H.**, El Hiba, O., Abbaoui, A., Merzouki M., & Gamrani, H. (submitted article). Immunohistochemical evaluation of the hypothalamic expression of Arginine vasopressin and aquaporin 2 during the course of prolonged water deprivation in rat. *Respiratory Physiologie & Neurobiologie Journal*.
2. **Chatoui, H.**, Abbaoui, A., El Hiba, O., Draoui, A., & Gamrani, H. (2020). Neurobehavioral and neurophysiological effects of prolonged osmotic stress in rats: A focus on anxiety state and pain perception. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 101789.
3. **Chatoui, H.**, Chazal, G., El Hiba, O., Aziz, F., & Gamrani, H. (2020). Long term osmotic stress exposure outcomes on rat dopaminergic innervations and the associated motor behavior. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(1), 210-213.
4. **Chatoui, H.**, El Hiba, O., Elgot, A., & Gamrani, H. (2012). The rat SCO responsiveness to prolonged water deprivation: Implication of Reissner's fiber and serotonin system. *Comptes rendus biologiques*, 335(4), 253-260.

Event Abstract

1. **Chatoui, H.**, El Hiba, O., Elgot, A. and Gamrani, H. (2013). The rat SCO responsiveness to prolonged water deprivation: Implication of Reissner's fiber and serotonin system. *Front. Hum. Neurosci.* Conference Abstract: 4th Conference of the Mediterranean Neuroscience Society. doi : 10.3389/conf.fnhum.2013.210.00015.
2. **Chatoui, H.**, Chazal, G., El Hiba, O., Abbaoui, A. and Gamrani, H. (2019). Influence of osmotic stress on dopaminergic innervation of the mesencephalon and locomotor activity. *Journal of Systems and Integrative Neuroscience*. Conference Abstract: International Symposium of Junior Neuroscience Investigators (ISJNI'19) – Private University of Marrakech (UPM).
3. **Chatoui, H.**, El Hiba, O., Abbaoui, A. and Gamrani, H. (2019). Implication of serotonin and dopaminergic neurotransmitter systems in the resistance to the osmotic stress induced by prolonged water deprivation in rat. *Journal of Systems and Integrative Neuroscience*. Conference Abstract-Part IV: International Symposium of Junior Neuroscience Investigators (ISJNI'19) – Private University of Marrakech (UPM), 25-27 April.
4. Brhich, A., Chatoui, R., **Chatoui, H.**, Bahi, L. and Merzouki, M. (2019). Effect of glyphosate on the immune and neuroendocrine systems of the *Mytilus Galloprovincialis* mussel. *Journal of Systems and Integrative Neuroscience*. Conference Abstract-Part IV: International Symposium of Junior Neuroscience Investigators (ISJNI'19) – Private University of Marrakech (UPM), 25-27 April.

Autres publications

1. Gebrati, L., El Achaby, M., **Chatoui, H.**, Laqbaqbi, M., El Kharraz, J., & Aziz, F. (2019). Inhibiting effect of textile wastewater on the activity of sludge from the biological treatment process of the activated sludge plant. *Saudi journal of biological sciences*, 26(7), 1753-1757.
2. Abbaoui, A., **Chatoui, H.**, El Hiba, O., & Gamrani, H. (2017). Neuroprotective effect of curcumin in copper-induced dopaminergic neurotoxicity in rats: A possible link with Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 660, 103-108.
3. El Hiba, O., Gamrani, H., **Chatoui, H.**, & Ahboucha, S. (2013). Loss of tyrosine hydroxylase expression within the nigro-striato-cortical pathways in the cirrhotic rat: The

possible restorative effect of the neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate. *Acta histochemica*, 115(6), 637-645.

Communications internationales

1. Coordonnateur et Organisateur du Workshop sur l'Innovation en Pédagogie Universitaire. Université Privée de Marrakech (UPM). 13 Mai 2022.
2. Coordonnateur et Organisateur de la 2^{ème} édition du Workshop du FabLab : La Transformation Digitale et l'Industrie 4.0. Université Privée de Marrakech (UPM). 30 Mars 2022.
3. Organisateur de la Formation des Formateurs en Techniques d'Impression 3D, au FabLab de l'UPM. Université Privée de Marrakech. 26 Mars 2022.
4. Coordonnateur et Organisateur de la 2^{ème} édition du Workshop de Télémedecine : Santé Digitale et Intelligence Artificielle. Université Privée de Marrakech (UPM). 25 Mars 2022.
5. Coordonnateur et Organisateur de la Conférence sur le Changement Climatique : Quels Impacts sur la Nutrition et la Santé Humaine ?. Université Privée de Marrakech (UPM). 15 Mars 2022.
6. Coordonnateur et Organisateur de la Conférence du Sport : La Science au Service de la Performance en Football. Université Privée de Marrakech (UPM). 19 Mai 2021. En partenariat avec la Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal de l'Université Sultan Moulay Slimane.
7. Coordinateur et Organisateur du 1^{er} Workshop de Télémedecine : Pratique de la Télémedecine et la Santé Connectée. Université Privée de Marrakech (UPM). 21 Janvier 2021. En partenariat avec la Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal de l'Université Sultan Moulay Slimane.
8. Conférencier au 1^{er} Workshop de Télémedecine : Pratique de la Télémedecine et la Santé Connectée. Université Privée de Marrakech (UPM). 21 Janvier 2021.
9. Modérateur de Session de Discussion au CITI-2020: 2^{ème} édition du Congrès International sur les Territoires Innovants: De l'Intelligence en Ville à la Ville Intelligente. Du 20 au 22 Novembre 2020. Ecole Supérieure de Technologie (EST) de Essaouira, Université cadi Ayyad.
10. Participation au 9^{ème} webinaire en direct sur l'Echographie Neuromusculaire (Neuromuscular Ultrasound). Organisé par la Société marocaine de neurophysiologie "SMNPH" et la Ligue marocaine contre l'épilepsie "LMCE", 22 juin 2020.
11. Membre Organisateur de la 7^{ème} édition du Congrès de la Société Méditerranéenne des Neurosciences (MNS Meeting'19), Marrakech, du 23 au 27 Juin 2019.
12. Coordinateur et Organisateur du 1^{er} Workshop International sur les Changements Climatiques. Université Privée de Marrakech (UPM). 14 Juin 2019.
13. Président du Symposium International des Jeunes Chercheurs en Neurosciences (ISJNI'19). Université Privée de Marrakech (UPM). Du 24 au 27 Avril 2019.
14. Modérateur de Session de Discussion au CITI-2019: 1^{er} Congrès International sur les Territoires Innovants: De la Créativité en Ville à la Ville Créative. Thèmes: Environnement, Entreprenariat, Tourisme. Du 26 Février au 1 Mars 2019. Ecole Supérieure de Technologie (EST) de Essaouira, Université cadi Ayyad.

Book Editor

- Nutrition And Human Health: Effects and Environmental Impacts. 29 June 2022.
Publisher : Springer Nature
Editors : Hicham Chatoui, Mohamed Merzouki, Hanane Moummou, Mounir Tilaoui, Nabila Saadaoui, Amina Brhich
DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-93971-7>
Hardcover ISBN : 978-3-030-93970-0
eBook ISBN : 978-3-030-93971-7
Edition Number : 1

Article Collection Editor and Topic Coordinator

- Neurotoxicology: recent advances and current challenges. *Frontiers In Toxicology*. April 2022.

Chapitres de livre

1. Zouhairi, N., Kahloula, K., Adli Djallal Eddine, H., Abdelmohcine, A., Draoui, A., **Chatoui, H.**, ... & Abdelali, B. (2022). Acrylamide, the Unnatural Compound: Exposure and Toxicity on Humans and Animals. In *Nutrition and Human Health* (pp. 325-341). Springer, Cham.
2. Chatoui, R., **Chatoui, H.**, Brhich, A., Merzouki, H., El Assli, H., & Merzouki, M. (2022). Obesity in School-Going Adolescents. In *Nutrition and Human Health* (pp. 295-310). Springer, Cham.
3. Draoui, A., El Hidan, M. A., **Chatoui, H.**, Aimrane, A., Tamegart, L., Zouhairi, N., ... & Gamrani, H. (2022). Nutritional Aspects and Neurodegenerative Disorders. In *Nutrition and Human Health* (pp. 311-323). Springer, Cham.
4. Nassah, H., Dagher, L., **Chatoui, H.**, Tounsi, A., Khoulaïd, F., Fakir, Y., ... & Khabba, S. (2022). Climate Change Impact on Agricultural Production in the Sahel Region. In *Nutrition and Human Health* (pp. 3-11). Springer, Cham.
5. Aimrane, A., Ait-Laaradia, M., Fdil, N., Warda, K., **Chatoui, H.**, Draoui, A., ... & Hammoud, M. (2022). Protein Diet and Management of Hepatic Encephalopathy: An Overview of the Last Decade Controversy. *Nutrition and Human Health*, 205-215.
6. Abdelmohcine Aimrane, Bilal El-Mansoury, Said Sabir, Soraia El Baz, Nadia Zouhairi, Mohamed Echchakery, Ahmed Draoui, **Chatoui Hicham**, Naima Fdil, Souad Sellami, Abdesslam Ferssiwi, Abdelali Bitar and Hanane Rais) (2022). SARS-Cov-2 and Associated Heart Failure: An Overview of the Possible Mechanisms. *Handbook of Research on Pathophysiology and Strategies for the Management of COVID-19*, 159-175.
7. Lharoual, M., Ouatat, A., El Moussaoui, T., & **Chatoui, H.** (2022). Food Security, Legislation, and Regulations: Reading of Law Relating to Food Safety in Morocco. In *Nutrition and Human Health* (pp. 101-110). Springer, Cham.
8. Dagher, L., Nassah, H., Hssaida, T., Fraikech, M., Chatoui, H., & Merzouki, H. (2022). Toxic Plankton Public Health Risks. In *Nutrition and Human Health* (pp. 185-192). Springer, Cham.
9. El Hiba, O., **Chatoui, H.**, Zouhairi, N., Bahi, L., Ammouta, L., Balzano, T., ... & Gamrani, H. (2022). COVID-19 Beyond the Lungs: How SARS-Cov2 Invades the Human Nervous System. In *Handbook of Research on Pathophysiology and Strategies for the Management of COVID-19* (pp. 109-126). IGI Global.
10. Draoui, A., **Chatoui, H.**, El Baz, S., Rais, H., El-Mansoury, B., Hidan, M. A. E., ... & Gamrani, H. (2022). COVID-19: Lungs Facing the Storm. In *Handbook of Research on Pathophysiology and Strategies for the Management of COVID-19* (pp. 97-108). IGI Global.
11. Benammi, H., El Hiba, O., Aimrane, A., Zouhairi, N., **Chatoui, H.**, Lahouaoui, H., ... &

- Gamrani, H. (2022). Epilepsy and Stroke Emerging From Climate Change-Related Neurotoxicity: Involvement of Food and Water Contaminations. In *Research Anthology on Environmental and Societal Impacts of Climate Change* (pp. 1805-1830). IGI Global.
12. Tilaoui, M., Ziad, A., **Chatoui, H.**, & Rakkaa, T. (2022). Childhood Leukemia and Environmental Risk Factors. In *Research Anthology on Pediatric and Adolescent Medicine* (pp. 405-426). IGI Global.
 13. El Hiba, O., Zouhairi, N., **Chatoui, H.**, Balzano, T., Benammi, H., Isbaine, F., ... & Gamrani, H. (2021). Neuropathogenesis of Multiple Sclerosis and Huntington's Disease: An Overview of Environment Patterns. *Research Anthology on Diagnosing and Treating Neurocognitive Disorders*, 59-78.
 14. Omar El Hiba, Mehdi Ait Laaradia, Fatima-Zahra Azzaoui, Malika Ait Sidi Brahim, Abdelali Bitar, **Hicham Chatoui**, Hajar Kiai, Hanane Rais, Souad Sellami, Ouassil El Kherchi (2019). Prostate Cancer and Environmental Exposure: A Focus on Heavy Metals and Pesticides. Chapter 8. In *Handbook of Research on Global Environmental Changes and Human Health*. IGI GLOBAL. (130-151).
 15. Mounir Tilaoui, Abdelamjid Ziad, **Hicham Chatoui**, Tarik Rakkaa (2019). Childhood Leukemia and Environmental Risk Factors. Chapter 10. In *Handbook of Research on Global Environmental Changes and Human Health*. IGI GLOBAL. (193-214).
 16. Nadia Zouhairi, Omar El Hiba, Hasna Lahouaoui, Hind Benammi, **Hicham Chatoui**, Abdeljalil ElGot, Abdelmohcine Aimrane, Abdelali Bitar, Kholoud Kahime, Ahmed Draoui, Ouassil El Kherchi, Wafa Ait Hmyed (2019). Environmental Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases Neuropathologies: A Focus on Heavy Metals and Pesticides. Chapter 12. In *Handbook of Research on Global Environmental Changes and Human Health*. IGI GLOBAL. (236-265)
 17. Omar El Hiba, Nadia Zouhairi, **Hicham Chatoui**, Tiziano Balzano, Hind Benammi, Faical Isbaine, Abdelali Bitar, Hamid Rguibi Idrissi, Ismail El Moudden, Fatima Zahra Marhoume, Halima Gamrani (2019). Neuropathogenesis of Multiple Sclerosis and Huntington's Disease: An Overview of Environment Patterns. Chapter 13. In *Handbook of Research on Global Environmental Changes and Human Health*. IGI GLOBAL. (266-285)
 18. Hind Benammi, Omar El Hiba, Abdelmohcine Aimrane, Nadia Zouhairi, **Hicham Chatoui**, Hasna Lahouaoui, Kholoud Kahime, Morad Belkouri, Rokia Ghchime, Ahmed Draoui, Halima Gamrani (2019). Epilepsy and Stroke Emerging From Climate Change-Related Neurotoxicity: Involvement of Food and Water Contaminations. Chapter 16. In *Handbook of Research on Global Environmental Changes and Human Health*. IGI GLOBAL. (322-347)
 19. Moulay Abdelmonaim El Hidan, Kholoud Kahime, Aimrane Abdelmohcine, Abdellatif Abbaoui, Mohamed Echchakery, Ahmed Draoui, **Hicham Chatoui**, Mohamed Ait El Mokhtar, Zakaria Tazart, Aaziz Kebbou, Hamid Rguibi Idrissi (2019). Biology, Epidemiology, and Public Health Significance of Malaria Disease Linked to Climate Changes. Chapter 20. In *Handbook of Research on Global Environmental Changes and Human Health*. IGI GLOBAL. (389-406).

Résumé

Le stress osmotique est un stimulant puissant qui peut déclencher plusieurs déficiences périphériques et centrales chez les êtres vivants. Les mammifères non désertiques ne peuvent résister que quelques jours à une carence hydrique prolongée contrairement aux espèces désertiques et semi désertiques. Ces espèces présentent une très bonne adaptation leur permettant d'équilibrer leur balance hydrique par la mise en jeu d'un nombre important de facteurs écologiques et de mécanismes physiologiques qui pourraient impliquer les systèmes de neurotransmission et/ou l'astroglie environnante. Plusieurs projets de recherche ont été, donc, lancés en vue de pouvoir décortiquer les mécanismes pathologiques pouvant être causés suite à l'exposition aux conditions arides, ainsi que les phénomènes physiologiques d'adaptation à la déshydratation.

En effet, nous avons choisis d'étudier le modèle de rat déshydraté par privation hydrique prolongée, allant jusqu'à la limite de tolérance du rat ; étant une espèce non résistante au stress hydrique. Chez cet animal, et pendant la privation hydrique, nous avons examiné les altérations biométriques et morphométriques corporels et de ses différents organes vitaux, ainsi que les troubles de neurocomportementaux possibles, à savoir : l'anxiété, l'activité locomotrice et la perception de la douleur. Parallèlement, nous avons évalué l'activité de l'astroglie, la neurotransmission à dopamine, à sérotonine et à vasopressine, ainsi que l'activité sécrétoire d'un organe circumventriculaire; l'organe sous commissural, en passant par le suivi de l'activité de l'axe hypothalamo-rénal.

En effet, nos résultats ont montré des variations pondérales tendant vers une déficience encore observée à partir de 7 jours et qui s'accroît en 14 jours. Ces variations pondérales ont été accompagnées étroitement à des changements spécifiques des poids des différents organes vitaux comme les reins, le foie, la rate, les testicules qui ont connu une hypertrophie après déshydratation des animaux, avec une atrophie du cerveau à partir de 7 jours et qui augmente encore plus à 14 jours de privation hydrique. Au niveau central, l'étude immunohistochimique a révélé, par le biais du marqueur d'astrocytes matures (GFAP), une rétraction astrocytaire évidente et notoire au niveau de l'hippocampe et l'OVLT qui commence à 7 jours de privation hydrique et persiste jusqu'à 14 jours, alors que d'autres structures gliales comme les épendymocytes spécialisés de l'OSC montre une élévation de l'activité sécrétoire de la Fibre de Reissner à 7 jours et une diminution à 14 jours de déshydratation. Ces variations impliqueraient probablement des changements des systèmes neuronaux, principalement la sérotonine dont nous avons démontré une diminution de l'innervation sérotoninergique à 7 jours de déshydratation aussi bien de l'OSC que le NRD. De plus, la dopamine s'est montrée comme élément du puzzle dont nous avons noté une hyper expression de l'enzyme de synthèse (TH) au niveau mésencéphalique : la SNc, l'ATV et le NRD.

Ces variations de neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique, ainsi que le changement d'osmolarité en réponse à la privation hydrique prolongée contribueraient probablement à la réponse du système neuropeptidergique, en particulier le système vasopressinergique (AVP) dont nous avons noté une réduction du niveau d'AVP hypothalamique, particulièrement au niveau du noyau supraoptique et du noyau paraventriculaire (SON et PVN) à une semaine de privation hydrique, puis élévation après deux semaines.

A travers cette étude, nous avons montré l'implication du système glial et neuronal ainsi que les organes circumventriculaires dans la réponse aux conditions du stress osmotique, qui peut altérer certaines fonctions comportementales chez le rat Wistar.

Mots clés: stress hydrique, activité locomotrice, anxiété, nociception, immunohistochimie, sérotonine, dopamine, vasopressine, astroglie, organes circumventriculaires, aquaporine.

Abstract

Osmotic stress is a powerful stimulant that can trigger several peripheral and central deficiencies in living beings. Non-desert mammals can only withstand a prolonged water deficiency for a few days, unlike desert and semi-desert species. These species have a very good adaptation allowing them to balance their water balance by bringing into play a large number of ecological factors and physiological mechanisms that could involve the neurotransmission systems and/or the surrounding astroglia. Several research projects have therefore been launched in order to be able to dissect the pathological mechanisms that can be caused following exposure to arid conditions, as well as the physiological phenomena of adaptation to dehydration. Indeed, we chose to study the rat model dehydrated by prolonged water deprivation, going up to the rat's tolerance limit; being a species not resistant to water stress. In this animal, and during water deprivation, we examined the biometric and morphometric alterations of the body and its various vital organs, as well as possible neurobehavioral disorders, namely: anxiety, locomotor activity and perception of pain. In parallel, we evaluated the activity of the astroglia, the neurotransmission to dopamine, serotonin and vasopressin, as well as the secretory activity of a circumventricular organ; the subcommissural organ, by monitoring the activity of the hypothalamo-renal axis. Indeed, our results showed weight variations tending towards a deficiency still observed from 7 days and which is accentuated in 14 days. These weight variations were closely accompanied by specific changes in the weights of the various vital organs such as the kidneys, the liver, the spleen, the testicles which experienced hypertrophy after dehydration of the animals, with atrophy of the brain from 7 days and which increases even more at 14 days of water deprivation. At the central level, the immunohistochemical study revealed, through the marker of mature astrocytes (GFAP), an obvious and notorious astrocytic retraction at the level of the hippocampus and the OVLT which begins at 7 days of water deprivation and persists up to 14 days, while other glial structures such as specialized ependymocytes of the OSC show an elevation in Reissner's fiber secretory activity at 7 days and a decrease at 14 days of dehydration. These variations would probably involve changes in the neuronal systems, mainly serotonin, for which we demonstrated a decrease in serotonergic innervation at 7 days of dehydration in both the OSC and the DRL. In addition, dopamine was shown as part of the puzzle of which we noted hyperexpression of the synthesis enzyme (TH) at the mesencephalic level: SNc, ATV and NRD. These variations in dopaminergic and serotonergic neurotransmission, as well as the change in osmolarity in response to prolonged water deprivation, would probably contribute to the response of the neuropeptidergic system, in particular the vasopressinergic system (AVP) of which we noted a reduction in the level of AVP hypothalamic, particularly at the level of the supraoptic nucleus and the paraventricular nucleus (SON and PVN) at one week of water deprivation, then elevation after two weeks. Through this study, we showed the involvement of the glial and neuronal system as well as the circumventricular organs in the response to osmotic stress conditions, which can alter certain behavioral functions in Wistar rats.

Key words: water stress, locomotor activity, anxiety, nociception, immunohistochemistry, serotonin, dopamine, vasopressin, astroglia, circumventricular organs, aquaporin.

ملخص

الإجهاد المائي هو منبه قوي يمكن أن يؤدي إلى العديد من أوجه القصور المحيطة والمركزية في الكائنات الحية. في الواقع، يمكن أن تكون ظروف الإجهاد المائي عاملاً مقيداً لنمو وبقاء جميع الأنواع الحية. لذلك لا يمكن للتديبات غير الصحراوية إلا أن تتحمل نقصاً طويلاً في المياه لبضعة أيام، على عكس الأنواع الصحراوية وشبه الصحراوية، التي تظهر تكيفاً جيداً للغاية والتي تمكنت من موازنة توازنها المائي، من خلال تفعيل عدد معين من العوامل البيئية والآليات الفسيولوجية التي تهدف إلى التكيف مع النقص الحاد في الماء الذي يؤثر على جميع أعضاء الجسم. لا تزال الأسس العصبية الحيوية لمثل هذه المضاعفات غامضة، ومع ذلك، يمكن أن تنطوي على اختلافات محتملة تؤثر على أنظمة النقل العصبي و / أو الخلايا النجمية المحيطة. تم إطلاق العديد من المشاريع البحثية من أجل التمكن من تشريح الآليات المرضية التي يمكن أن تحدث بعد التعرض لذلك، اخترنا دراسة نموذج الفئران المجففة بسبب الظروف القاحلة، وكذلك الظواهر الفسيولوجية للتكيف مع الجفاف الحرمان من الماء لفترات طويلة، حتى تصل إلى حد تحمل الجرد؛ كونه نوعاً لا يقاوم الإجهاد المائي. في هذا الحيوان، أثناء الحرمان من الماء، قمنا بفحص التغيرات البيومترية والمورفومترية للجسم وأعضائه الحيوية المختلفة، وكذلك الاضطرابات السلوكية المحتملة، وهي القلق والنشاط الحركي والإحساس بالألم. في الوقت نفسه، قمنا بتقييم نشاط الخلايا النجمية، والانتقال بالإضافة إلى النشاط الإفرازي للعضو المحيط بالبطين؛ العضو الفرعي (5HT) والسيروتونين (DA) العصبي إلى الدوبامين في الواقع، أظهرت نتائجنا اختلافات في الوزن تميل نحو .، من خلال مراقبة نشاط محور ما تحت المهاد الكلوي (OSC) النقص الذي لا يزال يُلاحظ منذ 7 أيام والذي يتفاقم في غضون 14 يوماً. في الواقع، أظهرت نتائجنا اختلافات في الوزن تميل نحو النقص الذي لا يزال يُلاحظ منذ 7 أيام والذي يتفاقم في غضون 14 يوماً. ارتبطت هذه الاختلافات في الوزن ارتباطاً وثيقاً بتغيرات معينة في أوزان الأعضاء المختلفة، وهي: الكلى والكبد والطحال والخصيتين والدماغ. على المستوى المركزي، تعتبر المكونات العصبية والدبقية من أصحاب المصلحة في آلية التنظيم والتكيف مع الإجهاد المائي لفترات طويلة. ، عن تراجع واضح وسيئ (GFAP) وهكذا، كشفت دراستنا الكيميائية المناعية، من خلال علامة الخلايا النجمية الناضجة والذي يبدأ في 7 أيام من الحرمان من الماء ويستمر حتى 14 يوماً OVLT السمعة للخلايا النجمية على مستوى الخُصين و RF ارتفاعاً في نشاط إفراز OSC ، في حين أن الخلايا الدبقية الأخرى تُظهر الهياكل مثل الخلايا العصبية المتخصصة في في أسبوع واحد وانخفاض في أسبوعين. من المحتمل أن تتضمن هذه الاختلافات تغييرات في الأنظمة العصبية، وخاصة و OSC السيروتونين، والتي أظهرنا انخفاضاً في تعصيب هرمون السيروتونين في أسبوع واحد من الجفاف في كل من على (TH) بالإضافة إلى ذلك، تم عرض الدوبامين كجزء من اللغز الذي لاحظنا فيه فرط التعبير عن إنزيم التوليف DRL. من المحتمل أن تساهم هذه الاختلافات في النقل العصبي للدوبامين NRD و ATV و Snc: مستوى الدماغ المتوسط وهرمون السيروتونين، بالإضافة إلى التغيير في الأسمولية استجابة للحرمان الطويل من الماء، في استجابة نظام البيبتيدات تحت المهاد، خاصة AVP الذي لاحظنا انخفاضاً في المستوى. من vasopressinergic (AVP) العصبية، ولا سيما نظام في أسبوع واحد من الحرمان من الماء، ثم (SON و PVN) على مستوى النواة فوق البصرية والنواة المجاورة للبطين من خلال هذه الدراسة، أظهرنا تورط الجهاز الدبقي والعصبي وكذلك الأعضاء المحيطة بالبطين في الارتفاع بعد أسبوعين الاستجابة لظروف

الكلمات المفتاحية: الإجهاد المائي، الإجهاد التناضحي، والتي يمكن أن تغير وظائف سلوكية معينة في فئران ويستار الجفاف، الحرمان من الماء لفترات طويلة، السيروتونين، الدوبامين، الفازوبريسين، أستروجليا، الأعضاء المحيطة بالبطين، ألياف ريسنر، النشاط الحركي، القلق، إدراك الألم، الكيمياء الهيستولوجية المناعية، السلوك، أكوابورين

Dédicace

*« Se réunir est un début ; rester ensemble est un progrès ; travailler ensemble est la réussite. »
« Échouer c'est avoir la possibilité de recommencer de manière plus intelligente. »*

Henry Ford.

En reconnaissance envers tous ceux qui m'ont encouragé et aidé à effectuer ce travail de recherche, je dédie ce manuscrit :

"A l'âme du Prof. Mr Mohamed Najimi, je vous ai connu à la fois comme un professeur, collègue respectueux et comme un ami très cher à moi. Vous avez servi vos coéquipiers, vos étudiants, le Département de Biologie, la Faculté et l'Université de multiples façons à réussir car vous n'avez épargné aucun effort pour contribuer au domaine de la recherche scientifique au Maroc et dans le monde. Pour les divers souvenirs, bons et mauvais moments que nous avons partagés, je vous dis "Merci Infiniment". Repose en paix"

À mes très chers parents Mustapha CHATOUI et Fatima CHETOUI, pour leur soutien moral, et pour tous les sentiments d'affection et d'amour qui représentent pour moi le pilier de tous mes efforts.

À mes chers fils Mohamed Taha et Saad et à ma très chère femme Hayat BOUIGHAJD qui n'ont cessé de me combler par leur amour et leur tendresse.

À mon cher frère Redouane CHATOUI, ma chère sœur Kaoutar CHATOUI et leurs petites familles qui m'ont soutenu moralement et sentimentalement.

À mes très chers tantes & oncles, ainsi que mes cousines et cousins et mes grands-parents, tous les membres de ma famille et tous mes chers amis et chers collègues de travail.

Remerciements

Ce travail n'aurait jamais dû voir le jour sans le soutien de plusieurs personnes.

Je tiens à remercier vivement et sincèrement mes deux directeurs de thèse : le Pr. Halima Gamrani et le Pr. Mohamed Merzouki pour avoir cru à moi en m'acceptant au sein de leurs laboratoires. Ce fut un énorme plaisir de travailler avec vous Madame et Monsieur. Je ne pourrais jamais oublier également le rôle que vous avez joué dans ma vie professionnelle, vous m'avez aidé au début de thèse en m'apprenant les principes d'une recherche rigoureuse.

Mes vifs remerciements vont également aux rapporteurs de cette thèse et à Madame la Présidente du Jury, Pr Fatiha Chigr, pour le temps et le privilège qu'ils m'ont accordé en examinant ce travail, merci chers professeurs. Également, je remercie infiniment tous les membres de jury de cette thèse, ce fût un énorme honneur d'avoir un tel prestigieux jury.

La contribution des collègues à ne pas négliger, et qui a contribué sans doute à l'avancement de ce travail de thèse, je ne peux me permettre d'oublier tout ce que le Pr. Omar El Hiba a pu faire pour moi, tout son soutien qu'il a apporté à moi et aux autres collègues sans bénéfice, c'est sa gentillesse et sa serviabilité et sa bonne foi qui l'animent, merci infiniment cher ami fidel Omar, avec qui j'ai passé les plus beaux moments de cette thèse.

Mes remerciements vont également à mes chers collègues de l'Equipe des Neurosciences, Pharmacologie et environnement, au Laboratoire des Neursciences Expérimentales, Clinique et de l'Environnement, à la Faculté des Sciences Semlalia, à savoir : le Pr. Abdeljalil ELGOT Mme, le Pr. Abdellatif ABBAOUI le Dr. Hind BENAMMI, pour leur aide permanente et leur bonne humeur qui animaient ce laboratoire depuis leur arrivé, et le Dr. Wafae SANSAR qui m'a beaucoup aidé dans mes débuts au laboratoire avec qui j'ai travaillé des années de plaisir et de passion ce fut un grand honneur pour moi de vous connaitre, et le Dr. Wafae Laabbar, le Dr Hasna Errazi et le Pr. My Mustapha Bouyattas également pour les bons moments que nous avons passé au laboratoire.

Mes vifs remerciements vont également à mes chers amis et professeurs : le Pr. Abderrahman Chait, le Pr. Abdessamad Tounsi, le Pr Nadia Zouhairi, le Pr. Hasna Lahouaoui, le Pr. Malika Benfakir, le Pr. Loubna Khalki, le Pr. Hanane Khalki, le Pr. Faiçal Isbain, le Pr. Zakaria Ouhaz, le Pr. Aimrane Mohcine et le Pr. Ahmed Draoui qui m'ont beaucoup soutenu en fin de thèse.

Egalement je tiens à remercier le Pr. EL HIDAN My Abdelmounaim, le Dr. Mountassir Maryame et le Dr. Chaib Samira pour leur soutien permanent.

Merci à vous et à tous ceux que je n'ai pas cités et qui ont dû me soutenir de loin ou de prêt.

SOMMAIRE

Liste des illustrations	i
Liste des tableaux :	ii
Liste des abréviations	iii
I. Introduction générale	1
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	4
I. Importance de l'eau et de l'équilibre hydrominéral pour les êtres vivants	5
II. Stress hydrique et déséquilibre hydrominéral	7
II.1. Types de déshydratation	7
II.2. Population à risque	9
II.3. Effets Physiologiques de la déshydratation	13
II.3.1. Effets sur la masse pondérale	14
II.3.2. Effets hématologiques et hormonaux	14
II.3.3. Effets sur le fonctionnement du système nerveux central	15
II.3.3.1. Effets neurocomportementaux	15
a) Effets sur la performance locomotrice	15
b) Effets sur l'état d'humeur : anxiété	16
c) Effets sur la perception de la douleur	17
d) Effets cognitifs	18
II.3.3.2. Effets sur les systèmes de neurotransmission	18
a) Stress hydrique et système à dopamine (DA)	20
i. Biosynthèse et régulation de la DA	20
ii. Neuroanatomie et fonctions du système à DA	21
iii. Réponses du système à DA au stress hydrique	22
b) Stress hydrique et système à sérotonine (5HT)	22
i. Biosynthèse et régulation de la 5HT	22
• Biosynthèse de la sérotonine	23
• Neuroanatomie et fonctions du système à 5HT	24
ii. Réponses du système à 5HT au stress hydrique	25
II.3.3.3. Effets sur le système neuropeptidergique	26
a) Stress hydrique et système à AVP	26
i. Biosynthèse et régulation de l'AVP	26
ii. Neuroanatomie et fonctions du système à l'AVP	27
b) Stress hydrique et l'ocytocine (OT)	35
c) Autres systèmes impliqués dans la réponse au stress hydrique	36
i. Neurotransmetteurs classiques locaux interagissant avec les NMCs	36
ii. Neuropeptides colocalisés avec l'AVP et l'OT dans les NMCs	36
iii. Autres substances impliquées dans le processus de la déshydratation	39
II.3.3.4. Effets sur le système glial	40
a) Classification et fonctions des cellules gliales	40
i. Définition et rôles	40
ii. Types de cellules gliales	41
• Les ependymocytes	41
➤ Les épendymocytes classiques	41
➤ Les épendymocytes spécialisées	41
• Les tanicytes	41

• Les astrocytes	41
• La microglie	42
• Les oligodendrocytes	42
• Les marqueurs gliaux	42
iii. Rôle de l'astroglie dans la régulation de la balance hydrique centrale et le maintien de l'intégrité neuronale	43
iv. Rôle des organes circumventriculaires dans le contrôle du bilan hydrominéral : l'Organe sous Commissural (OSC) et la Fibre de Reissner (RF)	45
v. Réaction du système glial en réponse au stress hydrique et plasticité gliale	47
MATERIELS ET METHODES	48
I. Les animaux utilisés	49
II. Induction du stress hydrique chez les rats	49
III. Etude pondérale et morphométrique	50
III.1. Etude pondérale	50
III.2. Etude morphométrique de quelques organes vitaux	50
IV. Etude neurocomportementale	50
IV.1. Etude de l'activité locomotrice: Test du champ ouvert "open field"	50
IV.2. Etude de l'état d'anxiété: test chambre noire/obscur « Dark-Light Box »	51
IV.3. Etude analgésique: test de la plaque chauffante « hot plate »	52
V. Etude immunohistochimique	53
V.1. Principe de la technique	53
V.2. Le protocole expérimental adopté	54
V.3. Quantification du marquage immunohistochimique	57
VI. Etude statistique	58
Résultats	59
I. Etude biométrique et morphométrique	60
I.1. Etude de l'évolution des réponses du poids corporel au stress hydrique	60
I.2. Etude de la variation des poids spécifiques de certains organes vitaux suite à la privation hydrique prolongée	60
I.3. Etude de l'état d'anxiété des animaux soumis à une privation hydrique prolongée	62
I.4. Etude de l'activité locomotrice des animaux soumis à une privation hydrique prolongée	63
I.5. Etude de la réponse à la douleur périphérique des animaux soumis à une privation hydrique prolongée.	63
II. Etude immunohistochimique	64
II.1. Etude immunohistochimique de l'expression de l'AQ2 au niveau de la zone médullaire du rein	64
II.2. Etude immunohistochimique de l'expression de l'hormone antidiurétique (arginine-vasopressine) au niveau hypothalamique : noyau paraventriculaire (NPV) et supraoptique (NSO)	66
II.2.1. Etude du noyau paraventriculaire (NPV)	66
II.2.2. Etude du noyau supraoptique (NSO)	68
II.3. Etude immunohistochimique des réponses du système dopaminergique au stress hydrique prolongé chez le rat	69
II.3.1. Etude du locus dopaminergique de la substance noire pars compacta (SNc) et l'aire tegmentale ventrale (ATV)	70
II.3.2. Etude du locus dopaminergique du noyau de Raphe Dorsal (DRN) et médian (MRN)	71

II.4.	Etude immunohistochimique des réponses du système sérotonergique au stress hydrique prolongé chez le rat-----	73
II.4.1.	innervation à 5HT du noyau de Raphe Dorsal (DRN) -----	73
II.4.2.	Innervation à 5HT de l'organe sous commissural (OSC) -----	74
II.5.	Etude immunohistochimique des réponses du système glial au stress hydrique prolongé chez le rat	76
II.5.1.	Etude de la réponse de l'activité sécrétoire des ependymocytes de l'OSC-----	76
II.5.2.	Etude de la réponse de l'astroglie -----	77
II.5.2.1.	L'hippocampe-----	77
II.5.2.2.	Etude de l'organe vasculaire de la lame terminale (OVTL) et éminence médiane (ME) ---	78
Discussion-----		80
I.	Effet du stress hydrique sur les paramètres biométriques-----	81
II.	Implication de l'axe hypothalamo-rénal dans la réponse au stress hydrique chronique. ----	83
III.	Effet du stress hydrique prolongé sur l'activité sécrétoire de l'organe sous-commissural	88
IV.	Effet du stress hydrique sur l'astroglie -----	89
V.	Effet du stress hydrique sur le comportement animal -----	90
V.1.	Effet sur l'activité locomotrice -----	91
V.2.	Effet du stress hydrique de l'état d'anxiété -----	92
V.3.	Effet du stress hydrique sur la sensation de la douleur -----	93
Conclusion Générale et Perspectives -----		94
Références Bibliographiques-----		98

Liste des illustrations

Figure 1: Les voies anaboliques et cataboliques de la dopamine-----	20
Figure 2: Schéma illustrant les principaux corps cellulaires dopaminergiques et leurs projections dans le cerveau de rat-----	22
Figure 3: Les voies anaboliques et cataboliques de la sérotonine-----	24
Figure 4: Efférences des noyaux sérotoninergiques du Raphé-----	25
Figure 5: Structures chimiques de l'AVP et de l'OT-----	26
Figure 6: Schéma résumant les étapes de biosynthèse, transport et libération de l'AVP-----	27
Figure 7: Schéma illustrant la position des NSO et NPV chez le rat-----	28
Figure 8: Schéma montrant l'emplacement des neurones à AVP et à OT au niveau des NSO chez le rat (en blanc les neurones à AVP et en noir ceux à OT)-----	28
Figure 9: Schéma montrant l'emplacement des neurones à AVP et à OT au niveau des NPV (en blanc les neurones à AVP et en noir ceux à OT)-----	29
Figure 10: Schéma illustrant l'effet de la liaison de l'AVP sur son récepteur V2 au niveau des cellules principales des tubes collecteurs et l'anse de Henlé, sur l'expression de l'aquaporine 2 rénale-----	30
Figure 11: : Schéma montrant la structure d'un monomère d'aquaporine-----	31
Figure 12: Schéma montrant l'emplacement des organes circumventriculaires chez le rat-----	46
Figure 13: Le dispositif du champ ouvert "open field"-----	51
Figure 14: Le dispositif de la chambre claire-obscur (Dark-light box).-----	52
Figure 15: Dispositif de la plaque chauffante utilisé-----	53
Figure 16: Principe de la technique d'immunohistochimie adoptée-----	54
Figure 17: Le microtome utilisé pour les coupes des tissus-----	55
Figure 18: Le système de prise de photo utilisé: caméra connectée à un ordinateur et au microscope.-----	57
Figure 19: Evolution du poids corporel des rats des différents groupes au cours de 14 jours-----	60
Figure 20: Poids moyens de quelques organes vitaux (foie, rein, rate, cerveau, testicules) des rats des différents groupes étudiés au cours de 14 jours-----	61
Figure 21: Histogramme montrant le temps passé dans la chambre obscure du test DLB des rats des différents groupes étudiés-----	62
Figure 22: représentation graphique montrant l'activité locomotrice (nombre de cases parcourues pendant 5 min d'observation) des rats des différents groupes étudiés-----	63

Figure 23: Histogramme montrant le temps de latence des rats des différents groupes à étudier-----	64
Figure 24: Etude de l'expression de l'AQ2 au niveau médullaire du rein. A, B et C : coupes sagittales du rein (20 µm d'épaisseur) marquées à l'antiAQ2-----	65
Figure 25: Etude de l'expression de l'AVP au niveau du noyau paraventriculaire (NPV). A, B et C : coupes frontales à travers l'hypothalamus (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-AVP-----	67
Figure 26: Etude de l'expression de l'AVP au niveau du noyau supraoptique (NSO). A, B et C : coupes frontales à travers l'hypothalamus (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-AVP-----	69
Figure 27: Etude de l'expression de la Tyrosine Hydroxylase (TH) au niveau mésencéphalique. A, B et C : coupes frontales (20 µm d'épaisseur) à travers le mésencéphale marquées à l'antiTH-----	71
Figure 28: Etude de l'expression de la Tyrosine Hydroxylase (TH) au niveau du tronc cérébral. A, B et C : coupes frontales (20 µm d'épaisseur) à travers le noyau de Raphé dorsal (DRN) et médian (MRN) marquées à l'antiTH-----	72
Figure 29: Etude de l'expression de la 5HT au niveau du noyau de Raphe Dorsal (DRN). A, B et C : coupes frontales à travers le mésencéphale (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-5HT-----	74
Figure 30: Etude de l'expression de la 5HT au niveau de l'organe sous commissural (OSC). A, B et C : coupes frontales à travers le l'OSC (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-5HT-----	75
Figure 31: Etude de l'expression de la FR au niveau de l'organe sous commissural (OSC). A, B et C : coupes frontales à travers le l'OSC (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-FR-----	77
Figure 32: Etude de l'expression de la GFAP au niveau de d'hippocampe. A, B et C : coupes frontales à travers l'hippocampe (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-GFAP-----	78
Figure 33: Etude de l'expression de la GFAP au niveau de l'OVLT. A, B et C : coupes frontales à travers l'hippocampe (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-GFAP-----	79

Liste des tableaux :

Tableau 1: Répartition moyenne de la masse hydrique totale corporelle entre les différents compartiments cellulaires-----	6
Tableau 2: Causes possibles des trois types de déshydratation-----	9
Tableau 3: Situations de risque de déshydratation chez l'enfant-----	10
Tableau 4: Les différentes structures étudiées par immunohistochimie-----	55
Tableau 5: Résumé des différents anticorps utilisés, leurs dilutions et les antigènes ciblés-----	56

Liste des abréviations

5-HIAA : acide 5-hydroxyindole acétique

5HT: sérotonine

Aq: Aqueduc de Sylvius

ARC: noyau arqué

DA: dopamine

DM: le noyau dorso-Médian,

FR: fibre de Reissner

GABA: L'acide γ -aminobutyrique

GFAP: glial fibrillary acidic protein (protéine gliofibrillaire acide)

IHC : immunohistochimie

LCR: liquide céphalorachidien

L-DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine

MAO: Monoamine oxydase.

NA: noradrénaline

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

OSC: organe sous commissural

SNC: substantia nigra pars compacta (substance noire pars compacta)

ATV : aire tegmentale ventrale

NRD : noyau de raphé dorsal

NSO : noyau supraoptique

NPV : noyau paraventriculaire

I. Introduction générale

L'eau étant l'élément essentiel du corps humain dont elle assure de nombreuses fonctions physiologiques, grâce à ses propriétés chimiques presque uniques. L'eau agit comme un constituant des cellules et du liquide extracellulaire, solvant, réactif, milieu de réactions biochimiques, transporteur de nutriments et de produits de dégradation, thermorégulateur, lubrifiant et amortisseur. C'est un nutriment indispensable, constituant de toutes les cellules, avec des proportions atteignant jusqu'à 60% du poids corporel chez l'adulte et 75% chez le nouveau-né (Cheuvront et al., 2003 ; Dietary Reference Intakes, 2006 ; Ciobanu, 2010 ; Courbebaisse, 2015 ; Collin, 2019). La teneur en eau totale du corps humain dépend de plusieurs facteurs, entre autres : la corpulence, le sexe et l'âge. Sa teneur varie d'un tissu à l'autre, entre 1% dans l'ivoire des dents, à 90% dans le plasma sanguin, outre le sang, d'autres organes sont bien hydratés, comme le cerveau et le cœur (Cheuvront et al., 2003 ; Dietary Reference Intakes, 2006 ; Ciobanu, 2010).

Par conséquent, une hydratation adéquate est nécessaire pour le bon fonctionnement des différents systèmes vitaux de l'organisme. Il est important de pouvoir évaluer le degré d'hydratation des sujets exposés à des conditions ambiantes qui favorisent la déshydratation (Armstrong, 2005 ; Jiménez, 2013 ; Miserez et al., 2016). Les personnes âgées sont spécifiquement les plus exposées au risque de déshydratation pendant l'été car elles sont sensibles à la soif et les mécanismes de filtration rénale sont moins efficaces que chez les personnes les plus jeunes. Les nouveaux-nés et nourissons sont aussi sensibles au déficit hydrique car ils ne peuvent pas réclamer leur sensation de soif. Selon des études réalisées en Angleterre, en Allemagne et en France, les enfants ne boivent pas assez d'eau (Gregory and Lowe, 2000 ; Sichert-Hellert et al., 2001 ; Duhamel and Brouard, 2010). Il existe plusieurs méthodes pour évaluer l'état d'hydratation d'un individu : mesure du poids corporel, méthode des traceurs, impédance bioélectrique, osmolarité du plasma ou du sérum, mesures urinaires (Bresson and Goudable, 2013).

Les conséquences du déficit hydrique ont été souvent étudiées sur le métabolisme de l'eau et la répartition des liquides corporels, chez plusieurs espèces domestiques et sauvages (Schmidt-Nielsen, 1964 ; More et Sahni, 1979 ; Boudah and Khouni, 2017).

La majorité des animaux domestiques ne peuvent supporter les pertes hydriques pouvant dépasser 12 à 15 % du poids corporel (Yagil, 1985 ; Grech-Angelini, 2007 ; Savanovitch and

Sauvant-Rochat, 2012 ; Jiménez, 2013) et les ruminants sauvages des zones arides n'atteignent pas les performances du dromadaire (Wilson et al., 1989 ; Bengoumi and Faye, 2002 ; Faye, 2011 ; Bouaouda, 2015). En plus, la privation hydrique cause une déshydratation trois fois plus importante chez le bovin que chez le dromadaire, qui peut provoquer des pertes de 6 % du poids par jour chez le bovin contre 2 % du poids par jour chez le dromadaire (Siebert and Macfarlane, 1975 ; Bengoumi and Faye, 2002 ; Faye, 2011). Ces pertes sont réparties de manière inégale entre les différents secteurs hydriques corporels (Macfarlane *et al.*, 1962 ; Bengoumi and Faye, 2002 ; Faye, 2011).

La plupart des espèces désertiques ont développé un comportement spécifique réaction aux conditions du climat aride et de la sécheresse. Le processus d'adaptation à la déshydratation est très complexe et il implique un ensemble de mécanismes physiologiques, ce qui rend ces espèces des modèles biologiques remarquables en vue d'étude de leur adaptabilité et de leur résistance aux conditions d'aridité. Deux espèces connues pour leur haute capacité à résister à la déshydratation sont le dromadaire (*Camelus dromedarius*) (Yagil *et al.*, 1994 ; Goumi *et al.*, 1996 ; Kataria *et al.*, 2002 ; Ouajd and Kamel, 2009 ; Parker *et al.*, 2003 ; Alim *et al.*, 2019) et la mérione (*Meriones shawi*) (Laalaoui *et al.*, 2001 ; Elgot *et al.*, 2009, Laalaoui *et al.*, 2011 ; Elgot *et al.*, 2012 ; Elgot *et al.*, 2018 ; Alim *et al.*, 2019).

L'adaptation à la privation hydrique fait appel à un ensemble de mécanismes neuronaux et hormonaux. Parmi ces mécanismes, les plus connus sont : l'hormone antidiurétique (ADH), l'aldostérone, le peptide natriurétique atrial (ANP) (encore appelé facteur natriurétique auriculaire (ANF)), le système nerveux (SN) sympathique autonome et système rénine-angiotensine. En effet, l'ADH, aussi connu sous le nom arginine-vasopressine (AVP), est sécrétée par les neurones du SNC et agit au niveau rénal pour augmenter ensuite la perméabilité des tubules distaux du néphron et des tubes collecteurs, au niveau du rein, et favorise la réabsorption de l'eau grâce à des protéines transmembranaires appelées aquaporines, particulièrement l'AQ-2 (Wilson *et al.*, 2013 ; Elgot et al., 2018).

La régulation de la balance hydrique est essentielle pour le bon fonctionnement des mécanismes vitaux de l'organisme. En effet, il a été démontré qu'une déshydratation modérée altère amplement les performances cognitives : l'état de vigilance, l'attention, la concentration et la mémoire à court terme (Szinnai *et al.*, 2005 ; Jéquier and Constant, 2010 ; Adan, 2012 ; Wittbrodt and Millard-Stafford, 2018 ; Zhang *et al.*, 2019 ; Edmonds et al., 2021). De plus, chez les enfants, une hydratation insuffisante peut avoir des conséquences sur leurs performances

mentales (Bar-David et al., 2005; Fadda et al., 2008 ; Adan, 2012 ; Fadda et al., 2012 ; Wittbrodt and Millard-Stafford, 2018 ; Zhang *et al.*, 2019 ; Edmonds et al., 2021).

Notre étude vise ainsi, l'évaluation des conséquences d'une privation hydrique progressive et prolongée allant d'une à deux semaines sur le système nerveux central et la physiologie du rat, en vue de déceler les mécanismes mis en jeu pour l'adaptation à ce genre de stress chez une espèce de laboratoire non résistante au stress hydrique à travers les aspects suivants :

- Les paramètres biométriques : comme le poids corporel et le poids relatif de certains organes vitaux : le foie, le rein, la rate, les testicules et le cerveau
- Le comportement animal en particulier : la performance locomotrice, l'état d'anxiété et l'analgésie via des tests et dispositifs appropriés

Nous visons également, à travers ce projet, l'évaluation des réponses progressives du système glial et neuronal via une étude immunohistochimique par usage d'antisérums appropriés :

- Etude du système glial, qui comporte deux types : l'astroglie via un marqueur spécifique ; la protéine gliofibrillaire acide (GFAP) et les cellulaires épendymaires spécialisé de l'organe sous commissural (OSC), un des organes circumventriculaires, par l'étude de l'activité sécrétoire de l'OSC en quantifiant le taux de la fibre de Reissner (FR) libérée par les cellules épendymaires et hypendymaires de l'organe.
- Etude du système neuronal : dont nous allons nous focaliser sur deux principaux systèmes neuronaux : le système à dopamine, via l'étude de l'immunoréactivité à la tyrosine hydroxylase (TH) et le système à sérotonine (5-HT), par la quantification de l'immunoréactivité à la 5-HT.

Par ailleurs, et dont le but d'évaluer les mécanismes d'adaptation à la privation hydrique surtout prolongée impliquant le système neuropeptidergique ; la vasopressine hypothalamique et les protéines aquaporines rénales, nous avons étudié par immunohistochimie l'expression de la vasopressine au niveau des noyaux hypothalamiques ainsi que l'aquaporine-2 au niveau des tubules collecteurs du rein.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Importance de l'eau et de l'équilibre hydrominéral pour les êtres vivants

L'eau est l'élément essentiel du corps humain, un principe de base qui est souvent oublié dans les recommandations nutritionnelles. En effet, l'eau remplit de nombreuses fonctions physiologiques, grâce à ses propriétés uniques. Elle agit comme un constituant des cellules et du liquide extracellulaire, solvant, réactif, milieu de réactions biochimiques, transporteur de nutriments et de produits de dégradation, thermorégulateur, lubrifiant et amortisseur. C'est un nutriment indispensable, présent dans toutes les cellules, avec des proportions atteignant jusqu'à 60% du poids corporel chez l'adulte (Tableau 1) et 75% chez le nouveau-né (Cheuvront et al., 2003 ; Courbebaisse, 2015 ; Collin, 2019). De plus, grâce à la compréhension des fonctions de l'eau et des processus de régulation de la balance hydrique, une meilleure estimation des besoins quotidiens en eau a été réalisée. En effet, un adulte sédentaire devrait boire, en moyenne, 1.5 l d'eau par jour. Ce qui indique réellement que l'eau est le seul liquide de notre alimentation qui est indispensable pour l'hydratation corporelle. Les besoins en eau varient selon les conditions environnementaux et l'effort déployé lors d'une activité physique (Jéquier et Constant, 2009 ; Miserez et al., 2016).

L'eau est un excellent solvant pour les ions et les solutés, comme le glucose et les acides aminés (Häussinger, 1996 ; Chen *et al.*, 2012). En tant que molécule, elle interagit fortement en diminuant les forces électrostatiques et les liaisons hydrogène entre les molécules polaires. L'eau est impliquée dans les réactions hydrolytiques, par exemple, l'hydrolyse des protéines, des hydrates de carbone et des lipides. Cet élément vital est également un produit du métabolisme oxydatif. La production d'eau est de 0,6, 1,12 et 0,37ml lors de l'oxydation d'un gramme de glucose, d'acide palmitique et de protéine (albumine) respectivement (Jéquier et Constant, 2009 ; Chen *et al.*, 2012).

L'eau est nécessaire à l'homéostasie cellulaire pour assurer le transport des nutriments aux cellules et emporter les produits de dégradation (Häussinger, 1996 ; Spector, 2009). C'est un milieu qui maintient le déroulement des différents systèmes de transport, permettant les échanges entre les cellules, le liquide interstitiel et les capillaires (Grandjean and Campbell, 2004 ; Chang and Leung, 2014). L'eau maintient le volume vasculaire et assure la circulation sanguine qui est indispensable au fonctionnement des organes et des tissus de l'organisme (Ritz and Berrut, 2005 ; Chang and Leung, 2014). Ainsi, tous les systèmes cardiovasculaire et

respiratoire, l'appareil digestif, l'appareil reproducteur, les reins, le foie, le cerveau et le système nerveux périphérique, dépendent d'une hydratation adéquate pour leur bon fonctionnement (Häussinger, 1996 ; Chang and Leung, 2014). Une déshydratation sévère affecte, donc, la fonction de nombreux systèmes et peut aussi menacer la vie du patient (Szinnai et al., 2005 ; Courbebaisse, 2015) (Tableau 1).

Tableau 1: Répartition de la masse hydrique totale corporelle dans les différents compartiments cellulaires (d'après European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Water. EFSA J 2010 ; 8 :1459-1469) (Courbebaisse, 2015)

Masse hydrique totale : environ 60 % du poids corporel		
Liquide extracellulaire: 35 % de la masse hydrique totale		Liquide intracellulaire: 65 % de la masse hydrique totale
Liquide plasmatique: 7 % de la masse hydrique totale	Liquide interstitiel: 28 % de la masse hydrique totale	

L'eau est dotée d'une capacité thermique élevée, ce qui permet d'atténuer les changements de la température du corps lors d'exposition au chaud ou au froid. L'évaporation de l'eau au niveau de la surface de la peau nécessite beaucoup d'énergie ; il s'agit d'un processus efficace permettant la perte de la chaleur même lorsque la température corporelle est inférieure à la température ambiante (Montain et al, 1999 ; Daikoku *et al.*, 2007).

En association avec des molécules visqueuses, l'eau forme des fluides lubrifiants pour les articulations, la salive, les sécrétions gastriques et intestinales, ainsi que des sécrétions muqueuses dans les voies respiratoires et les tractus génital et urinaire. En maintenant la forme des cellules, l'eau absorbe les chocs lors de la marche et de la course afin de protéger le cerveau et la moelle épinière. Cette caractéristique est aussi très importante pour le fœtus qui bénéficie d'un milieu hydrique environnant. Toutes ces fonctions hydriques essentielles dans le corps justifient le besoin indispensable de maintenir un état d'hydratation corporelle approprié (Chang and Leung, 2014).

En conséquence, une hydratation adéquate est nécessaire pour le bon fonctionnement des différents systèmes vitaux de l'organisme. Une personne est considérée comme hydratée normalement lorsqu'elle maintient sa balance hydrique. Il est nécessaire de pouvoir estimer le degré d'hydratation des sujets exposés à des conditions d'environnement favorisant la déshydratation (Armstrong, 2005). Les personnes âgées sont, en particulier, les plus exposées au risque de perte hydrique pendant l'été car elles sont très sensibles à la soif et les mécanismes de filtration rénale sont moins efficaces. Les enfants très jeunes sont aussi sensibles à la déshydratation et ils ne communiquent leur sensation de soif (Bryant, 2007 ; Miserez et al., 2016). Quant aux enfants, des études menées en Angleterre, en Allemagne et en France ont montré qu'ils ne boivent pas assez d'eau (Gregory and Lowe, 2000 ; Sichert-Hellert et al., 2001). Il existe plusieurs méthodes pour évaluer l'état d'hydratation d'un individu : poids corporel, méthode des traceurs, impédance bioélectrique, osmolarité du plasma ou du sérum, mesures urinaires.

Plusieurs études ont été menées pour mesurer le degré d'hydratation corporelle. En effet, les cliniciens et les médecins généralistes utilisent l'échelle de couleurs de l'urine comme un indicateur du degré d'hydratation (Mentes *et al.*, 2006 ; Ozolina *et al.*, 2013). Cette méthode est très simple et utilisée dans les établissements de prise en charge des personnes âgées par exemple. Cette technique est rapide, peu coûteuse et peut être utile pour l'évaluation de l'état d'hydratation et aussi intervenir en cas de besoin rapidement. Néanmoins, une évaluation approximative du degré d'hydratation peut être également obtenue par la mesure de la sensation de soif avec utilisation d'une simple échelle numérique (Mukunda *et al.*, 2016). Cependant, cette méthode n'est pas toujours appliquée chez les personnes âgées souffrant d'une sensation de soif et de déshydratation altérée.

II. Stress hydrique et déséquilibre hydrominéral

II.1. Types de déshydratation

Il y existe trois types de déshydratation (EFSA, 2008 ; Thomas *et al.*, 2008 ; EFSA 2010) : une déshydratation isotonique due à des pertes d'eau et de sel de façon isotonique ; une déshydratation hypertonique caractérisée par des pertes d'eau supérieures aux pertes de sel et une déshydratation hypotonique causée par des pertes de sel supérieures aux pertes d'eau (Tableau 2):

- Concernant la déshydratation isotonique, la perte de sel se fait d'une manière isotonique à partir du tube digestif, lors de diarrhées profuses par exemple (Grandjean and Campbell, 2004 ; Urdampilleta and Gómez-Zorita, 2014 ; Chevront *et al.*, 2018 ; Taylor and Jones, 2021). La solution de réhydratation recommandée par l'OMS est utilisée dans le traitement des diarrhées dans les pays en voie de développement qui consiste en l'administration de solutions salées isotoniques;
- Quant à la déshydratation hypertonique, les sujets concernés souffrent d'un apport hydrique insuffisant, qui est dû à des pertes d'eau excessive (Grandjean et Campbell, 2004 ; Chevront *et al.*, 2018 ; Taylor and Jones, 2021). Un apport hydrique insuffisant peut être secondaire à une sensation de soif déficiente, à un état de conscience altéré ou simplement à un manque d'eau. Certaines maladies peuvent provoquer des pertes d'eau importantes, comme la diurèse osmotique ou le diabète insipide. Pendant les vomissements, des pertes de HCl peuvent survenir, ce qui équivaut à une perte d'eau pure. La sudation est considérée comme une perte importante de liquide hypotonique dans un environnement à température ambiante élevée et encore plus pendant la pratique d'un exercice musculaire prolongé dans ces conditions;
- Par ailleurs, la déshydratation hypotonique est induite quand les pertes de liquides gastro-intestinaux sont remplacées par de l'eau ou par un liquide contenant moins d'ions de sodium et de potassium que le liquide perdu. Dans ce cas, ces pertes sont soit hypotoniques ou bien isotoniques par rapport au plasma (Ritz, 2001 ; Taylor and Jones, 2021). Quand l'osmolarité du liquide extracellulaire diminue l'eau se déplace dans le liquide intracellulaire pour rétablir l'équilibre osmotique. Le volume cellulaire augmente, donc, malgré une diminution du liquide extracellulaire. Le traitement de la déshydratation hypotonique consiste en l'administration d'une solution hypertonique afin de rétablir l'osmolarité des liquides corporels et aussi d'une solution isotonique pour remplacer la perte de liquide extracellulaire.

Tableau 2: Causes possibles des trois types de déshydratation (EFSA 2010).

Type de déshydratation	Causes possibles
Isotonique	<ul style="list-style-type: none">➤ Pertes en liquide gastro-intestinal, vomissement, diarrhées➤ Apports inadaptés en liquide et en sels
Hypertonique	<ul style="list-style-type: none">➤ Transpiration sans remplacement liquidien➤ Diurèse osmotique (par ex., diabète sucré)➤ Médicaments diurétiques➤ Apports en eau inadaptés
Hypotonique	<ul style="list-style-type: none">➤ Transpiration avec teneur élevée en sodium (par ex., fibrose kystique)➤ Perte en liquide gastro-intestinal

II.2. Population à risque

Les populations les plus sensibles au risque de déshydratation sont les très jeunes enfants et les personnes âgées. En effet, les nourrissons ont un pourcentage d'eau supérieur à celui des adultes (75 % du poids à la naissance) (D'Anei *et al.*, 2006). Le nourrisson est plus vulnérable au déséquilibre hydrique et électrolytique que l'adulte à cause de plusieurs facteurs : le rapport surface corporelle-poids élevé, la capacité d'excréter les solutés et de concentrer l'urine est limitée, la possibilité d'exprimer la sensation de soif est faible et le métabolisme énergétique est élevé (Gorelick *et al.*, 1997). Une insuffisance d'hydratation peut être induite suite à une fièvre augmentant les pertes d'eau insensibles, à des vomissements, à des diarrhées ou à l'utilisation de lait en poudre dilué de façon erronée. L'apport recommandé en eau pour les nouveaux-nés est de 0,7 l par jour (Gittelman *et al.*, 2004 ; D'Anci *et al.*, 2006). Bien que les parents soient conscients de la gravité de la déshydratation, deux tiers à peine qui peuvent identifier plus d'un signe de déshydratation (Gittelman *et al.*, 2004).

Tableau 3: Situations de risque de déshydratation chez l'enfant (Bernard, 1984).

Paramètres	Déshydratation légère (3 à 5 %)	Déshydratation modérée (6 à 10 %)	Déshydratation sévère (> 10 %)
Peau	Normale, élastique	Peu souple	Pli cutané, froide
Couleur peau	Rose, chaude	Pâle, froide	Marbrée, cyanosée
Muqueuse orale	Peu sèche	Sèche	Rôtie
Larmes	Diminution	Absence	Absence
Fontanelle	Normale	Déprimée	Creusée
Fréquence cardiaque	Normale	Tachycardie relative	Tachycardie marquée
Pouls	Normale	Rapide	Rapide, faible
Tension artérielle	Normale	Diminution limitée	Diminution marquée
Urines	Oligurie limitée	Oligurie	Oligo-anurie
Conscience	Normale, adaptée	Irritable, apathique	Trouble de conscience

Par ailleurs, les personnes âgées sont les plus exposées au risque de déshydratation plus que les adultes. L'augmentation des pertes de liquides et la diminution des apports hydriques sont les facteurs responsables de la déshydratation chez les personnes âgées (Phillips et al., 1984). Certains facteurs contribuent essentiellement au risque de déshydratation, comme la diminution de la sensation de soif, la capacité réduite de concentrer l'urine, la résistance relative des reins à l'action de l'ADH, la diminution de l'activité de la rénine et la faible sécrétion d'aldostérone (Gittelman et al., 2004). En outre, les personnes âgées peuvent avoir des difficultés d'accès à des boissons, difficultés liées à des altérations de l'activité locomotrice, à des troubles de la vision, à des difficultés au niveau de l'appareil digestif, à des altérations des performances cognitives, à la prise de certains sédatifs et à la crainte d'incontinence urinaire qui peut aussi conduire certaines personnes âgées à limiter l'apports hydriques. Le faible apport calorique peut également diminuer la prise hydrique contenue dans les aliments et contribuer, donc, au déficit hydrique. Certains médicaments, tels que les diurétiques et les laxatifs, peuvent aussi accentuer les pertes d'eau. La déshydratation induit des signes cliniques qui se manifestent par des symptômes neurologiques et psychiques tels que la confusion mentale, des fonctions cognitives altérées (Lieberman, 2007), la sécheresse des muqueuses, l'hypotension des globes oculaires, l'hypotension orthostatique et la tachycardie (Sawka, 1992). La perte d'eau peut augmenter le risque d'hyperthermie quand la température est élevée dans le milieu environnant

(Sawka, 1992). Les risques de calculs et d'infections urinaires sont également augmentés chez les personnes âgées déshydratées (Grandjean et Campbell, 2004).

Une hydratation normale est compatible avec une large gamme d'apports hydriques et peut être assurée grâce aux mécanismes précis et efficaces de régulation de la balance hydrique (Manz et al., 2002). En effet, les besoins de l'homme en eau ne sont pas basés sur des besoins minimaux, car cela pourrait induire un déficit hydrique dû à de nombreux facteurs qui modifient les besoins (métabolisme, climat, activité physique, alimentation). Les indications relatives aux besoins en eau sont basées sur des apports obtenus par l'expérience qui permettent de couvrir de façon adéquate les besoins nutritionnelles d'individus normaux; il s'agit des apports adéquats déterminés pour les nourrissons, les enfants, les adolescents, les adultes et les personnes âgées (Sawka et al., 2005). Il existe plusieurs facteurs qui influencent de façon importante les besoins hydriques, comme la température ambiante, le degré d'humidité de l'air et l'activité physique. Ainsi, les apports adéquats recommandés en eau, évalués dans des conditions standard, ne répondent pas parfaitement à ces besoins particuliers et les apports hydriques doivent être augmentés relativement à ces conditions particulières. D'après un Conseil d'Alimentation et de Nutrition (Dietary Reference Intakes, 2006), les apports recommandés pour l'eau provenant des liquides sont (Tableau 2) : 0,7 l par jour pour les nouveaux-nés de zéro à six mois; 0,6 l par jour pour les enfants de sept à 12 mois ; 0,9 l par jour pour les enfants d'un à trois ans; 1,2 l par jour pour les enfants de quatre à huit ans. En outre, les besoins des adolescents masculins âgés de neuf à treize ans sont 1,8 l par jour et de 2,6 l par jour pour les adolescents âgés de quatorze à dix-huit à 18 ans. Les besoins des hommes adultes sont de 3,0 l par jour. Pour les adolescentes âgées de neuf à treize ans, les besoins en eau sont de 1,6 l par jour, de 14 à 18 ans, de 1,8 l par jour et de 2,2 l par jour chez les femmes adultes. En revanche, l'European Food Safety Authority (EFSA) a récemment suggéré de réaliser une révision des recommandations existantes des substances essentielles ayant un effet physiologique en incluant l'eau, en raison de l'importance de ce nutriment à la santé et à la vie. Les besoins hydriques mentionnés dans le Tableau 3 sont en accord avec les recommandations proposées par l'EFSA (EFSA, 2008).

En comparant les recommandations nutritionnelles pour l'eau publiées aux États-Unis avec celles proposées en Europe, appelées valeurs de référence nutritionnelles, on note que les principales différences concernent les enfants âgés de neuf à treize ans et les adultes. Il s'agit d'un fait bien connu et confirmé, où l'établissement de recommandations nutritionnelles est

conditionné par les habitudes alimentaires des populations. Il est, donc, nécessaire d'établir des recommandations spécifiques par continent ou par pays selon les données disponibles.

Au cours d'un exercice musculaire, les pertes sudorales peuvent atteindre 1 à 2 litres par heure; ces pertes importantes de liquide peuvent être difficiles à remplacer à court terme (Montain et al., 1999 ; Murray, 2007). De longues périodes de récupération permettant de boire ad libitum sont nécessaires pour équilibrer la balance hydrique avec un remplacement adéquat d'électrolytes (Maughan et al., 2007). Malgré des besoins hydriques variables, des individus en bonne santé régulent leur balance hydrique avec précision. Cependant, les jeunes enfants et les sujets âgés ont un risque plus important de déshydratation que les adultes. Les parents et le personnel soignant devraient être informés des signes de déshydratation chez les enfants et chez les personnes âgées ; ils devraient encourager l'ingestion d'eau chez les individus qui présentent un risque de déshydratation.

L'eau est contenue dans les cellules, les tissus et les organes ; elle est essentielle pour la vie (Lang et Waldegger, 1997). Malgré son rôle essentiel, l'eau est souvent ignorée au sein des recommandations nutritionnelles et l'importance d'une hydratation adéquate n'est pas mentionnée. Il s'ensuit que les personnels de santé et les nutritionnistes n'ont pas d'idée claire à ce sujet et ils s'interrogent sur la nécessité de boire de l'eau régulièrement. Quelle quantité d'eau un patient doit-il boire et comment reconnaît-on la déshydratation modérée sont des questions récurrentes. Le but de cet article est de décrire la balance hydrique journalière et ses mécanismes de régulation et les principales fonctions de l'eau. Ces données constituent les bases physiologiques définissant les besoins journaliers en eau.

L'eau est le principal constituant du corps car environ 60 % du poids d'un adulte est représenté par de l'eau (Dietary Reference Intakes, 2006). Chez les nourrissons et les enfants, le pourcentage de l'eau corporelle est plus élevé que chez les adultes. Cela est dû au contenu en eau important du compartiment extracellulaire, alors que le contenu en eau du compartiment intracellulaire est plus faible chez les nourrissons et les jeunes enfants que chez les adultes. La composition corporelle change rapidement au cours de la première année de vie avec une diminution du contenu en eau de la masse maigre et une augmentation de la concentration des tissus en protéines.

Chez l'adulte, environ deux tiers de l'eau totale se trouve dans le compartiment intracellulaire et un tiers dans le compartiment extracellulaire. Un homme de 70 kg a environ 42 l d'eau totale, 28 l d'eau intracellulaire et 14 l d'eau extracellulaire (Wang et al., 1999).

Le milieu extracellulaire se compose de 3 l d'eau dans le sang, 1 l de liquide transcellulaire (liquides céphalorachidien, intraoculaire, pleural, péritonéal et synovial) et 10 l de liquide interstitiel, ce dernier incluant la lymphe qui constitue un milieu aqueux entourant les cellules.

La constance de la quantité et de la composition du milieu extracellulaire est une nécessité pour le fonctionnement des cellules. Cette constance est due à des mécanismes homéostatiques qui contrôlent et qui régulent sa composition, sa pression osmotique, son pH et sa température (Ganong, 2005). Ces mécanismes mettent en œuvre tous les systèmes de l'organisme, tels les systèmes respiratoire, circulatoire, gastro-intestinal et les reins. Le contrôle et la régulation de ces systèmes sont coordonnés par les systèmes nerveux et endocrinien. La composition du liquide intracellulaire est maintenue par des mouvements de solutés à travers la membrane cellulaire par des transports passifs et actifs (Ganong, 2005).

II.3. Effets Physiologiques de la déshydratation

Certains êtres vivants peuvent résister aux conditions de déshydratation pendant la période de sécheresse. Toutefois, ces conditions conduisent à des perturbations physiologiques qui se reflètent par une réduction de la prise alimentaire, une perte de poids corporel, un faible taux de reproduction et une faible résistance vis-à-vis de certaines maladies (Jaber et al., 2004).

Certains auteurs ont pu évaluer les effets physiologiques et biochimiques de la déshydratation chez les ovins. Ces effets sont associés à une augmentation de l'hémoglobine, du sodium (Na^+) et des protéines plasmatiques (Jaber et al., 2004). En outre, l'organisme s'adapte aux conditions de stress hydrique en réduisant les pertes d'eau dans les urines et dans les matières fécales (Ashour and Benlemlih, 2000). De plus, l'exposition à la déshydratation peut altérer les réponses défensives du système immunitaire, notamment celles qui sont liées aux glucocorticoïdes (Minton et Belcha, 1990).

II.3.1. Effets sur la masse pondérale

Chez le mouton Awassi, une race originaire du Proche Orient et adaptée au climat semi-aride, une diminution de poids corporel a été enregistrée après 4 et 2 jours de restriction hydrique (Jaber et *al.*, 2004).

II.3.2. Effets hématologiques et hormonaux

Chez le mouton Awassi, les mesures d'hématocrite et d'hémoglobine effectuées au cours des périodes de privation hydrique n'ont montré aucune variation significative (Jaber et *al.*, 2004). Des résultats similaires ont été obtenus chez les moutons de la race Yankasa, après une privation hydrique de 5 jours (Igbokwe, 1993). Par conséquent, autres paramètres sériques, à savoir les protéines, peuvent être les meilleurs indicateurs de l'état de déshydratation des animaux (Jaber et *al.*, 2004).

La privation hydrique n'a eu aucun effet significatif sur le taux de glucose sanguin (Igbokwe, 1993; Jaber et *al.*, 2004). Cependant, le taux élevé de cholestérol enregistré chez les moutons déshydratés indique que ces animaux ont, peut-être, mobilisé leurs réserves de graisse (Jaber et *al.*, 2004).

Les taux d'urée et de créatinine sanguine ont tendance à augmenter progressivement avec la restriction hydrique de 2 à 4 jours (MacFarlane et *al.*, 1961). Des tests ont été effectués chez deux races de mouton, Merino (MacFarlane et *al.*, 1961) et Yankasa (Aganga et *al.*, 1989; Igbokwe, 1993) ont montré des résultats similaires. En effet, le déficit en hydrique entraîne une augmentation de la réabsorption de l'eau dans le tubule distal et en particulier dans les canaux collecteurs du néphron, par conséquent, la réabsorption de l'urée augmente. En outre, l'hypovolémie due au manque d'eau provoque une diminution du débit sanguin rénal, ce qui conduit, ainsi, à une diminution du débit de filtration (Osbaldilston, 1971).

Les concentrations des protéines et des globuline deviennent plus élevées chez les animaux privés d'eau : yankasa (Igbokwe, 1993), et Mérinos (MacFarlane et *al.*, 1961). Cette augmentation en protéines plasmatiques pourrait être attribuée à la perte d'eau, survenue suite au stress hydrique, conduisant à une hyperconcentration du sang (Schalm et *al.*, 1975). La concentration de l'albumine sanguine était diminuée chez le groupe d'animaux déshydratés.

La privation hydrique de 4 jours a provoqué une augmentation significative du pH, ainsi que du Na⁺ sanguin. Des tendances similaires ont été observées les mouton de race Merino (MacFarlane et al., 1961) et Yankasa (Aganga et al., 1989; Igbokwe, 1993 ; Jaber et al., 2004) sous différents régimes de restriction d'eau. Cette augmentation peut être due à une augmentation de la rétention rénale sous l'action de l'aldostérone (Ashour et Benlemlih, 2000 ; Jaber et al., 2004), sans oublier l'effet de l'hypovolémie. D'autre part, K⁺ plasmatique a diminué sous l'effet de la déshydratation (MacFarlane et al, 1961; Ghosh et al., 1976 ; Jaber et al., 2004).

La concentration de cortisol sérique est un indicateur physiologique utile pour l'évaluation des réponses au stress aigu chez les moutons déshydratés (Fell et al., 1991). Par ailleurs, Parrot et al. (1996) ont constaté que dans les conditions de laboratoire, la privation hydrique pendant 48 heures ne provoque pas la libération de cortisol chez le mouton, puisque cette hormone n'est pas un indicateur efficace qui peut être utilisé dans l'évaluation du stress chronique (Fell et al., 1991 ; Jaber et al., 2004) .

II.3.3. Effets sur le fonctionnement du système nerveux central

II.3.3.1. Effets neurocomportementaux

L'étude du comportement chez les animaux déshydratés nous permet de comprendre les principaux mécanismes leur permettant le maintien de la balance hydrique et de leur résistance à la déshydratation et à saisir le processus de certains effets comportementaux qui sont souvent associés à la soif, notamment ceux liés à la recherche d'eau et de nourriture en modulant leur activité locomotrice.

a) Effets sur la performance locomotrice

L'état d'hydratation et la température de l'environnement ont une influence significative sur la physiologie et le comportement des être vivant. Ainsi, l'effet de la privation hydrique sur l'activité locomotrice a été largement étudié par les chercheurs à travers le monde. A cet effet, la plupart des anoures, sauf certaines grenouilles étanches, ont peu de résistance cutanée à la perte d'eau. Par conséquent, l'eau du corps est rapidement perdu lors de l'exposition à l'air sec (Spotila and Berman, 1976; Wygoda, 1988). Les réponses physiologiques à la déshydratation incluent des changements ioniques et osmotiques dans les fluides corporels, et affectent par la suite la fonction cardiovasculaire et la filtration glomérulaire (Shoemaker et al., 1992). Ensuite, la déshydratation se manifeste par une augmentation accrue de la viscosité sanguine et de

l'hématocrite (Shoemaker 1964; Hillman and Withers, 1988), elle se caractérise aussi par une diminution du flux sanguin, du volume systolique et du transport de l'oxygène (Hillman and Withers, 1988), la capacité métabolique aérobie baisse aussi dans les conditions de déshydratation (Hillman and Withers, 1988; Pough et al 1983; Gatten, 1987). La perte d'eau affecte aussi les taux d'ATP, de lactate et de glucose (Churchill et Storey 1994, 1995). Cependant, certaines réponses comportementales limitent la perte de l'eau et diminuent le seuil de déshydratation. De ce fait, la majorité des espèces animales qui vivent dans les conditions de stress hydrique essaient de conserver leur état d'hydratation soit en diminuant leur activité et mouvements, ou en prenant des positions leur permettant d'améliorer une absorption optimale d'eau (Stille, 1958) ou bien en limitant le taux de perte d'eau (Heatwole et al., 1969).

Par conséquent, certains auteurs ont rapporté que les effets de la déshydratation sur les performances locomotrices, chez deux espèces de grenouille : *Eleutherodactylus coqui* et *Eleutherodactylus cooki* (*E. coqui* et *E. cooki*), peuvent avoir des conséquences écologiques potentiellement importantes, par exemple, la capacité à capturer des proies ou échapper aux prédateurs. En effet, chez les grenouilles, une diminution de la masse hydratée a été démontrée, en moyenne de $3 \pm 8\%$ pendant une période de 30 min, par Rogowitz et collaborateurs (1999). Chez *E. coqui* et *E. cooki*, les performances de saut ont connu une baisse considérable après 90 min ou 120 min de déshydratation, avec une moyenne de $17 \pm 29\%$ de perte d'eau (Rogowitz et al., 1999). Cependant, les différences spécifiques des effets de la déshydratation sur la locomotion peuvent être notées dans le cas où les conditions de déshydratation ne sont pas extrêmes. A titre d'exemple, une baisse de 20% de la masse hydratée (à 25 ° C) diminue significativement la distance du saut chez les amphibiens : *Rana pipiens* et *Rana clamitans* (Moore and Gatten, 1989).

b) Effets sur l'état d'humeur : anxiété

Les mécanismes par lesquels le stress peut affecter la santé sont complexes et nombreuses. Il existe des preuves considérables montrant que les réactions physiologiques au stress peuvent altérer les systèmes corporels au fil du temps (Evans et al., 1989). Pendant la saison d'été, les accidents de travail s'augmentent en nombre, où la consommation de liquides devient plus élevée et les employés deviennent plus susceptibles de devenir hypo-hydratés (Vernon, 1928; Kenefick and Sawka, 2007). Cependant, les facteurs physiologiques ou psychologiques qui contribuent à cette augmentation n'ont pas été pleinement explorés. Il est possible que le stress thermique et / ou l'état d'hydratation pourraient altérer la fonction

cognitive, les habiletés de prise de décision, ou l'équilibre postural, il peut affecter ainsi la capacité d'effectuer des tâches et peut être l'origine des accidents et blessures en milieu de travail. Les troubles potentiels de l'équilibre cognitif et postural peuvent être liés à certains facteurs physiologiques tels que l'augmentation de l'effort physique, de la soif désagréable, des troubles de l'humeur et de l'inconfort général, communément liés à la déshydratation et / ou l'exposition à des conditions de sécheresse (Gagge et al 1969; Gopinathan et al., 1988; Lieberman et al 2009 ; Ganio et al., 2011). En plus, la plupart des études portant sur l'impact de la déshydratation sur la fonction cognitive ont rapporté des altérations significatives des performances cognitives avec des pertes de la masse corporelle (Gopinathan et al 1988 ; Cian et al 2001; Lieberman, 2007; Ganio et al., 2011). Certains chercheurs suggèrent que les futurs projets de recherche devraient examiner les confusions et les effets d'interaction des procédures de déshydratation ; pendant les exercices sportifs et au cours des périodes de travail (Grandjean and Grandjean, 2007; Lieberman, 2007). En outre, Ely et collaborateurs (2013) ont confirmé une augmentation de la perturbation totale de l'humeur, de la fatigue, de la confusion, de la colère et de la dépression lors de la déshydratation induite par un exercice d'exposition aiguë à une gamme de températures ambiantes (10, 20, 30, 40 °C) (Ely et al., 2013).

c) Effets sur la perception de la douleur

L'effet de l'hyperosmolalité sur la perception de la douleur thermique a été évalué récemment par Tokizawa et ses collaborateurs en 2016. En effet, un exercice prolongé et intense en chaleur est susceptible d'induire une hypohydratation due à une augmentation de la transpiration et à un apport hydrique insuffisant. À son tour, l'hypohydratation altère la thermorégulation autonome comme la vasodilatation de la peau et la transpiration, ce qui entraîne une hyperthermie (Fortney et al., 1981 ; Fortney et al., 1984 ; Takama et al., 1997). Les réponses thermorégulatrices autonomes altérées sont importantes pour la préservation du fluide dans le corps et / ou pour maintenir un volume sanguin central plus important. Le mécanisme sous-jacent est considéré comme incluant les deux facteurs de réduction du volume sanguin et d'augmentation de l'osmolalité plasmatique (hyperosmolalité) (Fortney et al., 1981 ; Fortney et al., 1984 ; Takama et al., 1997).

Chez l'Homme, la déshydratation diminue également la perception de la douleur induite par la chaleur. Effectivement, il est bien connu que l'exercice physique dans les conditions de

climat chaud module fortement le processus de la thermorégulation autonome. Ainsi, une transpiration excessive induit une hypohydratation qui altère ensuite la thermorégulation autonome chez l'être humain ; c'est-à-dire la diminution du taux de sudation et du flux sanguin cutané dans la chaleur. Ces réponses sont importantes pour la préservation des niveaux de liquides corporels et pour l'approvisionnement en sang central, en particulier pendant l'exercice physique à la chaleur. Cependant, ils peuvent également augmenter le risque de coup de chaleur. Deux facteurs au cours de l'hypohydratation sont supposés être impliqués dans l'atténuation des réponses thermorégulatrices chez l'homme, une réduction du volume sanguin et une augmentation de l'osmolalité plasmatique (Fortney et al., 1981 ; Fortney et al., 1984 ; Takamata et al., 1997 ; Tokizawa et al., 2016).

Une sensation thermique inconfortable est considérée comme le déclencheur des réactions thermorégulatrices comportementales, telles que s'échapper de la chaleur, enlever les vêtements et allumer un climatiseur (Schlader et al., 2011). En outre, Il a été rapporté que l'hyperosmolalité plasmatique, chez la souris, diminue les comportements de retrait des pattes lors de la sensation de la chaleur (Lin et al., 2012). Ainsi, l'osmolalité plasmatique pourrait être un facteur modulant les réponses thermorégulatrices comportementales chez l'Homme (Tokizawa et al., 2016).

d) Effets cognitifs

L'hydratation corporelle joue un rôle essentiel dans le maintien du bien-être physique, psychique et social de l'organisme, ainsi que des performances cognitives et psychologiques (Benton and Young, 2014). Effectivement, la régulation de la balance hydrique est essentielle pour le fonctionnement optimal de notre organisme. Il a été démontré qu'une déshydratation modérée peut altérer considérablement les fonctions cognitives : l'état de vigilance, l'attention, la concentration et la mémoire à court terme (Jéquier and Constant, 2010). De plus, chez les enfants, bien que peu d'études aient été menées, il semblerait qu'une hydratation insuffisante puisse avoir des répercussions sur leurs performances mentales (Bar-David et al., 2005; Fadda et al., 2008).

II.3.3.2. Effets sur les systèmes de neurotransmission

Face aux facteurs de stress, physiques ou psychologiques, les plus récurrents tels que la déshydratation et l'hémorragie, chaque organisme cherche à préserver l'équilibre et la stabilité

de son milieu intérieur grâce au phénomène de l'homéostasie. Cette notion est connue comme étant la capacité que peut avoir un système quelconque à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes extérieures, elle regroupe, donc, les mécanismes physiologiques permettant la maintenance de l'ensemble des paramètres physico-chimiques de l'organisme : glycémie, température, natrémie, kaliémie, ...etc.). Dans ce cas, l'état physiologique stable est maintenu par une série de réponses coordonnées : neuroendocrines, immunitaires et comportementales. Une réponse typique à une condition de stress comprend trois parties essentielles: (1) l'influx nerveux sensoriel « sensory input », détecté par des récepteurs périphériques spécifiques, (2) les systèmes de traitement centraux, qui intègrent le signal sensitif entrant, et (3) l'efflux nerveux moteur « motor Output », qui est en relation avec les organes effecteurs. L'axe hypothalamo-pituitaire-adrénocortical (HPA) en est le centre de traitement, puisqu'il est stimulé lors des situations de stress qui sont liées à des facteurs endogènes et/ou exogènes (Van de Kar et Blair, 1999; Watts, 2001; Pacak et Palkovits, 2001; Herman et al., 2003).

L'homéostasie hydrominérale maintient et régule l'équilibre hydrique corporel et la concentration osmotique, et aussi elle fait face aux variations physiologiques en termes de consommation et de pertes, pouvant être d'origine environnementale (température ambiante excessive) ou endogène (insuffisance rénale), jusqu'à atteindre les conditions optimales. De ce fait, la déshydratation par privation hydrique provoque des changements du liquide intracellulaire (LIC), du liquide extracellulaire (LEC) et de la natrémie (concentration de sodium dans le plasma). Ces changements sont détectés par les osmorécepteurs et les barorécepteurs, au niveau périphérique et central, qui activent ou inhibent les réactions comportementales et physiologiques, tels que la recherche d'eau, la consommation d'eau et l'appétit au sel, tout en mettant en veille le feed-back négatif afin de maintenir l'homéostasie. Au cours des deux dernières décennies, les principaux mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent la régulation de la balance hydrique ont été révélés, néanmoins, les centres de recherche s'investissent encore, partout dans le monde pour éclaircir ce phénomène (Johnson et Thunhorst, 1997; Watts, 2001; Antunes-Rodrigues et al., 2004).

a) Stress hydrique et système à dopamine (DA)

i. Biosynthèse et régulation de la DA

Biosynthèse de la dopamine

La dopamine est une catécholamine qui a été considérée avant les travaux de Carlsson (Carlsson et *al.*, 1957) comme un intermédiaire métabolique de la synthèse de la noradrénaline.

Cette molécule est incapable de franchir la barrière hémato-encéphalique. Sa biosynthèse exige un précurseur: la L- tyrosine (L-Tyr). Une fois captée par les neurones, cette dernière est transformée en L-DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) par la tyrosine hydroxylase (TH): l'enzyme limitant de cette voie de synthèse, puis en dopamine par la DOPA décarboxylase (DOPA DEC). La dopamine est concentrée dans les vésicules présynaptiques des terminaisons neuronales grâce au transporteur vésiculaire des monoamines: CMAT-2. Ce stockage protège la DA de la dégradation enzymatique intracellulaire par les monoamines-oxydases (MAOs).

Une fois son effet post-synaptique induit, la DA est soit recaptée par les terminaisons nerveuses via le transporteur de la DA: DAT, ou captée par les cellules gliales avoisinantes ou dégradée par une enzyme gliale la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et par la MAO, aboutissant aux métabolites finaux: acide 3,4-dihydrophénylacétique (DOPAC), 3-méthoxytyramine (3-MT) et acide homovalinique (HVA) (figure 1) (Bouvrais-Veret, 2006).

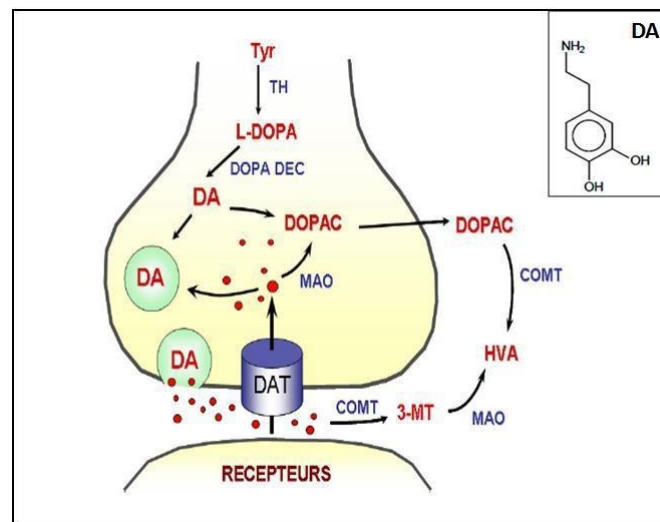


Figure 1: Les voies anaboliques et cataboliques de la dopamine: (modifié d'après Bouvrais-Veret, 2006). Tyr: tyrosine, TH: tyrosine hydroxylase, DA: dopamine, DOPAC: acide 3,4-dihydrophénylacétique, COMT: catéchol-O-méthyltransférase, HVA: acide homovalinique,

MAO: monoamine oxydase, 3-MT: 3-méthoxytyramine, DAT: transporteur de la DA (Bouvrais-Veret, 2006).

ii. Neuroanatomie et fonctions du système à DA

Localisation cérébrale et fonctions de la dopamine

Les techniques d'immunofluorescence de la dopamine ont révélé les différentes voies dopaminergiques neuronales qui sont subdivisées en plusieurs noyaux constituant des systèmes anatomiques distincts, dont le système tubéro-infundibulaire et mésencéphalique (Lindvall et *al.*, 1984).

Le premier (tubéro-infundibulaire) régule la sécrétion des hormones hypophysaires, comprenant différents noyaux hypothalamiques projetant dans l'éminence médiane et le système porte du lobe intermédiaire de l'hypophyse (Lindvall et *al.*, 1984).

Le second système contenant la majorité des neurones à DA est à longues projections.

Il se divise en 3 noyaux (figure 2):

- ✓ L'extension postéro-latérale de la substance noire (SN) projetant dans le striatum ventral.
- ✓ La substance noire compacte (SNc) projetant majoritairement dans le striatum dorsal (Anden et *al.*, 1955), constituant la voie nigro-striée impliquée surtout dans le contrôle de la motricité. La dégénérescence de ses neurones est l'origine de la maladie de Parkinson (Hornykiewicz, 1966).
- ✓ L'aire tegmentale ventrale (ATV) projetant:
 - Dans les aires frontales du cortex cingulaire et entorhinal (Emson et Koob, 1998) c'est la voie méso-corticale.
 - Dans le noyau accumbens et les tubercules olfactifs, et d'autres structures limbiques tels que: le septum, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex piriforme (Swanson, 1982), formant ainsi, la voie méso- limbique. Ces deux voies sont impliquées dans le contrôle des fonctions cognitives des émotions et des processus de dépendance aux drogues (Koob, 1996).

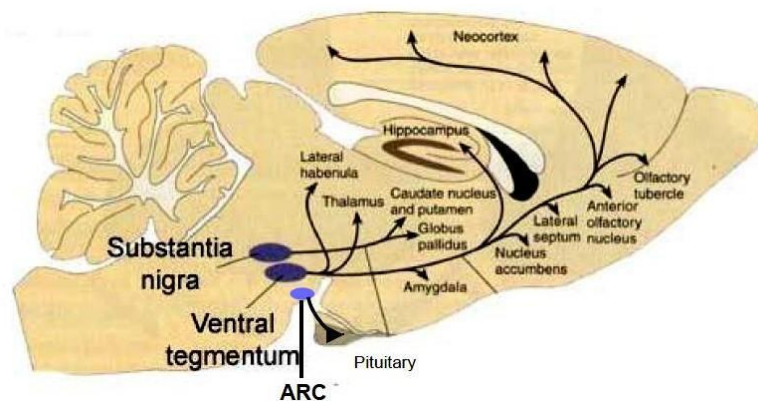


Figure 2: Schéma illustrant les principaux corps cellulaires dopaminergiques et leurs projections dans le cerveau de rat. ARC: noyau arqué (Bouvrais-Veret, 2006).

iii. Réponses du système à DA au stress hydrique

Il est bien connu que la dopamine joue un rôle important en tant que modulateur des fonctions physiologiques périphériques et centrales chez les humains et les animaux. L'implication de la voie dopaminergique nigro-striatale dans le -contrôle de l'activité motrice a bien été rapportée (Crocker et al., 2001). Ainsi, au niveau du système nerveux central, en plus de son rôle dans la locomotion, la dopamine joue un rôle essentiel dans la régulation de l'équilibre hydrique, dans plusieurs régions du cerveau (Frankmann et al., 1994; Sulyok, 1988). Des travaux antérieurs ont montré une augmentation du taux de la dopamine au niveau de la SNc et de l'ATV, associée à une hyperactivité chez un rongeur spécial: *Meriones shawi*, un rongeur du désert caractérisé par sa résistance aux longues périodes de soif (Elgot et al., 2012).

b) Stress hydrique et système à sérotonine (5HT)

i. Biosynthèse et régulation de la 5HT

La sérotonine (5-hydroxytryptamine: 5-HT) est une molécule conservée chez une très vaste diversité d'organismes vivants (Csaba, 1993). Cette molécule est impliquée dans la régulation de nombreuses fonctions entre autres: le cycle veille-sommeil (cycle circadien), les comportements alimentaires et sexuels, la thermorégulation, le contrôle moteur, les troubles fonctionnels intestinaux, la dépression, la schizophrénie, la douleur, l'anxiété, la phobie sociale, la dysphorie prémenstruelle et d'autres (Jones et Blackburn, 2002). La 5-HT a été découverte par Erparmer en 1937, l'ayant décrit comme substance capable de causer la contraction des muscles lisses de l'utérus de rat, et qu'il appelle Entéramine. (Erspamer et Vialli, 1937). Une

dizaine d'années plus tard, une autre équipe américaine a réussi à l'isoler du sérum bovin (Colowick, 1958). Ainsi, elle sera nommée sérotonine du "ser": sérum et "tonin" pour sa capacité d'augmenter ou de baisser le tonus (Rapport et al., 1948).

- **Biosynthèse de la sérotonine**

Chez les mammifères, la 5-HT est biosynthétisée à partir de l'acide aminé essentiel L-tryptophane, capable de franchir la barrière hémato-encéphalique contrairement à la 5-HT. La biosynthèse de la sérotonine a lieu exclusivement dans les neurones sérotoninergiques et se fait en deux étapes effectuées sous catalyse enzymatique:

1. La première étape est l'hydroxylation du tryptophane par la tryptophane- hydroxylase et constitue l'étape limitante de biosynthèse (Fitzpatrick, 1999), pour former le 5-hydroxytryptophane (5-HTP).
2. En deuxième étape, le 5-HTP est décarboxylé par une enzyme: la décarboxylase des L-acides aminés aromatiques (AADC), pour donner enfin la 5-Hydroxytryptamine (5-HT: la sérotonine).

Dans le système nerveux central, la 5-HT est stockée dans des vésicules situées au niveau des terminaisons présynaptiques des neurones sérotoninergiques. La sérotonine stockée est associée à l'ATP et aussi à une protéine de liaison spécifique (SBP: specific binding protein) pour conduire à un complexe très stable: 5-HT/SBP. Suite au potentiel d'action, l'exocytose se produit, et le complexe 5-HT/SBP se dissocie dans la fente synaptique pour donner la sérotonine libre (Gershon and Tamir, 1984). Une fois dans la synapse, la 5-HT peut se lier aux récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques couplés à la protéine G et ainsi activer des voies de transduction spécifiques.

Par la suite, La 5-HT est soit captée par les terminaisons présynaptiques, par un système de recapture médié par un transporteur spécifique de la 5-HT (SERT) (Dawson and Wamsley, 1983) ou dégradée par des enzymes spécifiques: la monoamine oxydase (MAO). Principalement l'isoforme MAO-A, qui métabolise la 5-HT en 5-hydroxyindole-acétaldéhyde (5-HIAC) (Shih et al., 1999), Le 5-HIAC est ensuite transformé, par une aldéhyde-déshydrogénase, en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA), qui sera excrété par la voie urinaire.

Il existe aussi une autre voie métabolique très peu représentée, transformant le 5-HIAC en 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) par une aldéhyderéductase (figure 3).

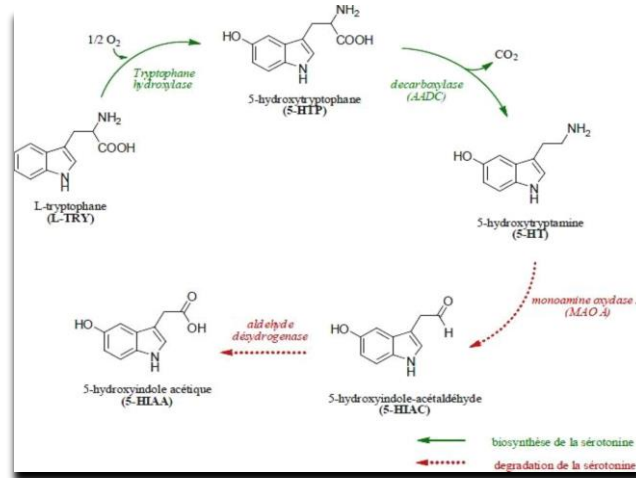


Figure 3: Les voies anaboliques et cataboliques de la sérotonine (Badarau, 2009).

• Neuroanatomie et fonctions du système à 5HT

Grâce aux techniques d'immunofluorescence et d'immunohistochimie, on a pu mettre en évidence les différentes voies sérotoninergiques (Dahlstroem et al., 1964) et de leurs projections (Steinbusch, 1981). En effet, la majorité des neurones à 5-HT est concentrée autour de la ligne du pont dans le tronc cérébral correspondant aux noyaux du Raphé (Descarries et al., 1982). Les groupes de cellules du Raphé le plus caudal projettent majoritairement dans la moelle épinière par voies descendantes, tandis que le Raphé dorsal et médian projettent dans les structures limbiques comme l'hippocampe et la cortex par voies ascendantes (figure 4).

La sérotonine régule un large spectre de fonctions et de comportements humains chez l'adulte (Leonard, 1994). Elle est en effet l'un des principaux neurotransmetteurs impliqués dans des effets physiologiques aussi diversifiés que la régulation des états de veille/sommeil, le comportement alimentaire (Leibowitz, 1990), la régulation de l'activité nerveuse sympathique et parasympathique des vaisseaux du coeur (Vanhoutte, 1987). Par ailleurs, elle contribue au développement du cerveau (Lauder et Krebs 1978 ; Gaspar et al., 2003).

Des dysfonctionnements du système sérotoninergique sont impliqués dans de nombreux troubles comme l'anxiété (Gross et al., 2002), la maladie d'Alzheimer (Buhot et al., 2000), la

dépression (Fava, 2003, Lanfumey et Hamon, 2004), la schizophrénie (Iqbal et van Praag, 1995), l'autisme infantile et l'épilepsie (Chugani, 2002).

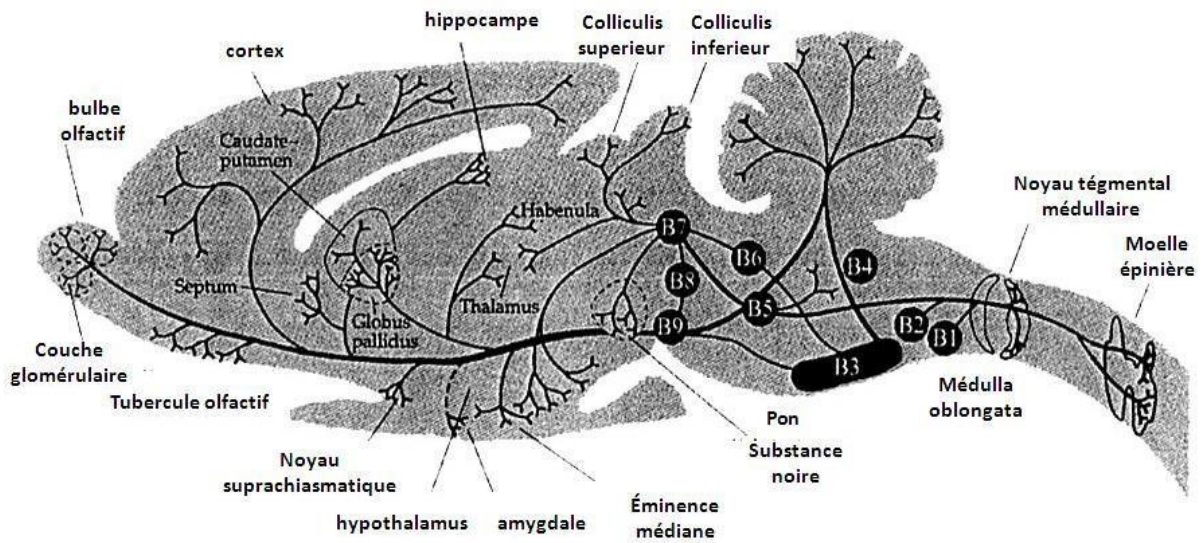


Figure 4: Efférences des noyaux sérotoninergiques du Raphé (modifié d'après Dahlstrom et Fuxe, 1964). Les neurones sérotoninergiques du SNC sont regroupés en 9 noyaux, dénommés B1 à B9, ces noyaux du Raphé innervent toutes les régions du SNC, depuis le bulbe olfactif.

ii. Réponses du système à 5HT au stress hydrique

L'implication de la sérotonine dans le comportement dipsique a été bien décrite (Reis et al., 1992 ; Cedraz-Merchez et al., 2007). Chez le rat, la privation hydrique pendant 5 jours provoque une diminution sélective des concentrations de sérotonine dans le lobe neural et le intermédiaire (Piezzi and Wurtman ; 1970). Chez M. shawi, soumis à une privation prolongée d'eau, l'expression de la sérotonine dans le DRN, le plexus supra-épendymaire et l'organe subcommissural a diminué significativement (El Got et al., 2009). Alors que chez les tortues à carapace molle adultes exposées à un stress hyperosmotique, soit avec une déshydratation chronique de 7 jours ou avec une injection intramusculaire de chlorure de sodium (3,6%, pendant 7 jours quotidiennement 0,5 ml) ou le traitement aigu de 0,5, 1 ou 2 h avec du chlorure de sodium (3,6 %, injection intramusculaire unique) réduit la sérotonine pinéale (Mahapatra et al., 1991). En outre, certaines expériences de lésions électrolytiques ou excitotoxiques du DRN ont réduit les taux plasmatiques basaux et stimulés le peptide natriurétique auriculaire (Reis et al., 1994), et augmenté l'apport en sel basal chez plusieurs modèles expérimentaux (Reis et al., 1992 ; Olivares et al., 2003 ; Cavalcante-Lima et al., 2005).

II.3.3.3. Effets sur le système neuropeptidergique

a) Stress hydrique et système à AVP

i. Biosynthèse et régulation de l'AVP

L'AVP a été découverte et isolée dans les années 1950 pour ses propriétés antidiurétiques (Simon, 2008), c'est ainsi qu'elle a porté le nom d'Hormone Anti-Diurétique (ADH). Depuis, de nombreuses autres fonctions ont été attribuées à cette hormone. Certains de ses mécanismes d'action sont bien élucidés, alors que d'autres restent encore à préciser.

C'est un nanopeptide cyclisé par un pont dissulfure avec une structure très proche de l'ocytocine (figure 5).

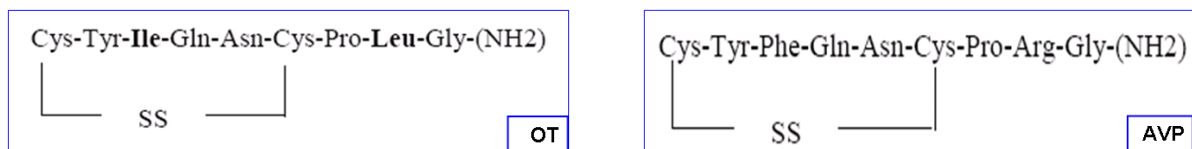


Figure 5: Structures chimiques de l'AVP et de l'OT (Simon, 1982).

Le précurseur de l'AVP (prépro- AVP) est converti en pro-AVP dans le réticulum endoplasmique rugueux par excision du peptide signal et addition de chaînes carbohydratées. Ainsi, au niveau du Golgi, Les précurseurs de l'AVP reçoivent des radicaux glycosylés, qui, par la suite, sont empaquetés dans des vésicules neuro-sécrétoires qui sont tractées sur des microtubules lors du transport axonal antérograde. Une stimulation osmotique déclenche un potentiel d'action le long de l'axone et l'entrée de Ca²⁺ via les canaux calciques, déclenche ainsi la neuro-sécrétion par exocytose. Les vésicules neurosécrétoires peuvent être récupérées par endocytose et rétrotransportées le long de l'axone pour une réutilisation ou une dégradation dans les lysosomes (figure 6) (Burbach *et al.*, 2001). La destinée de ce neuropeptide est soit la circulation porte via les neurones parvocellulaires, soit la circulation sanguine via les neurones magnocellulaires. Lors d'une stimulation physiologique (déshydratation ou lactation), seulement 10 à 20 % de la quantité de vasopressine accumulée dans la neurohypophyse est sécrétée dans la circulation sanguine (Sklar et Schrier, 1983).

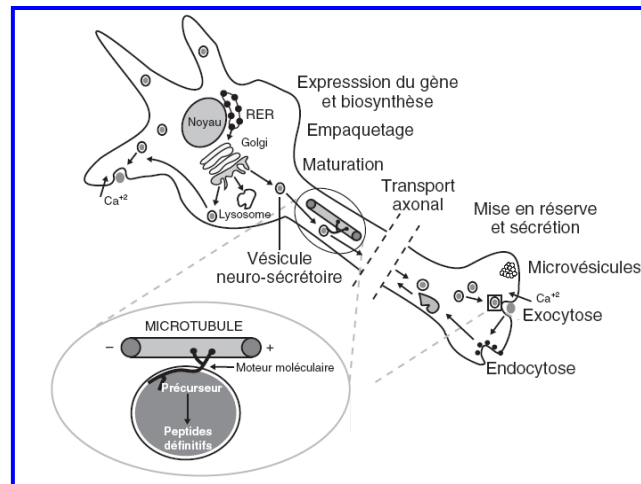


Figure 6: Schéma résumant les étapes de biosynthèse, transport et libération de l'AVP (Burbach et al., 2001).

ii. Neuroanatomie et fonctions du système à l'AVP

Neuroanatomie du système à l'AVP

Les noyaux supraoptiques (NSO)

Ils sont situés de part et d'autre du chiasma optique (figure 7), et sont constitués par:

- ◆ Des péricaryons des neurones magnocellulaires (20 à 40 μm de diamètre possédant un à trois prolongements dendritiques).
- ◆ De fibres et terminaisons axonales.
- ◆ Des cellules gliales.

La majorité de ces neurones s'étale ventralement dans une couche gliale formant un plexus susceptible de recevoir des afférences axoniques (Armstrong *et al.*, 1982). Ces noyaux sont composés de deux populations neuronales distinctes :

L'une exprimant l'ocytocine (OT), répartie de façon antérodorsale et l'autre la vasopressine (AVP), préférentiellement répartie de façon postérieure et ventrale (figure 8).

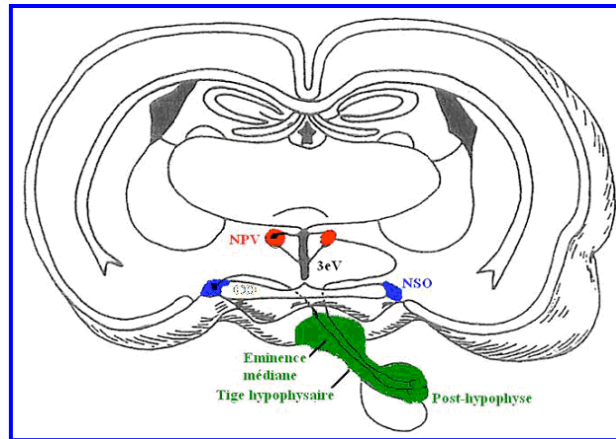


Figure 7: Schéma illustrant la position des NSO et NPV chez le rat (Hatton, 2002).

NPV: noyau paraventriculaire, NSO: noyau supraoptique, 3eV : troisième ventriculaire

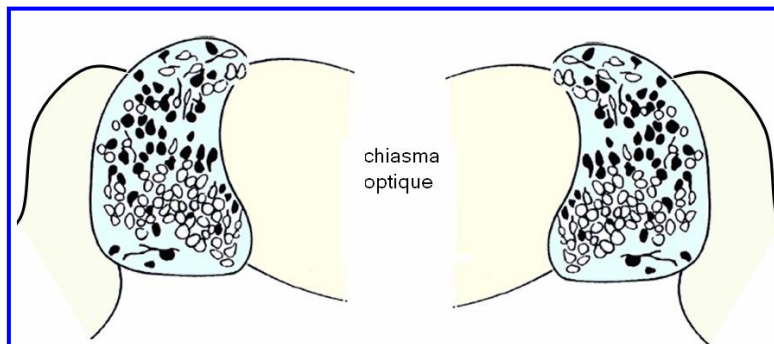


Figure 8: Schéma montrant l'emplacement des neurones à AVP et à OT au niveau des NSO chez le rat (en blanc les neurones à AVP et en noir ceux à OT) (Hou-YU et al., 1986).

Les noyaux paraventriculaires (NPV)

Ils sont situés de chaque côté du troisième ventricule (figure 9), et sont constitués de deux types de neurones:

- ◆ Les magnocellulaires (ressemblant à ceux déjà décrits), occupent les parties médianes (contenant principalement des neurones à AVP) et latérales (à OT) (figure 9). Ces neurones projettent ventralement vers le troisième ventricule et innervent la posthypophyse (Alonso and Assenmacher, 1981).

◆ Les parvocellulaires (10-15µm de diamètre) qui innervent différentes régions extrahypothalamiques tels que les noyaux du raphé dorsal, du tractus solitaire, le noyau dorsal du vague ou la moelle épinière (Swanson *et al.*, 1980). D'autres neurones parvocellulaires de type endocrine innervent la zone externe de l'éminence médiane (Wiegand et Price, 1980).

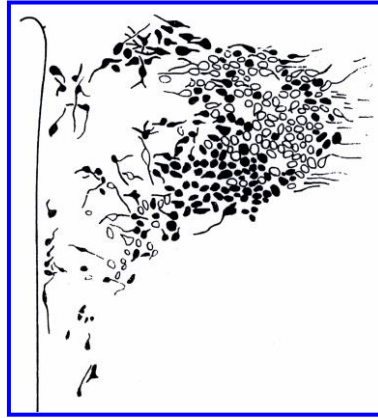


Figure 9: Schéma montrant l'emplacement des neurones à AVP et à OT au niveau des NPV (en blanc les neurones à AVP et en noir ceux à OT) (Hou-YU *et al.*, 1986).

Fonctions du système à l'AVP

L'arginine vasopressine et l'antidiurèse

La vasopressine (AVP) est une hormone anti-diurétique. Elle agit directement sur le rein permettant ainsi la réabsorption d'eau. Chez le rat, son injection permet la concentration de l'urine (Thorn, 1957). Elle agit sur l'anse de Henlé et les tubes collecteurs via les récepteurs V2 (Knepper *et al.*, 1994), dont l'activation provoque une augmentation du taux d'AMPC intracellulaire qui, par l'intermédiaire de la protéine kinase A, induit la fusion des vésicules contenant l'aquaporine 2 avec la membrane apicale des cellules cibles (figure 10). Ces canaux permettent la diffusion passive de l'eau grâce au gradient osmotique existant naturellement entre le filtrat (hypo osmotique) présent dans la lumière du tubule et l'interstitium médullaire (hyperosmotique). L'AVP augmente aussi la perméabilité à l'urée du tube collecteur papillaire rénal en agissant sur une protéine transporteuse d'urée, ce qui permet à ce dernier de mieux se concentrer dans la médulla rénale et donc augmenter l'osmolarité médullaire; ce phénomène augmente la capacité du rein à réabsorber l'eau contenue dans les canaux collecteurs (Klein *et al.*, 2006).

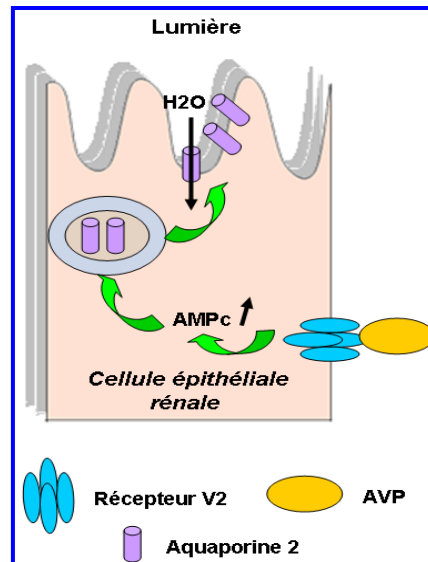


Figure 10: Schéma illustrant l'effet de la liaison de l'AVP sur son récepteur V2 au niveau des cellules principales des tubes collecteurs et l'anse de Henlé, sur l'expression de l'aquaporine 2 rénale (Knepper et al., 1994).

Les aquaporines

Ce sont des protéines canaux à eau, de structure tétramérique, dont chaque monomère est formé par six segments transmembranaires en hélice α qui forment un canal à eau (figure 11), le poids moléculaire de la protéine est entre 26 et 34 KDa (Agre, 2002). Ces protéines sont classées en deux groupes selon la nature des éléments auxquels sont perméables: les aquaporines (AQP 0,1,2,4,5,6 et 8) perméables uniquement à l'eau, et les aquaglycéroporines (AQP 3,7,9 et 10) qui en plus de l'eau, laissent diffuser d'autres solutés tels que le glycérol, l'urée et les monocarboxylates (le lactate). Elles sont présentes dans divers organes comme l'œil, l'oreille, les reins, le cerveau, les poumons, le tube digestif, les testicules, et le foie...) (Celine, 2005).

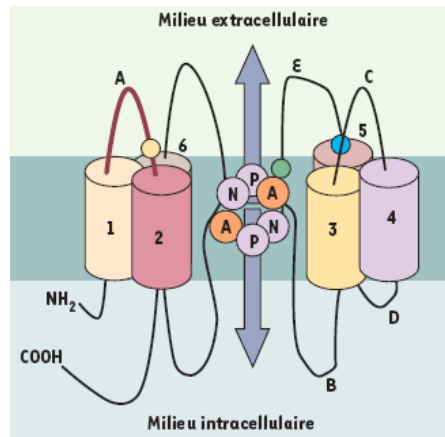


Figure 11: : Schéma montrant la structure d'un monomère d'aquaporine (Celine, 2005).

Le rein

C'est un organe paire rétro-péritonéal situé de part et d'autre de la colonne vertébrale, composé de deux régions distinctes : le cortex et la médulla, celle-ci est subdivisée en deux zones interne et externe. Ces régions sont parcourues par les unités fonctionnelles du rein appelées néphrons dont chacun est composé des éléments suivants:

- ◆ **Le glomérule:** exclusivement dans le cortex, composé de vaisseaux capillaires dont l'endothélium est fenêtré, d'un mésangium contenant les cellules mésangiales, de la matrice, d'un épithélium viscéral (ou podocyte), de sa membrane basale et de la capsule de Bowman et sa membrane basale. Le glomérule est responsable de la production de l'ultrafiltrat de plasma formant l'urine primitive.
- ◆ **Le tubule proximal :** (tube contourné proximal), situé au niveau du cortex et de la pars recta au niveau de la zone externe de la médulla externe. Il se compose de trois segments : S1, S2 et S3), et joue un rôle important dans la réabsorption hydrique, ionique et des solutés organiques.
- ◆ **L'anse descendante grêle de Henlé:** située dans la médulla et perméable à l'eau, elle joue un rôle important dans la réabsorption hydrique, permettant à celle-ci d'être réabsorbée de manière passive suivant le gradient osmotique entre la lumière tubulaire et l'interstitium.
- ◆ **L'anse ascendante de Henlé:** située au niveau de la médulla et du cortex, elle est imperméable à l'eau, et composée d'une partie large et d'une partie fine, elle permet au NaCl d'être réabsorbé de manière active.

- ◆ **Le tube contourné distal:** localisé au niveau cortical, imperméable à l'eau, au niveau duquel se fait une modeste réabsorption d'eau mais permettant une dilution maximale de l'urine.
- ◆ **Le tube collecteur:** étant bordé d'un épithélium constitué de deux types cellulaires : principales et intercalaires qui sont relativement imperméables à l'eau en l'absence de la vasopressine. Il joue un rôle essentiel dans l'équilibre hydrique de l'organisme, sa perméabilité à l'eau étant régulée par la vasopressine via les cellules principales (Laurent, 2005).

L'arginine vasopressine et la pression sanguine

Depuis 1927, Anrep et Stacey ont montré que la vasopressine permet la contraction des artères coronaires. Par ailleurs Oliver et Schafer ont prouvé vers 1995 que l'injection d'extraits hypophysaires provoque une augmentation lente, mais durable de la pression sanguine (Simon, 2008). Cette action a été par la suite attribuée à la vasopressine qui agit sur les récepteurs V1 situés à la surface des fibres musculaires lisses, dont la liaison à la l'AVP induit une vasoconstriction permettant ainsi une augmentation de la pression sanguine.

L'arginine vasopressine et le tube digestif

Des études ont montré que l'AVP contrôle la sécrétion acide de l'estomac en la diminuant. Lors d'un défaut de sa sécrétion, il a été constaté que le pH de l'estomac diminue. Chez le chien, l'action des extraits hypophysaires sur l'intestin grêle est variable, et peuvent même inhiber l'activité péristaltique (Lee, 1966).

Réponses du système à AVP au stress hydrique : rôle des aquaporines 2 (AQ2)

Réponses du système à l'AVP au stress hydrique

Chez la *Mériones Shawi*, rongeur semi-désertique, soumise à une privation hydrique à des durées variables, les résultats obtenus par immunohistochimie de l'expression de l'AVP au niveau des NSO et NPV hypothalamiques, montrent que l'intensité de l'immunomarquage des neurones magnocellulaires augmente en allant de 1 à 2 mois de privation hydrique totale. Ce résultat reflète un état d'activation de ces neurones en réponse au stress de déshydratation constituant ainsi un fort stimulus osmotique permettant la libération de l'AVP hypothalamique dans la circulation générale (Gamrani et al., 2011).

Cette réponse neurohormonale à la déshydratation et aux stimuli osmotiques a été également décrite par plusieurs auteurs. En effet, l'administration intrapéritonéale d'une solution saline hypertonique chez le rat, induit l'activation électrique des neurones vasopressinergiques parallèlement à une augmentation du niveau d'ARNm codant pour l'AVP (Ciosek, 2002; Pirnik *et al.*, 2004). De même, chez la souris soumise à une stimulation osmotique par privation d'eau ou par administration d'eau salée en boisson, les taux d'ARNm codant pour l'AVP dans les NSO et NPV augmentent également, ainsi que sa libération dans la circulation sanguine (Uhl *et al.*, 1985; Lightman et Young, 1987; Landgraf *et al.*, 1988; Meister *et al.*, 1990; Verbalis *et al.*, 1991; Kondo *et al.*, 2004). Au niveau plasmatique, la concentration d'AVP augmente également en réponse à la déshydratation. En effet, chez le rat soumis à une privation hydrique chronique de trois jours sur quatre pendant 4 cycles, l'étude du taux d'AVP circulante par radioimmunologie, montre que la stimulation osmotique par privation hydrique provoque une élévation significative du taux d'AVP circulante (Gharbi *et al.*, 2004). Par ailleurs, chez le rat soumis à une restriction hydrique et/ou alimentaire de 3 jours, le taux plasmatique d'AVP chez les rats déshydratés et/ou dénutris, augmente significativement par rapport aux rats contrôles, contrairement aux dénutris qui ne présentent pas de différence significative par rapport aux témoins (Kasdallah *et al.*, 2005). Dans le cas d'hypo-osmolarité, la synthèse et la libération d'AVP dans la circulation diminue (Antunes-Rodrigues *et al.*, 2004).

Une étude comparative entre la mérieone (*Meriones shawi shawi*) et le rat (*Rattus norvegicus*), concernant leurs réponses hormonales à une déshydratation de 2, 8 et 30 jours, a montré que chez la mérieone, à partir du 8^{ème} jour de privation hydrique, le taux d'AVP circulante augmente comparativement aux témoins, tandis que chez le rat placé dans les mêmes conditions, l'élévation est significative depuis le 2^{ème} jour de privation hydrique (Sellami *et al.*, 2005).

L'hypertrophie constatée des péricaryons des neurones magnocellulaires à AVP hypothalamiques a été également décrite par d'autres auteurs (Theodosis et Poulain 1993; Theodosis, 2002). En 1992, Marzban *et al.* ont étudié chez le rat, la réponse des neurones magnocellulaires vasopressinergiques à une stimulation osmotique chronique par substitution d'eau de boisson par de l'eau saline à 2% pendant 10 jours, ils ont montré que ces neurones s'élargissent significativement par rapport aux témoins. Par ailleurs, Lin *et al.* en 1996, ont étudié par immunohistochimie, la taille des neurones magnocellulaires vasopressinergiques du NSO chez le rat soumis à une déshydratation chronique, ils ont observé une hypertrophie de

ces cellules. De même, pour les neurones magnocellulaires à OT du NSO, cette hypertrophie est également observée lors de la déshydratation et la lactation (Marzban *et al.*, 1992 ; Lin *et al.*, 1996).

Cette hypertrophie reflète de profondes modifications au niveau la machinerie cellulaire, rejoignant les effets observés chez les deux types de neurones (à AVP et à OT) déjà décrits précédemment en réponse à la déshydratation. Ces modifications cytologiques de ces neurones notamment les vasopressinergiques, auront des répercussions sur d'autres structures du cerveau entre autres le système glial (les astrocytes).

Effet du stress hydrique sur l'AQ2 au niveau du rein

L'étude immunohistochimique de l'expression de l'AQ 2 au niveau du rein de mériones déshydratées par une privation hydrique prolongée d'un, 2 et 3 mois montre que l'expression de cette protéine canal hydrique augmente progressivement au niveau médullaire à partir du premier mois de déshydratation et s'accroît vers le deuxième et le troisième mois (Elgot *et al.*, 2017). Cette expression protéique au niveau du rein étant régulée par l'AVP circulante, celle-ci augmente en réponse aux conditions du stress hydrique (Uhl *et al.*, 1985 ; Landgraf *et al.*, 1988 ; Verbalis *et al.*, 1991 ; Theodosis et Poulain 1993 ; Pirnik *et al.*, 2004 ; Sellami *et al.*, 2005). En effet, chez le rat traité pendant 60 h par l'OPC-31260 : un antagoniste spécifique du récepteur V2 de l'AVP au niveau des tubes collecteurs du rein, l'étude par immunohistochimie, Western blot et par Northern blot a montré que l'expression d'ARNm codant pour l'AQ2 et le taux de cette protéine au niveau médullaire, diminuent parallèlement à une augmentation de la diurèse (Marples *et al.*, 1998). De plus, l'étude par Western blot du taux d'AQ2 rénale, chez le rat soumis à une déshydratation chronique par réduction progressive de l'apport d'eau (10 ml d'eau pendant les 3 premiers jours, 5 ml pendant les deux jours suivants puis privation hydrique complète pendant les 24 h précédant le sacrifice), a montré une augmentation de l'expression de l'AQ2 au niveau de la zone profonde de la médullaire externe rénale (Laurent, 2005).

En plus du rôle de l'AVP dans la régulation de l'expression de l'AQ2 au niveau du rein, d'autres mécanismes « AVP-non dépendants » y interviennent aussi. En effet, chez des rats même traités par un antagoniste des récepteurs V2 de l'AVP puis soumis à une restriction hydrique, le taux d'AQ2 augmente (Marples *et al.*, 1998 ; Murillo-Carretero *et al.*, 1999).

Réciproquement, on assiste à une diminution de l'expression de l'AQ2 chez des rats ayant reçu une charge hydrique simultanément avec une administration d'AVP (Ecelbarger *et al.*, 1997).

La combinaison des deux mécanismes « AVP-dépendants » et « non dépendants », peuvent expliquer en partie l'augmentation très nette de l'expression de l'AQ2 donnée par nos résultats, observée au niveau médullaire, chez la mérione déshydratée 3 mois par rapport à 2 et à 1 mois.

b) Stress hydrique et l'ocytocine (OT)

La proximité anatomique entre les structures sécrétoires de la vasopressine et de l'ocytocine, ainsi que d'autres similitudes, laissent à supposer une nature similaire des modifications de la vasopressine et de l'ocytocine induites par le stress. L'ocytocine joue un rôle majeur dans l'accouchement, la lactation, la contraction utérine, l'amour, et la suppression de la peur (Williams and Pettibone, 1996 ; Freidinger et Pettibone, 1997). Lorsqu'une augmentation de l'osmolarité plasmatique est détectée par les osmorécepteurs spécifiques des neurones situés au niveau des OCVs, dont les axones projettent vers les NSOs et les NPVs, ou par les osmorécepteurs intrinsèques des NMCs dont les axones parcourent de haut en bas la tige pituitaire pour venir se terminer dans le lobe postérieur de l'hypophyse au niveau duquel ils déversent l'AVP et l'OT dans les capillaires sanguins (Zhu *et al.*, 2011).

L'injection de solution saline hypertonique a entraîné une augmentation extrême de l'ocytocine plasmatique, en particulier après 30 minutes (Whitnall, 1993). En effet, la libération d'ocytocine s'est révélée augmentée en réponse à divers autres types de contention ou d'immobilisation, éther, hypoglycémie, nageant chez le rat (Lang *et al.*, 1983) en réponse à l'hypoglycémie induite par l'insuline. d'autres stimuli de stress chez les humains (Fisher *et al.*, 1987; Nussey *et al.*, 1988; Chiodera *et al.*, 1992).

Par ailleurs, l'augmentation de l'ocytocine plasmatique s'est révélée être potentialisée chez des rats privés d'eau pendant 48 h. Il a été également observé que chez les rats la libération d'ocytocine induite par le stress n'était pas différente de celle des témoins nourris, mais une déshydratation supplémentaire entraînait à nouveau une libération prononcée d'hormones (Jezova *et al.*, 1995).

c) Autres systèmes impliqués dans la réponse au stress hydrique

i. Neurotransmetteurs classiques locaux interagissant avec les NMCs

Les NMCs reçoivent de nombreuses afférences provenant des neurones glutamatergiques, GABAergiques, catécholaminergiques, cholinergiques, sérotoninergique et histaminergiques. L'administration d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs pour ces divers neurotransmetteurs induit une diversification des réponses hormonales neurohypophysaires à la déshydratation. Par conséquent, ces neurotransmetteurs classiques sont susceptibles d'être impliqués dans la régulation de la synthèse de l'AVP et de l'OT (Johnson and Thunhorst, 1997; Van de Kar et Blair, 1999). Ainsi, une étude a démontré que la déshydratation conduit à une augmentation de la libération du glutamate et du GABA dans le NSO et aussi une augmentation de la synthèse de la norépinephrine (Di and Tasker, 2004).

Par ailleurs, des chercheurs ont montré que l'oxyde nitrique (NO) peut aussi jouer un rôle important dans l'équilibre des fluides corporels en modulant la sécrétion d'AVP et d'OT dans le Système Hypothalamo-Neurohypophysaire (SHN). En effet, les taux de NO synthase (NOS) augmentent dans l'ensemble du SHN pendant stimulation osmotique aigue ou chronique ou durant une privation hydrique (Kadekaro, 2004). La cascade de signalisation NO peut réguler la libération de l'AVP et de l'OT soit en renforçant l'expression des canaux Ca^{2+} et K^{+} (BK channels) (Kadekaro et al., 2006), ou en facilitant, en partie, la libération locale de glutamate et d'aspartate après une privation hydrique (Gillard et al., 2007). Face à cette situation de stress hydrique, l'organisme fait recours au comportement dipsique, ou de prise de l'eau, dans la mesure où il concourt à maintenir constante la masse liquidienne de son corps pour compenser le déficit hydrique. La sensation de soif peut être annulée par injection intra-cérébro-ventricular (i.c.v) de l-arginine qui inhibe AngII (Kadekaro, 2004).

ii. Neuropeptides colocalisés avec l'AVP et l'OT dans les NMCs

Les techniques immunocytologiques, particulièrement à double marquage, démontrent la présence de nombreux neuropeptides qui colocalisent avec l'AVP et l'OT dans les NMCs. Certaines de ces substances sont impliquées dans la fonction osmotique, tels que l'AngII, la corticolibérine (CRH), l'apéline (APL), la galanine (GAL) et le neuropeptide Y (NPY).

AngII : l'AngII et son récepteur de type I (AT-I) sont colocalisés dans les OCVs. Elle est localisable également au niveau des corps cellulaires situés dans certaines régions

cérébrales, incluant le NSO et le NPV, où l'AngII est colocalisée avec l'AVP. De plus, des lésions de l'aire antéroventrale du troisième ventricule (AV3V) et une injection i.c.v de l'AngII indique que ce peptide joue un rôle primordial dans le système rénine-angiotensine-aldostérone, la régulation de la balance hydrominérale et la maintenance du volume et de la tension artérielle. Cela se produit à travers ses effets sur son récepteur AT-I ou par interaction avec d'autres hormones telles que l'ANP et le NO en régulant la libération de l'AVP et de l'OT (Johnson et Thunhorst, 1997; Antunes-Rodrigues et *al.*, 2004; Bundzikova et *al.*, 2008).

CRH : elle est exprimée dans plusieurs régions cérébrales chez le rat adulte, mais le plus souvent dans les neurones parvocellulaires du NPV. CRH est connue pour son implication dans lors de la réponse au stress, il régule certains mécanismes endocriniens, comportementaux et immunitaires. Pendant la stimulation osmotique, une augmentation de l'immunoréactivité à CRH a été observé dans les NMCs oxytocinergiques, le NPV et le NSO, avec une forte expression significative de l'ARNm codant pour le récepteur-1 de la CRH, ce qui indique qu'il existe une implication directe de cette neurohormone dans la régulation des deux neuropeptides AVP et OT (Arima and Aguilera, 2000). Une étude menée par Lauand et ses collaborateurs a démontré qu'une augmentation significative des taux de l'ANP, de l'OT, de l'AVP et de la corticostérone plasmatiques a été observée après micro-injections i.c.v d'une solution hypertonique de NaCl, d'AngII ou de carbachol. De plus, un prétraitement avec la dexaméthasone a diminué les taux de corticostérone et de l'OT plasmatiques, sans aucun changement dans la sécrétion de l'AVP. En outre, une augmentation significative de l'IR -Fos a été enregistrée au niveau du MnPO, du PVN et du NSO après une stimulation i.c.v. Ces réponses peuvent être modulées par les glucocorticoïdes, ce qui implique que la CRH peut également réguler indirectement la sécrétion de l'AVP et de l'OT (Lauand et *al.*, 2007).

Apéline (APL): C'est un ligand endogène du récepteur membranaire couplé aux protéines G, appelé APJ. Il a été identifié par Tatemoto et ses collaborateurs en 1998 à partir d'extraits d'estomac de bœuf lors de la recherche du ligand endogène d'un récepteur orphelin ; le récepteur APJ (Tatemoto et *al.*, 1998). Il existe plusieurs isoformes de ce peptide, comme l'apéline-36 et l'apéline-13. L'APL et l'APJ sont exprimés dans le SNC, spécifiquement dans l'hypothalamus et dans de nombreux tissus périphériques, comme le cœur, les poumons, les cellules de l'endothélium capillaire, le adipocytes et les muscles squelettiques. Ce peptide est impliqué essentiellement dans la régulation de la prise hydrique par ses effets diurétiques, des fonctions cardiovasculaires, de la prise alimentaire, de la prolifération cellulaire, l'angiogenèse

et des réponses immunitaires (Reaux *et al.*, 2001 ; Dray *et al.*, 2010). L'APL est colocalisée avec l'AVP et l'OT dans les NMCs du NSO et du NPV, où il agit pour réguler le système vasculaire. En effet, une étude, menée par Reaux *et al.* a démontré qu'une administration de l'APL par voie i.c.v réduit significativement la prise de l'eau, avec une diminution significative des taux de l'AVP circulant chez des souris privées d'eau (Reaux *et al.* 2001). En outre, une autre étude a montré que les neurones immunoréactives à l'APL (IR-APL), du NSO et du NPV, expriment également l'AVP. De ce fait, l'IR-APL augmente significativement, dans les cellules magnocellulaires, après 24 ou 48 heures de déshydratation, alors que l'IR-APL diminue d'une manière significative dans les neurones exprimant l'AVP. La déshydratation induit une augmentation de l'IR-APL, après une injection centrale d'un antagoniste du récepteur AVP-1, ceci constitue une preuve complémentaire, prouvant que le neuropeptide APL est impliqué dans la régulation de l'homéostasie des fluides corporels par l'intermédiaire de la régulation croisée (*cross-regulation*) de la libération AVP (De Mota *et al.*, 2004 ; Llorens-Cortes and Moos, 2008).

GAL : La galanine est un peptide composé de 29 acides aminés (30 chez l'homme), isolé en 1983 à partir de l'intestin de porc et il est largement distribué dans le SNC du rat. Il joue un rôle dans de nombreuses fonctions physiologiques, il est impliqué dans la régulation du sommeil et d'éveil, de la reproduction, de la nociception, de la cognition et de l'homéostasie énergétique et osmotique. Au niveau de l'hypothalamus, la GAL se localise particulièrement dans l'aire préoptique, le NSO, le NPV, le noyau arqué et l'EM. L'immunoréactivité à la GAL et à son ARNm a été évaluée au niveau des NMCs du NSO et du NPV. La galanine est cosynthétisée avec l'AVP dans ces deux noyaux. De ce fait, durant la déshydratation, l'ARNm de la GAL est surexprimé dans les neurones magnocellulaires des NSO et des NPV, alors que l'expression de la protéine galanine diminue au niveau des NSO, des NPV et de la posthypophyse. Par ailleurs, Chez le rat hydraté normalement, une injection i.c.v de cette protéine les taux de l'OT hypothalamiques et neurohypophysaires, mais elle conduit, plutôt, à une augmentation nette de sa concentration plasmatique. En outre, la galanine a provoqué une diminution de l'AVP dans l'hypothalamus, sans aucun effet sur sa concentration neurohypophysaire. En revanche, chez le rat privé d'eau, l'administration i.c.v de la GAL a induit une inhibition significative du relargage de l'AVP et de l'OT à partir du SHN, en conduisant à une diminution significative des concentrations plasmatiques de l'AVP et de l'OT. Ces résultats suggèrent que l'effet modulateur de la GAL sur la libération de l'AVP et de l'OT dépend de l'état d'hydratation des animaux expérimentés. Cette protéine agit comme un

neuromodulateur inhibiteur de la sécrétion d'AVP et d'OT dans les conditions du stress hydrique et de déshydratation (Ciosek and Cisowska, 2003; Kozoriz et al. 2006; Lang et al. 2007).

Neuropeptide Y (NPY): c'est un neuropeptide de 36 acides aminés qui agit, physiologiquement, comme un neurotransmetteur dans le SNC et le système nerveux autonome humain, de légères variations de ce peptide se trouvent chez les animaux (Tatemoto, 2004). Dans le système nerveux autonome, il est produit principalement par les neurones du système nerveux sympathique et sert comme un vasoconstricteur puissant et provoque également la croissance de tissu adipeux (Kuo et al., 2007). Dans le SNC, il est synthétisé par plusieurs régions cérébrales, y compris l'hypothalamus. Il est colocalisé avec l'AVP et l'OT dans les NMCs du NSO et du NPV, où il est impliqué dans l'augmentation de la prise alimentaire et du stockage d'énergie sous forme de graisse, la réduction de l'anxiété, du stress et de la nociception, la modulation du rythme circadien, la réduction volontaire de la prise d'alcool, le contrôle de crises épilepsie, la neuroprotection, la neurogenèse, l'abaissement de la tension artérielle et la régulation de l'homéostasie hydrique (Larsen *et al.*, 1993; Urban et al. 2006 ; Urbán and Guillemot, 2014). Sous les conditions basales, l'expression de l'IR au NPY se manifeste principalement dans les fibres du NPV et du NSO. En soumettant les animaux à des facteurs engendrant le stress osmotique, soit la privation hydrique ou le remplacement de l'eau potable par une solution saline hypertonique, augmente de manière significative de l'expression du NPY et de l'ARNm correspondant à son récepteur Y1 dans le NPV et le NSO (Larsen et al. 1993; Urban et al. 2006 ; Urbán and Guillemot, 2014).

iii. Autres substances impliquées dans le processus de la déshydratation

Œstrogènes (Es) : Diverses études ont démontré l'influence de ce groupe de stéroïdes influence l'équilibre des fluides corporels, mais le mécanisme et le lieu de leur action précis, leur permettent de mener à bien ce rôle, ont été récemment révélés. L'interprétation de l'existence de récepteurs des Es (ER) dans les tissus neuronaux, n'ayant aucune relation directe avec la reproduction, a conduit à l'hypothèse que l'expression des ERs dans les noyaux cérébraux est essentielle pour le maintien de l'osmolarité. En effet, dans le cerveau du rat l'ER β a été mis en évidence dans les NMCs exprimant l'AVP, alors que l'ER α est densément exprimé dans les neurones sensoriels de l'OCV dans le cerveau antérieur basal. Durant les conditions de repos, l'ER β est fortement exprimé par les NMCs produisant l'AVP, tandis que pendant un

stress d'hyperosmolarité, l'expression de ce récepteur est significativement réduite (Sladek et Somponpun, 2008).

Obestatine: Samson et ses collaborateurs ont démontré, en 2007, que la sécrétion de l'AVP, induite par déshydratation, a été inhibée par l'obestatine d'une manière dose-dépendante, sans aucun effet sur les concentrations plasmatiques d'OT. L'injection centrale d'anticorps anti-obestatine provoque une surexpression de l'AVP pendant la privation hydrique. L'obestatine peut être, donc, un facteur important pour le maintien de l'homéostasie hydrominérale (Samson et al., 2007).

Autres protéines : en 2007, Gouraud et ses collaborateurs ont essayé d'étudier les effets de la déshydratation sur 70 protéines au niveau du NSO et du lobe neurointermédiaire (LNI) pituitaire, y compris 45 protéines produites dans le LNI, en utilisant la technique d'électrophorèse bidimensionnelle différentielle. En outre, dans le contexte de la même étude en utilisant la technique de spectrométrie de masse MALDI (en anglais *Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation*), certaines de ces protéines ont été identifiées avec succès. Ainsi, ces protéines peuvent jouer un rôle de régulateur du SHN lors de la déshydratation (Gouraud et al., 2007).

Brièvement, ces études indiquent que le SHN est soumis à l'action de plusieurs facteurs dont la fonction est intimement liée à la plasticité cérébrale après déshydratation. En plus de leur activation directe suite d'une déshydratation induite par privation hydrique ou la prise d'une solution hypertonique saline, la libération de l'AVP et de l'OT est également modulée par de nombreux autres facteurs, pouvant être glutamatergiques, GABAergiques, noradrénergiques, angiotensinogènes, la CRH, l'APL, la GAL, l'obestatin, et les Es.

II.3.3.4. Effets sur le système glial

a) Classification et fonctions des cellules gliales

i. Définition et rôles

Les cellules gliales (du latin "gloios: glu") étaient considérées depuis jadis comme la colle qui retenait le tissu nerveux, elles sont très nombreuses et occupent jusqu'à la moitié du volume nerveux. Ce sont de petites cellules par rapport aux neurones, et 5 à 50 fois plus nombreuses. Étant incapables de générer un potentiel d'action ni même de le transporter. Elles ont

le pouvoir de se diviser même chez l'adulte (Gerard *et al.*, 1999 ; Gerard and Grabowski, 2002). Ces cellules possèdent plusieurs fonctions, entre autres ; l'édification du système nerveux, faisant appel à la glie radiale (éphémère) (Rakic, 1982), la nutrition et la préservation du fonctionnement des neurones, influençant ainsi leur morphologie et leur différenciation (Hunter-Shaedle, 1997) et la réorganisation synaptique en réponse au stress, surtout le stress osmotique (Hawrylak *et al.*, 1998; Hatton, 1999; Gamrani *et al.*, 2003).

ii. Types de cellules gliales

- **Les ependymocytes**

- *Les épendymocytes classiques*

Elles constituent la majeure partie de l'épendyme séparant le parenchyme cérébral du liquide céphalorachidien, au niveau de cette structure elles sont en association avec les tanicytes.

- *Les épendymocytes spécialisées*

Ce sont des épendymocytes classiques ayant subi au cours du développement, une différenciation particulière édifiant ainsi des structures individualisées : les organes circumventriculaires.

- **Les tanicytes**

Présentes au niveau de l'épendyme, elles sont co-localisées avec les ependymocytes. Les tanicytes diffèrent des ependymocytes par leurs structures, leurs localisations, leur contenu enzymatique et aussi leurs fonctions. Elles établissent des contacts entre le liquide céphalorachidien et le système porte hypothalamique (Bruni, 1998) ce qui laisse supposer leur implication dans des fonctions neuroendocriniennes.

- **Les astrocytes**

Elles sont de grande taille et de forme arrondie ou à symétrie radiale. Ces cellules entourent les neurones et se trouvent en contact étroit avec les vaisseaux sanguins du neuropile. Grâce aux pieds astrocytaires, elles régulent les échanges entre circulation sanguine et tissu nerveux, jouant ainsi le rôle de barrière : c'est la barrière hématoencéphalique (Michael *et al.*, 2000).

- **La microglie**

Elle est constituée par des cellules de petite taille et de forme irrégulière, elle intervient lors d'une lésion du tissu nerveux. Par analyse microscopique il a été montré que ce type de cellules envahit le tissu lésé. Elle a aussi un rôle phagocytaire des débris des autres cellules, de même que les astrocytes, elle est capable de proliférer chez l'adulte (Michael *et al.*, 2000).

- **Les oligodendrocytes**

Sont de grandes cellules, dont le rôle est la synthèse de la myéline par enroulement de leurs membranes plasmiques autour des axones des neurones, ainsi un seul oligodendrocyte peut myéliniser plusieurs axones à la fois (Michael *et al.*, 2000).

- **Les marqueurs gliaux**

Le maintien et la stabilisation de l'architecture cellulaire sont assurés par les filaments intermédiaires (Hertz, 1992). Ils sont nombreux et de fonctions variables:

- **La vimentine (Vim):** étant le premier type de filaments intermédiaires synthétisés au cours du développement (Sarnat, 1992). Chez l'adulte son taux diminue au dépend de la protéine gliofibrillaire acide (GFAP) au niveau des astrocytes (Pixley et De Vellis, 1984). Cependant, certaines structures gardent toujours cette expression à savoir les ependymocytes spécialisées de l'organe sous commissural (Laalaoui *et al.*, 1996).
- **La protéine S100 (PS100):** elle prend son nom de sa solubilité dans le sulfate d'ammonium à 100%. C'est une protéine cytoplasmique localisée dans les ependymocytes classiques, oligodendrocytes et les cellules de Schwann. Son expression varie entre les espèces en fonction de la présence ou l'absence de l'innervation sérotoninergique, il semble que cette protéine joue un rôle dans la croissance neuritique des neurones à sérotonine (Zhou *et al.*, 1995).
- **La protéine gliofibrillaire acide (GFAP):** c'est une protéine acide, généralement polymérisée dans les cellule. C'est le filament intermédiaire spécifique des astrocytes matures (Bignami et Dahl, 1977). Elle intervient dans la croissance des astrocytes, la modulation de l'efficacité synaptique (Mc Call *et al.*, 1996) et dans les processus de régulation de la croissance des cellules gliales (Toda *et al.*, 1994).

iii. *.Rôle de l'astroglie dans la régulation de la balance hydrique centrale et le maintien de l'intégrité neuronale*

Dans le cerveau des mammifères, le maintien de l'homéostasie hydrique corporelle est une fonction essentielle et critique, celle-ci est maintenue par l'interaction dynamique entre les systèmes neuronaux et gliaux. Afin de comprendre de cette interaction, plusieurs équipes de recherche ont essayé d'étudier l'effet du stress osmotique, induit par déshydratation, sur les systèmes neuronaux et gliaux dans le SON et le PVN de l'hypothalamus.

En effet, une étude menée par notre équipe de recherche montre que l'immunoréactivité de l'AVP dans le SON et le PVN de Meriones était significativement augmentée après 1 et 2 mois de privation hydrique et cette augmentation d'immunoréactivité est positivement corrélée au temps de privation hydrique (Gamrani et *al.*, 2011). Cette découverte peut être due à une augmentation de la synthèse d'AVP dans le SON et le PVN et / ou à une diminution de la libération d'AVP dans ces noyaux, suggérant que l'AVP est stockée pour être libérée dans le sang (Ciosek, 2002). D'autres chercheurs ont montré une augmentation de la biosynthèse des hormones neurohypophysaires, du transport axonal et de la libération (Ciosek, 2002) ainsi qu'une augmentation de la décharge bioélectrique des neurones vasopressinergiques des noyaux hypothalamiques magnocellulaires lors d'une déshydratation progressive (Poulain et Wakerley, 1982). Ces résultats sont accompagnés d'une élévation de la concentration plasmatique d'AVP (Ciosek et *al.*, 1993, Windle et *al.*, 1993) et d'urine (Lacas-Gervais et *al.*, 2003). Ces données pourraient expliquer et confirmer que l'immunoréactivité accrue de l'AVP est due à une augmentation de la synthèse. De plus, il est bien connu que dans des conditions d'hyperosmolarité ou de déshydratation du liquide extracellulaire, la libération d'AVP dans le sang (Bourque, 1999; Van de Heijning et *al.*, 1991, ; Jarvis et *al.*, 1995) et le liquide céphalorachidien (Ivanyi et *al.*, 1995) est augmentée. En effet, chez les rats de laboratoire, la privation hydrique augmente la concentration d'AVP dans le SON et le PVN et la libération d'AVP dans le sang, diminuant ainsi les taux d'AVP dans l'hypothalamus et l'hypophyse (Meister et *al.*, 1990, Carter and Murphy, 1991). En outre, des résultats de recherche issus de notre laboratoire ont pu montrer deux changements structurels majeurs en réponse aux différents états de déshydratation: premièrement, il a été constaté une augmentation des projections d'AVP reliant le SON et le PVN qui forment un véritable réseau entre ces noyaux ; un phénomène qui reste obscur, ce qui laisse à penser en l'existence d'une sorte de neuromodulation qui peut être exercée entre les populations vasopressinergiques à la fois sur le

SON et le PVN (Gamrani et al., 2011). Ludwig et al. (2005), montrent une population de neurones hypothalamiques magnocellulaires libérant l'AVP de leurs dendrites et soma. Ce mode de libération et de communication interneuronale permet aux molécules AVP d'agir comme neuromodulateurs sur les récepteurs à une certaine distance de leur site de libération (Ludwig et al., 2005). Les neurones magnocellulaires sont, donc, capables de répondre, anatomiquement et physiologiquement, aux changements d'osmolarité provoqués par la déshydratation (Oliet and Bourque, 1994).

De plus, des résultats de notre laboratoire ont montré qu'il y a une augmentation de la taille des neurones magnocellulaires après 2 mois de déshydratation (Gamrani et al., 2011). Cette découverte peut être due au développement d'organites intracellulaires, qui sont impliquées dans la synthèse des peptides en conséquence du besoin accru de libération d'hormones (Hatton and Walter, 1973, Arnauld et al., 1993). De plus, de nombreuses études tentent d'expliquer cette plasticité structurelle par deux mécanismes possibles expliquant la plasticité structurelle des neurones hypothalamiques magnocellulaires au cours de la déshydratation chronique. D'une part, le premier mécanisme étant la stimulation osmotique qui active directement les neurones magnocellulaires, puis provoque la plasticité structurelle. Une osmolarité élevée est connue pour modifier directement l'activité électrique des cellules (Oliet et Bourque, 1994, Mason, 1980). D'autre part, le deuxième mécanisme se manifeste par le fait que l'entrée excitatrice de la paroi antérieure des régions du troisième ventricule (AV3V) stimule synaptiquement la plasticité structurelle (Johnson, 1985, Miyata et al., 1996).

Par ailleurs, en revenant aux résultats obtenus par notre équipe de recherche, Gamrani et al., (2011), l'étude immunohistochimique de GFAP dans les conditions de stress osmotique, induit par la privation hydrique prolongée chez la *mériones shawi*, montre que le SON et le PVN sont significativement affectés par les états de déshydratation chez cet espèce semi-désertique. La comparaison entre les groupes témoins et déshydratés montre que l'immunoréactivité de la GFAP a diminué après 1 et 2 mois de privation hydrique. Cette découverte pourrait être expliquée, comme rapporté précédemment par de nombreuses études d'ultrastructure après des conditions de lactation et de déshydratation, par une réduction significative des processus astrocytaires qui séparent normalement les MNC, leurs dendrites et leurs synapses (Modney and Hatton, 1990 ; Hatton and Li, 1997). Cette réduction peut être due à un réarrangement des processus astrocytaires en réponse à des états de déshydratation ou de réhydratation, comme cela a été démontré par Hawrylak et al. (1999) (Hawrylak et al., 1999).

De plus, des travaux antérieurs montrent que la stimulation du SON et du PVN chez les rats par privation hydrique entraîne un remodelage profond de ces noyaux et de leurs astrocytes voisins (Tweedle et Hatton, 1977, 1984). Les résultats de ces travaux peuvent être également expliqués par une réduction de la protéine GFAP qui se rapporte à l'expression de son ARNm. En fait, il a été montré que la réduction apparente de la protéine GFAP est liée à l'expression de son ARNm chez le rat déshydraté, telle que visualisée par hybridation in situ (Lally et al., 2005). La même étude utilisant la densitométrie des grains d'argent dans le SON a révélé de faibles niveaux d'expression de l'ARNm chez les animaux témoins et les animaux déshydratés de 2 jours. Inversement, le SON des sujets déshydratés de 7 jours affichait significativement plus de grains d'argent (Lally et al., 2005).

Cela peut également être dû à la rétraction des processus astrocytaires entre les neurones au niveau du SON et du PVN, facilitant la libération de l'AVP des cellules neuroendocrines magnocellulaires (Hatton, 1997, Theodosis et Poulain, 1993). Ces résultats suggèrent une réelle communication entre les neurones AVP et leurs astrocytes environnants dans les deux noyaux SON et PVN le rongeur *M. shawi*. Ainsi, la rétraction des astrocytes et de leurs processus s'accompagne d'une augmentation de la densité des neurones AVP et de leurs fibres en saillie en réponse à cette situation de stress osmotique. Cette communication étroite entre les astrocytes et les neurones AVP pourrait être la base du contrôle central de l'homéostasie hydrique corporelle, fournissant à certaines espèces désertiques et semi-désertiques, comme la *Mériones shawi*, une résistance miraculeuse à la privation hydrique.

iv. Rôle des organes circumventriculaires dans le contrôle du bilan hydrominéral : l'Organe sous Commissural (OSC) et la Fibre de Reissner (RF)

L'organe sous commissural (OSC) est l'un des organes circumventriculaires (Castaneya-perdomo, 1985), dérivant de l'épendyme et localisé dans la région dorso-caudale du troisième ventricule sous la commissure postérieure (figure 12). Chez l'homme, le maximum de son développement est atteint durant la vie fœtale et régresse lors de la période postnatale précoce (Oksche, 1956; Wislocki et Roth, 1958; Rakic, 1965; Wildi et Frauchiger, 1965). Cet organe libère dans le liquide céphalorachidien une glycoprotéine appelée Fibre de Reissner (RF) (Oksche 1969 ; Oksche *et al.*, 1993) dont la découverte remonte à 1860 par E. Reissner (Reissner, 1860).

l'OSC est la cible de plusieurs innervations : cholinergique (Rechardt and Leonieni, 1972), peptidérgique (vasopressine et oxytocine) (Buijs et Pevet, 1980), GABAérgique (Gamrani *et al.*, 1981) catécholaminérgique (Balaban *et al.*, 1994) et sérotoninérgique (Fuxe, 1965; Bjorklund *et al.*, 1972; Gamrani, 1984; Voutsinos *et al.*, 1994 ; Didier-Bazes *et al.*, 1997). L'innervation à sérotonine est très développée chez la *Mériones shawi* et débute à un âge très précoce contrairement au rat (Laalaoui *et al.*, 2001).

Le rôle exact de l'OSC et sa sécrétion a fait l'objet de plusieurs hypothèses, à savoir son implication dans la détoxification du liquide céphalorachidien (Dideren *et al.*, 1983; Bouyatas and Gamrani, 2007), la survie neuronale (Monnerie *et al.*, 1995) et la régulation de la balance hydrominérale (Severs *et al.*, 1993; Chatoui *et al.*, 2012), ainsi, la privation hydrique affecte l'activité sécrétoire de l'OSC. Chez l'espèce *Rana temporaria* soumise à la déshydratation, cette activité augmente (Vullings et Diederer, 1985), contrairement à la *Mériones shawi*, chez qui la sécrétion diminue (Elgot *et al.*, 2009), ce qui impliquera cet organe via sa sécrétion dans le bilan hydrominéral.

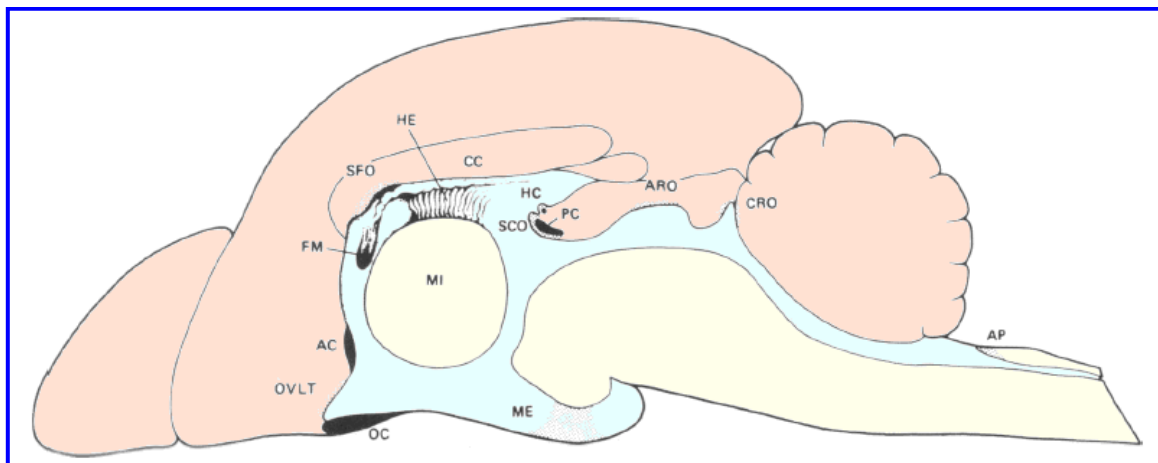


Figure 12: Schéma montrant l'emplacement des organes circumventriculaires chez le rat. (Collins et Woollam, 1981). Chiasma optique (OC), commissure antérieure (AC), corps calleux (CC), commissure postérieure (PC), masse intermédiaire (MI), foramen de Monro (FAM), éminence médiane (ME), organe vasculaire de lame terminale (OVLT), organe sous fornical (SFO), épendyme habénulaire (HE), commissure habénulaire (HC), organe sous commissural (SCO), organe de la cavité aqueducale (ARO), organe de la cavité colliculaire (CRO), area postrema (AP).

v. Réaction du système glial en réponse au stress hydrique et plasticité gliale

Les noyaux SON et PVN constituent des exemples évidents de plasticité dépendante de l'activité neurogliale, dans laquelle certaines conditions physiologiques s'accompagnent de changements structuraux des neurones, leurs projections les cellules astrogliales environnantes sont intimement impliquées dans les fonctions des cellules magnocellulaires (MNC) (Theodosis et Poulain, 1993, Piet et al., 2004). Au niveau de l'hypothalamus, les astrocytes, en plus de leur fonction de soutien des mécanismes métaboliques, elles jouent un rôle important dans la modulation de la communication neuronale (Piet et al., 2004). Le SON répond à une variété de stimuli tels que la lactation, l'accouchement ou la déshydratation (Hatton, 1997). De nombreuses études de microscopie électronique ont montré qu'il y a une réduction significative des processus astrocytaires qui séparent normalement les MNC, leurs dendrites et leurs synapses (Hatton, 1990, 1997 ; Salm et al., 1998, Theodosis et Poulain, 1993). Cette découverte s'accompagne d'une augmentation de l'excitabilité des MNC et de la libération d'AVP (Hatton, 1990, 1997, Theodosis et Poulain, 1993). Des études immunohistochimiques antérieures ont déterminé que l'immunoréactivité de la GFAP est significativement diminuée pendant la période de déshydratation (Landry et al., 1994). Ces diminutions sont en outre accompagnées d'une diminution de la densité de surface des astrocytes de la SON (Hawrylak et al., 1999).

MATERIELS ET METHODES

I. Les animaux utilisés

Toutes les expériences ont été réalisées sur des rats adultes mâles de la souche Wistar Dawley, pesant entre de 200 et 350 g. Les animaux ont été élevés pendant plusieurs générations à l'animalerie de la faculté des sciences Semlalia, université cadi Ayyad.

Les rats sont placés dans des cages collectives en plexiglas avec accès *ad libitum* à la nourriture et l'eau dans une animalerie climatisée (22-23°C) et sous éclairage artificiel afin d'assurer un rythme jour/nuit de 12h/12h.

Toutes les expérimentations animales réalisées durant ce travail, sont en conformité avec l'arrêté européen du 1^{er} février 2013, relatif à l'évaluation éthique et à l'autorisation des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales. Ainsi, les sacrifices des rats ont été réalisés sous anesthésie profonde à l'aide de l'uréthane afin d'éviter la souffrance et la douleur des animaux.

Les animaux en cours d'expérimentation sont suivis quotidiennement et tout animal qui présente des signes d'infection systémique ou malaise générale est euthanasié.

II. Induction du stress hydrique chez les rats

Les rats mâles adultes sont répartis entre 3 groupes :

Groupe déshydraté 1 semaine (D1s) : (n=6; 270.30±/ 22.46), les rats sont déshydratés par restriction hydrique totale (cages sans biberons) avec accès *ad libitum* à la nourriture (mélange de blé et de bouchérons professionnels secs).

Groupe déshydraté 2 semaines (D2s) : (n=6; 266.27±/ 25.75), les rats sont privés d'eau de la même façon pendant 2 semaines continues.

Groupe témoin de contrôle (C) : (n=6; 279.25 g ±/ 24.55) : les rats ont accès libre à l'eau et à la nourriture.

III. Etude pondérale et morphométrique

III.1. Etude pondérale

Les animaux ont été pesés à la fin de la première et la deuxième semaine de la privation hydrique. Toutes les mesures sont réalisées toujours au même moment de la journée entre 16h et 17h PM à l'aide d'une balance appropriée à affichage numérique (PCB-1000-1, portée (Max) 1000 g).

III.2. Etude morphométrique de quelques organes vitaux

Après sacrifice de chaque animal, les organes vitaux suivants sont prélevés délicatement à savoir : le foie, la rate, les reins, les testicules et le cerveau. Les organes sont pesés grâce à une balance analytique spéciale (ABS80-4, portée 83g, erreur 0.1 mg). Ainsi, la moyenne du poids de chaque organe de chaque groupe est notée.

IV. Etude neurocomportementale

En vue d'examiner les possibles atteintes neurocomportementales accompagnant les altérations centrales des composantes neurologiques connues par leur contrôle des différents comportements animaux, nous avons examiné l'activité locomotrice et l'état d'anxiété des animaux en plus de la réponse à la douleur périphérique et cela par usage de différents dispositifs:

IV.1. Etude de l'activité locomotrice: Test du champ ouvert "open field"

Pour évaluer l'activité locomotrice, nous avons eu recours au test du champ ouvert "open field test". Il consiste en une enceinte carrée d'une surface de 1 m² et de 30 cm de hauteur (1m x 1m x 30 cm) en bois peint en blanc, la surface du fond est subdivisée en 25 carrés de 25 cm² identiques (figure 13).

Avant d'entreprendre le test, chaque animal est habitué individuellement en le plaçant dans le dispositif pendant 10 min d'exploration par jour durant les trois jours précédant le test (Swain et al., 1998).

Le test commence en plaçant chaque animal au centre du champ ouvert (bien nettoyé à l'alcool 70°) et éclairé par une lampe de 60W. Ensuite, les mouvements de l'animal sont

librement enregistrés pendant 5 min par une caméra placée au haut du dispositif. L'étude est faite entre 12h et 14h (SUR.CAM.FACT2).

Les vidéos sont par la suite examinées et le nombre de cases parcourues est compté pour chaque groupe; la case est considérée comme parcourue quand l'animal la traverse par toutes ses pattes y compris les postérieures) (Swain et *al.*, 1998).

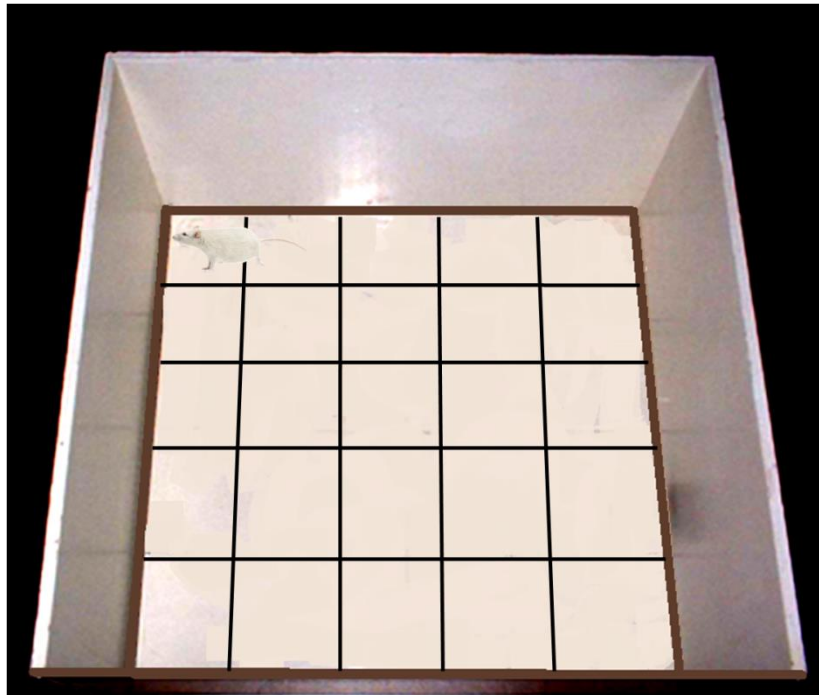


Figure 13: Le dispositif du champ ouvert "open field ».

IV.2. Etude de l'état d'anxiété: test chambre noire/obscur « Dark-Light Box »

L'étude de l'état d'anxiété a été faite par usage d'un dispositif spécial: le test de la chambre claire/obscur "Dark/light box test", qui permet d'évaluer les réactions aversives des animaux vis-à-vis d'une cage fortement éclairée qui constitue une source de lumière. Dans ce cas, les animaux ont tendance à séjourner dans le compartiment obscur plus que dans l'éclairé. Le temps de séjours dans chaque compartiment nous renseigne sur l'état d'anxiété de l'animal. Les rats anxieux ont tendance à passer plus de temps dans le compartiment obscur par rapport à l'éclairé (Miller et *al.*, 2011) (Figure 14).

Le dispositif consiste en une boîte de 50 cm de longueur, 20 cm de largeur et 19 cm de hauteur, répartie en 2 boîtes de tailles inégales, une éclairée (par une lampe de 60 W) constitue

le 1/3 et une fermée obscure constitue les 2/3 du volume total du dispositif (figure 22). Les deux boîtes sont connectées entre elles par une ouverture de 7cm de hauteur laissant le passage libre de l'animal entre les deux chambres.

L'animal est habitué en le plaçant pendant 1.5 min dans la chambre obscure avec fermeture de la jonction entre les chambres, et 1.5 min dans l'éclairée. Le test se fait en ouvrant la jonction et les mouvements de l'animal sont filmés par une caméra de bonne résolution. Puis, les vidéos sont analysées ultérieurement. Le temps de séjour des animaux de chaque groupe est mesuré comme indicateur de l'état d'anxiété des animaux (Miller et *al.*,2011).

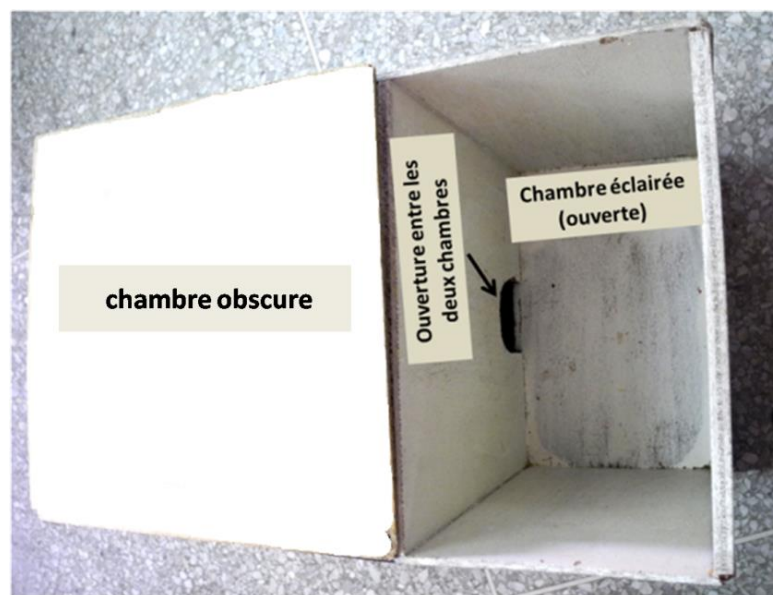


Figure 14: Le dispositif de la chambre claire-obscur (Dark-light box).

IV.3. Etude analgésique: test de la plaque chauffante « hot plate »

Le test de plaque chauffante mis au point par Eddy et Leimbach en 1953, est un simple test comportemental utilisé pour estimer les effets des substances et traitements sur le seuil de détection de la douleur. Il est basé sur le principe que lorsque les rongeurs sont placés sur une surface chaude, ils démontrent initialement les effets aversifs du stimulus thermique en léchant leurs pattes ou en essayant d'échapper au milieu par le saut. Tout traitement qui modifie le seuil nociceptif augmentent la latence du léchage / saut (effet analgésique) ou le diminuent (effet hyperalgésique) (Eddy and Leimbach en 1953) (Figure 15).

Pour notre étude, nous avons utilisé une plaque chauffante spéciale (COULBOURN INSTRUMENTS, Harvard apparatus company). La température de la plaque est maintenue à $55,5 \pm 0,2$ ° C. Chaque animal est placé dans un cylindre de verre (diamètre 20 cm) sur la surface chauffée de la plaque. Le temps de latence pour montrer la réaction nociceptive ‘léchage de la patte ou saut) a été déterminé chez les rats témoins et déshydratés (pendant 1 et 2 semaines). Afin de minimiser les dommages de la patte de l'animal, la durée de la latence de réponse a été fixée à 20 s (Shalheen et al., 2000).



Figure 15: Dispositif de la plaque chauffante utilisé

V. Etude immunohistochimique

V.1. Principe de la technique

La technique d'immunohistochimie repose sur le principe de reconnaissance spécifique entre antigène et anticorps. Pour cela divers types d'anticorps mono- et poly-clonaux ont été utilisés pour la détection de molécules. Dans notre cas, il s'agit soit de neurotransmetteur (la sérotonine 5HT), d'enzyme de synthèse d'un neurotransmetteur (tyrosine hydroxylase: TH), de protéines cytosquelettiques (la protéine glyofibrillaire acide: GFAP), de glycoprotéines (la fibre de Reissner: FR), de vasopressine (AVP) ou d'aquaporine (AQ₂). Plusieurs variétés de la technique sont utilisées. Nous avons choisi une qui se base sur l'usage d'anticorps primaires spécifiques et d'anticorps secondaires reconnaissant les primaires avec système d'amplification du signal par la méthode enzymatique (figure 16).

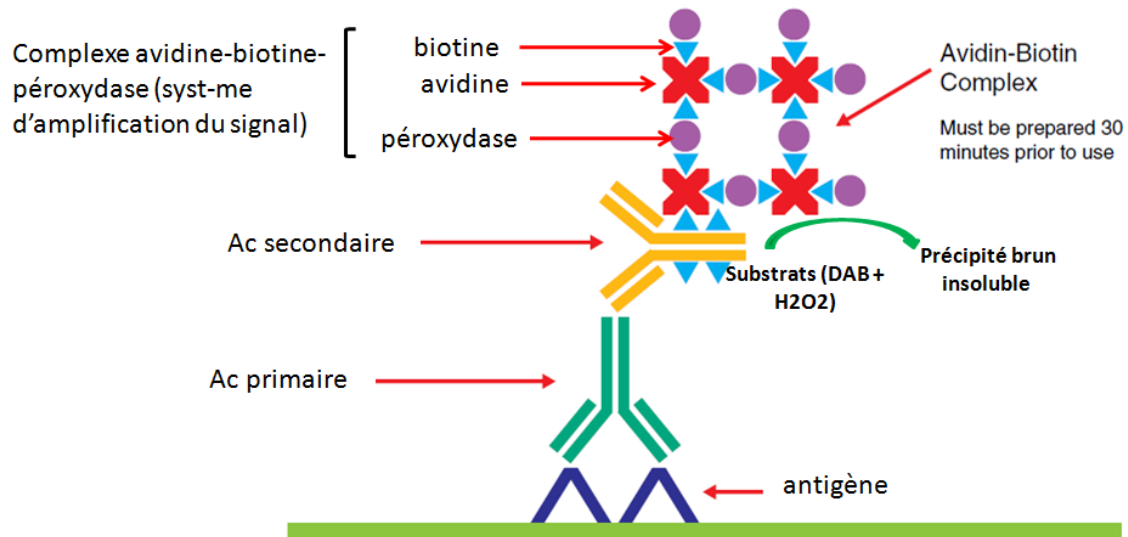


Figure 16: Principe de la technique d'immunohistochimie adoptée.

V.2. Le protocole expérimental adopté

Le protocole expérimental que nous avons adopté comprend les étapes suivantes:

Après anesthésie par du pentobarbital sodique (40 mg/kg. i.p.), l'animal est perfusé par voie intracardiaque par une solution froide de NaCl (0.9%), puis par de la paraformaldéhyde (PFA 4%) préparée dans du tampon phosphate (PBS, 0.1 M, pH 7.4). Le cerveau et les reins sont ainsi prélevés délicatement, post-fixés dans la même solution (PFA 4%) pendant une nuit à 4°C. Puis, déshydratés dans des bains d'éthanol de concentrations croissantes (50–100%). Ainsi, les organes sont imprégnés par du polyéthylène glycol (PEG: 20 à 100%), puis inclus dans du PEG pur. Les coupes sont réalisées à l'aide d'un microtome (figure 24) et on obtient des coupes frontales (pour le cerveau) et sagittales (pour le rein) successives de 20µm qui sont collectées dans du tampon phosphate. Après rinçage, elles sont triées sous la loupe binoculaire pour le choix des niveaux à étudier (tableau 4) selon des coordonnées stéréotaxiques bien définies dans l'atlas stéréotaxique de Paxinos et Watson (Paxinos et Watson, 2006) (Figure 17).

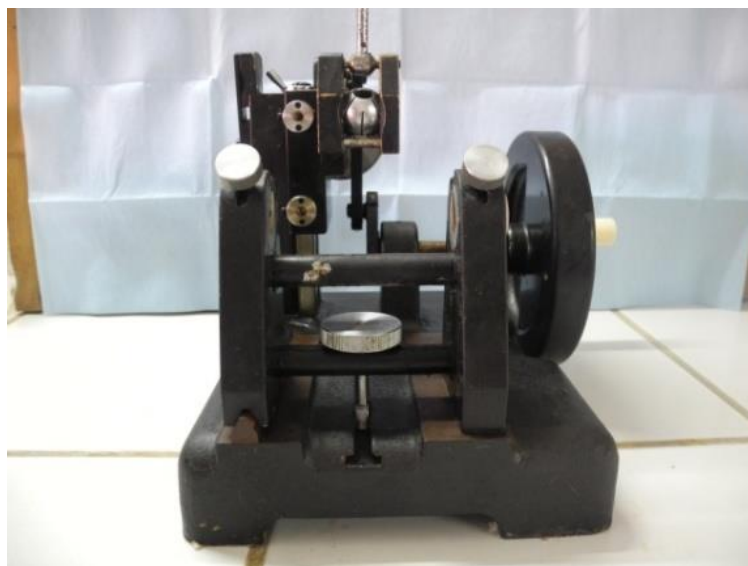


Figure 17: Le microtome utilisé pour les coupes des tissus.

Tableau 4: Les différentes structures étudiées par immunohistochimie

Le système étudié	Les niveaux choisis
Le système à dopamine (DA)	mésencéphale (SNc, ATV et NRD)
Le système à sérotonine (5HT)	NRD, OSC
Le système astroglial (GFAP)	Hippocampe et OVLT
La fibre de Reissner (RF)	OSC
La vasopressine (AVP)	PVN, SON
L'aquaporine 2 (AQ2)	tubes collecteurs rénaux

Les coupes ainsi définies, sont par la suite incubées dans une solution de sérum albumine bovine (BSA 1% dans du PBS, triton X100 0.3%) pendant 2h à température ambiante pour empêcher toute liaison non spécifique avec l'anticorps utilisé. Les coupes sont transférées dans une solution de PBS contenant l'anticorps primaire biotinilé approprié pour la détection de la protéine cible où elles vont séjourner pendant une nuit à 4°C (tableau 5).

Tableau 5: Résumé des différents anticorps utilisés, leurs dilutions et les antigènes ciblés.

Anticorps	Antigène Ciblé	Dilution	Références
Anti-5HT	Sérotonine (5HT)	2/1000	(Miles, Elkhart, IN, USA) El Got et al., 2009)
Anti-TH	Tyrosine hydroxylase	1/1000	(Santa Cruz, CA, USA) Erazi et al.,2011)
Anti-GFAP	Protéine gliofibrillaire acide	1/1000	(Dako, Copenhagen, Denmark) Gamrani et al.,2011
Anti-FR	Fibre de Reissier	1/1000	Meinzel et al.,1996
Anti-AVP	vasopressine	1/2000	Gamrani et al.,2011
Anti-AQ2	Aquaporine	1/2000	El Got et al., 2018

NB: tous les anticorps primaires utilisés sont produits chez le lapin.

Après incubation, les coupes sont lavées 3 fois (5 min pour chaque lavage) dans du PBS, tritonX100 P.3%, puis les coupes sont incubées dans une solution d'anticorps secondaire biotinylé (Dako, Copenhagen, Denmark, produit chez le lapin et dilué 1/1000) pendant 2h à température ambiante qui reconnaît l'anticorps primaire.

Après rinçage (3 fois par du PBS, triton X100 0.3%, 5 min chacun), les coupes sont réincubées dans une solution du Kit ABC (Avidin Biotin Complexe, Dako, Copenhagen, Denmark), préparée 30 min à l'avance dans du PBS, triton X100 0.3%) pendant 1H30 à température ambiante).

La révélation se fait après rinçage (deux par du PBS et un par du tampon Tris (0.05M), pH 7.5), en plaçant les coupes dans une solution de 0.03% DAB (3-3-diaminobenzidine, Sigma, Oakville, Canada) dans du tampon Tris (0.05M), pH 7.5, contenant 0.01% d'H₂O₂), jusqu'à avoir le marquage reconnaissable qui apparaît sous forme de coloration marron foncée.

V.3. Quantification du marquage immunohistochimique

Les coupes montrant le marquage désiré, subissent une déshydratation dans des bains d'éthanol à concentration croissante (50 à 100%), puis dégraissage dans du toluène pur et montage entre lame et lamelle pour l'observation microscopique.

Des photos sont prises par un système de caméra (NIKON) fixée sur le microscope optique (Zeiss-Axioskop 40 microscope (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany), associée à un système informatisé pour l'observation du marquage sur écran (figure 18).

Des photos à différents grossissements sont prises et la quantification du marquage se fait selon le protocole de Vilaplana et Lavialle (1999) (Vilaplana et *al.*, 1999). Chaque image est enregistrée en taille de 512×512 pixels (format TIFF). La quantification du marquage se fait par un logiciel Adobe Photoshop v.6.0 (Adobe Systems, San Jose, CA, USA). Après conversion de l'image en mode binaire, le pourcentage du marquage (aire noire) est calculé par le système. L'opération est répétée pour plusieurs coupes de différents animaux et les résultats sont représentés en histogramme.



Figure 18: Le système de prise de photo utilisé: caméra connectée à un ordinateur et au microscope.

VI. Etude statistique

L'étude statistique est faite par un logiciel de statistique: SPSS 10 pour windows. Le test non paramétrique de CrushKall-Wallis est utilisé. Les valeurs de $p < 0.05$ sont considérées comme significatives et les résultats sont représentés sous forme de moyenne \pm SEM (erreur standard à la moyenne).

Résultats

I. Etude biométrique et morphométrique

I.1. Etude de l'évolution des réponses du poids corporel au stress hydrique

Le suivi de l'évolution du poids des différents groupes étudiés (figure 19), montre chez le groupe déshydraté 1 semaine, une chute significative ($p < 0.001$) du poids corporel pendant la 1 semaine comparé au témoin. Cette tendance est accentuée chez le groupe déshydraté 2 semaines, dont le poids corporel diminue significativement par rapport aux groupes déshydraté 1 semaine ($p < 0.001$) et aux témoins ($p < 0.001$) (figure 19).

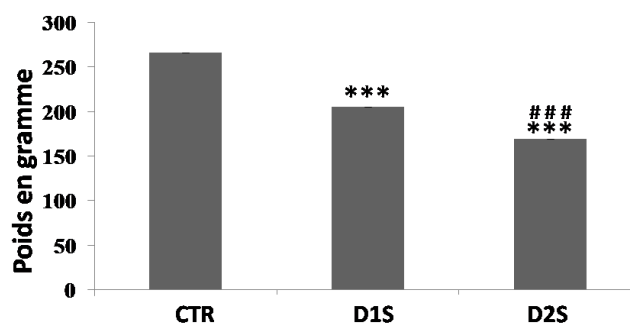


Figure 19: Evolution du poids corporel des rats des différents groupes au cours de 14 jours. Contrôle (CTR), déshydraté 1 semaine (D1S), déshydraté 2 semaines (D2S). *** $p < 0.001$ chez le groupe D1S/D2S vs CTR. ### $p < 0.001$ chez le groupe D2S vs D1S.

I.2. Etude de la variation des poids spécifiques de certains organes vitaux suite à la privation hydrique prolongée

Le foie montre une tendance à une hypertrophie (hépatomégalie) avec augmentation significative du poids chez le groupe déshydraté 1 semaine vs témoins ($p < 0.001$) (figure 20A). Alors que chez le groupe déshydraté 2 semaines on note plutôt une atrophie significative en comparaison au groupe déshydraté 1 semaine ($p < 0.01$) et le contrôle ($p < 0.01$) (figure 20A). Pour les reins l'augmentation du poids est significative à partir d'une semaine de privation hydrique totale ($p < 0.001$). A 2 semaines de déshydratation, une légère tendance à une baisse du poids s'observe mais reste non significative (figure 20B). La constatation est également partagée avec la rate, dont nous pouvons noter une élévation, mais pas significative ($p > 0.05$) du poids de la rate (splénomégalie) chez le groupe déshydraté 1 semaine et une diminution légère non significative ($p > 0.05$) à 2 semaines (figure 20C). L'étude pondérale du cerveau

montre une tendance inverse avec une réduction du poids non significative ($p > 0.05$) chez le groupe déshydraté 1 semaine par rapport au témoin (figure D). Cette diminution devient significative après 2 semaines de privation hydrique par rapport au groupe témoin et déshydraté 1 semaine ($p < 0.01$) (figure 20D). D'autres organes comme les testicules, montrent aussi une augmentation significative du poids chez les deux groupes déshydratés 1 semaine et 2 semaines comparés aux témoins ($p < 0.001$, $p < 0.001$) (figure 20E), avec une diminution significative du poids de ces organes chez le groupes déshydratés 2 semaines par rapport aux groupe déshydratés 1 semaine ($p < 0.01$) (figure 20E).

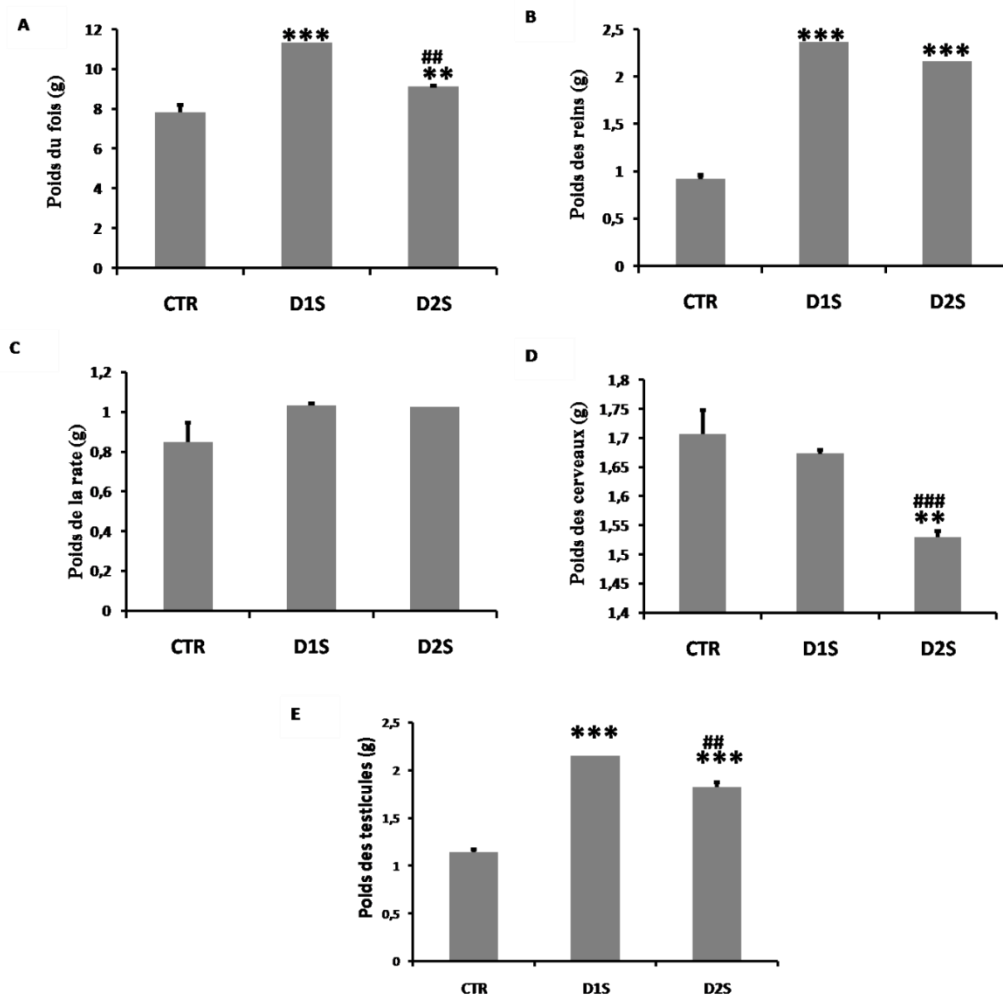


Figure 20: Poids moyens de quelques organes vitaux (foie, rein, rate, cerveau, testicules) des rats des différents groupes étudiés au cours de 14 jours. Contrôles (CTR), déshydraté 1 semaine (D1S), déshydraté 2 semaines (D2S). ** $p < 0.01$ chez les groupes D1S/D2S vs CTR. *** $p < 0.001$ chez les groupes D1S/D2S vs CTR. ## $p < 0.01$ chez le groupe D2S vs D1S. ### $p < 0.001$ chez le groupe D2S vs D1S.

Dans le but d'évaluer l'effet de la privation d'eau chez les rats déshydratés sur l'état d'anxiété, la performance motrice, et la douleur périphérique, nous avons utilisé trois tests à savoir le test de la chambre éclairée-obscur « Dark-light Box », le test du champ ouvert « Open Field » et la plaque chauffante « hot plate test ».

I.3. Etude de l'état d'anxiété des animaux soumis à une privation hydrique prolongée

Par usage de ce test, nous avons montré chez les animaux déshydratés pendant A semaine, une augmentation très significative ($p < 0.01$) du temps passé au compartiment obscur par rapport aux témoins (figure 21). Cet effet est accentué après 2 semaines de privation hydrique dont on note une différence significative par rapport au groupe déshydraté 1 semaine ($p < 0.05$) (figure 21) et au contrôle ($p < 0.01$).

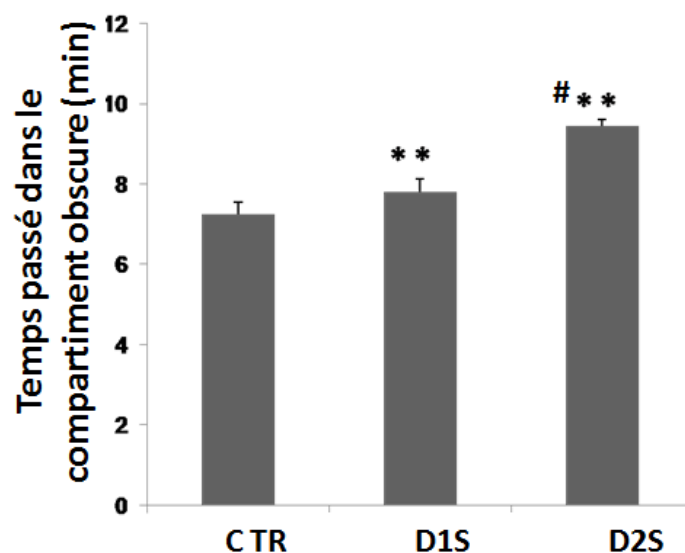


Figure 21: Histogramme montrant le temps passé dans la chambre obscure du test DLB des rats des différents groupes étudiés. Contrôle (CTR), déshydraté 1 semaine (D1S), déshydraté 2 semaines (D2S). ** $p < 0.01$ chez les groupes D1S/D2S vs CTR. # $p < 0.05$ chez le group D2S vs D1S.

I.4. Etude de l'activité locomotrice des animaux soumis à une privation hydrique prolongée

Par usage du test du champ ouvert, nos résultats montrent que les animaux déshydratés durant 1 semaine, présentaient une baisse significative ($p < 0,01$) du nombre de cases parcourues reflétant un déficit de la performance locomotrice. Cette diminution devient plus prononcée après 2 semaines ($p < 0,05$) ; comparaison au groupe témoin (figure 22).

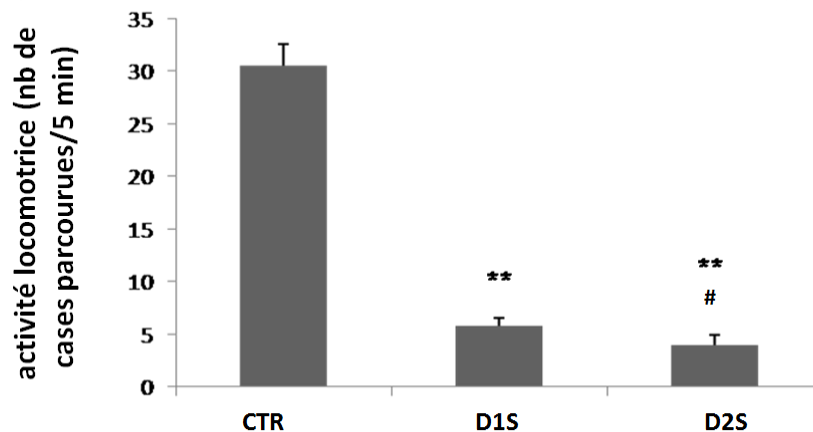


Figure 22: représentation graphique montrant l'activité locomotrice (nombre de cases parcourues pendant 5 min d'observation) des rats des différents groupes étudiés. Contrôle (CTR), déshydraté 1 semaine (D1S), déshydraté 2 semaines (D2S). ** $p < 0,01$ chez les groupe D1S/D2S vs CTR, # $p < 0,05$ chez le groupe D2S vs D1S.

I.5. Etude de la réponse à la douleur périphérique des animaux soumis à une privation hydrique prolongée.

D'après les résultats du test de la plaque chauffante, nous avons noté une augmentation significative ($p < 0,001$) du temps de latence qui reflète la sensation de la douleur, chez les rats déshydratés par rapport aux témoins. Cette tendance se poursuit significativement jusqu'à 2 semaines de privation hydrique ($p < 0,001$) (figure 23).

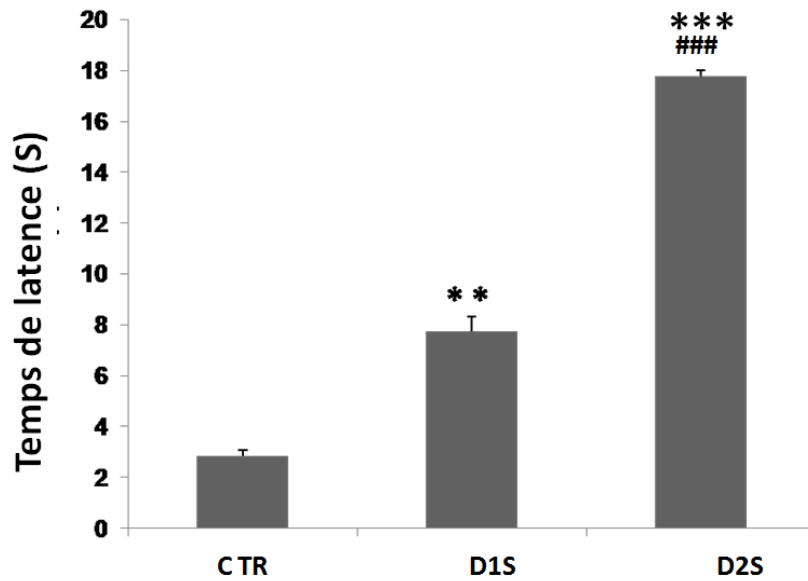


Figure 23: Histogramme montrant le temps de latence des rats des différents groupes à étudier. Contrôle (CTR), déshydraté 1 semaine (D1S), déshydraté 2 semaines (D2S). ** $p < 0.01$ chez le groupe D1S vs CTR. *** $p < 0.001$ chez le groupe D2S vs CTR. ### $p < 0.001$ chez le groupe D2S vs D1S.

II. Etude immunohistochimique

II.1. Etude immunohistochimique de l'expression de l'AQ2 au niveau de la zone médullaire du rein

Afin de déceler les conséquences du stress hydrique prolongé sur les mécanismes de contrôle de la balance hydrique, nous avons ciblé un des plus importants éléments de régulation faisant appel à la rétention de l'eau au niveau rénal ; il s'agit de l'expression rénale de l'AQ2.

En effet, suite à une privation hydrique graduelle d'une et de deux semaines chez le rat, notre étude immunohistochimique, par application d'anticorps anti-AQ2 sur des coupes sagittales au niveau du rein, montre la présence d'immunomarquage au niveau pariétal des tubules collecteurs chez tous les groupes étudiés (contrôles et déshydratés) (figure 24). Chez les rats déshydratés pendant une semaine (figure 24B), on note une réduction très significative ($p < 0.01$) de l'immunoréactivité de l'AQ2 par rapport aux témoins de contrôle (figure 24A). Chez les animaux déshydratés pendant une semaine, le marquage semble se condenser au niveau des parois et perd son large étendu observé chez les témoins. Il faut noter également une dilatation des tubules collecteurs chez le groupe déshydraté par rapport au témoin.

Par ailleurs, une privation hydrique de 2 semaine semble restaurer mais pas significativement ($p > 0.05$) (figure 24D) l'immunomarquage à l'AQ2 au niveau des tubules collecteurs de la zone médullaire (figure 24C) en comparaison avec le groupe déshydraté 1 semaine (figure 24B). Le marquage à l'AQ2 retrouve le niveau du témoin de contrôle (figure 24A) dont on n'observe aucune différence significative entre le groupe témoin et le déshydraté pendant 2 semaines ($p > 0.05$) (figure 24D). La dilatation des tubules collecteurs continue à augmenter par rapport aux deux groupes témoins et déshydrates 1 semaine.

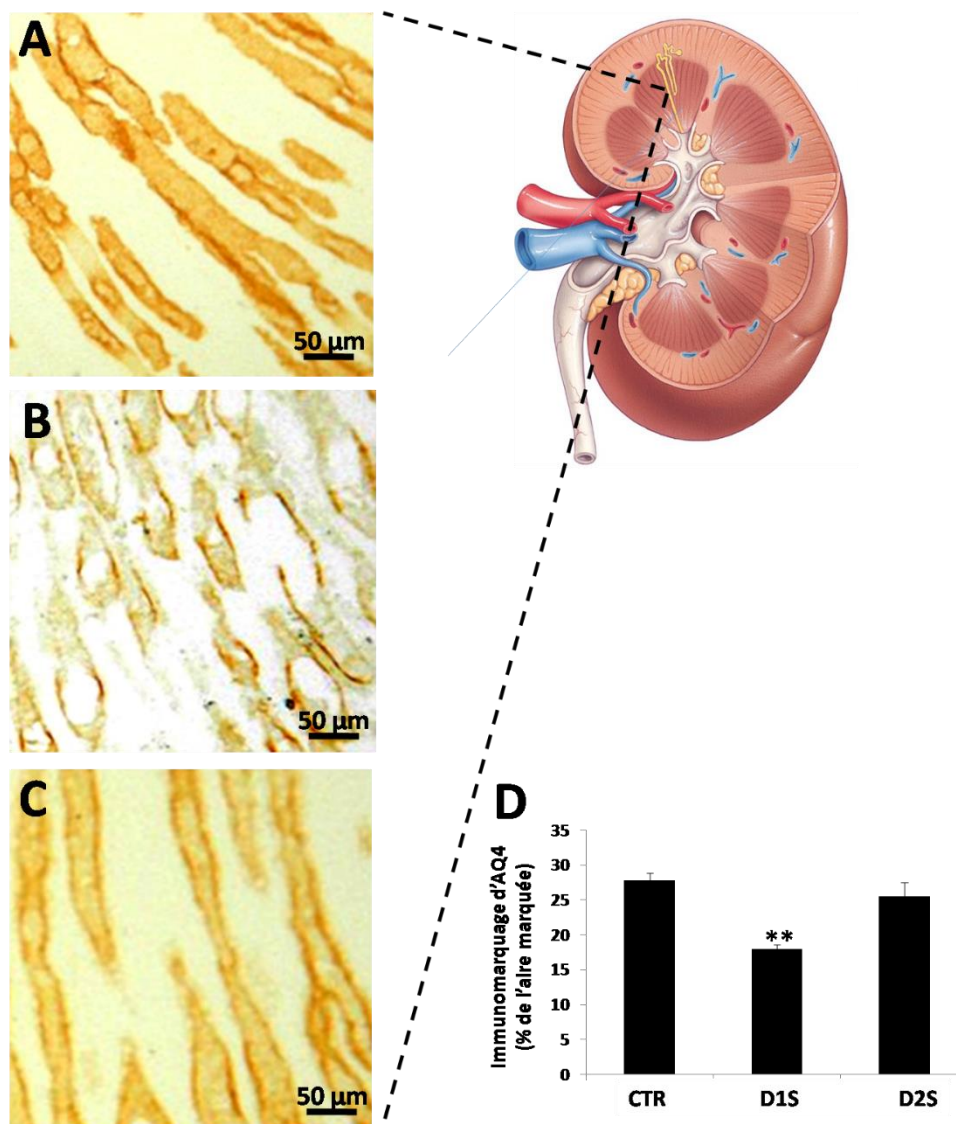


Figure 24: Etude de l'expression de l'AQ2 au niveau médullaire du rein. A, B et C : coupes sagittales du rein (20 µm d'épaisseur) marquées à l'antiAQ2. A : chez le témoin de contrôle (CT), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D : représentation graphique de la quantification de l'immunomarquage à l'AQ2 chez les groupes étudiés. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$ chez le groupe D1S vs CTR.

II.2. Etude immunohistochimique de l'expression de l'hormone antidiurétique (arginine-vasopressine) au niveau hypothalamique : noyau paraventriculaire (NPV) et supraoptique (NSO)

Il est bien établi que l'expression de l'AVP est sous contrôle central faisant appel au système neuropeptidergique : l'hormone antidiurétique (ADH) ou Arginine Vasopressine (AVP) synthétisée au niveau hypothalamique par les noyaux supraoptique (NSO) et paraventriculaire (NPV).

II.2.1. Etude du noyau paraventriculaire (NPV)

L'examen immunohistochimique de l'expression de l'AVP au niveau des coupes frontales, à travers le NPV hypothalamique chez le rat, révèle la présence d'un marquage hétérogène entre les différentes composantes du NPV ; à savoir les neurones magnocellulaires médians paraventriculaires (MP), dorsaux paraventriculaires (DP), ventrolatéraux paraventriculaires (VLP) et magnocellulaires postérieurs (PM). Ces différentes parties forment ensemble une masse neuronale située de part et d'autre du troisième ventricule. A ce niveau, les neurones sont présents à forte densité et semblent être plus chargés. Les péricaryons sont fortement marqués avec un réseau neuronal local assez dense chez le témoin de contrôle (figure 25A).

Une privation hydrique prolongée d'une semaine chez le rat montre une réduction du nombre de neurones immunomarqués à l'AVP. Certains péricaryons apparaissent fortement marqués (figure 25B) comparés au groupe témoin. Tandis que le réseau neuronal dense perd sa charge en AVP. Nous pouvons noter également une hypertrophie des neurones magnocellulaires à AVP au niveau du NPV, en particulier la partie postérieure (PM). L'étude statistique montre une réduction significative de l'immunoréactivité à l'AVP au niveau du PM chez le groupe déshydraté en comparaison au témoin ($p < 0.05$) (figure 25D).

La privation hydrique de 2 semaines montre contrairement à une semaine, une restauration significative de l'immunomarquage à l'AVP quasiment exclusive au noyau PM ; les neurones apparaissent fortement marqués et le réseau neuronal retrouve sa densité initiale (figure 25C). En terme de taille, les neurones magnocellulaires gardent toujours leur hypertrophie comparés au témoin. L'étude statistique renforce cette observation montrant une élévation significative de l'immunoréactivité chez le groupe déshydraté 2 semaines comparé à

1 semaine ($p < 0.05$) figure 25D), tandis qu'en comparaison au témoin, cette différence disparaît ($p > 0.05$) (figure 25D).

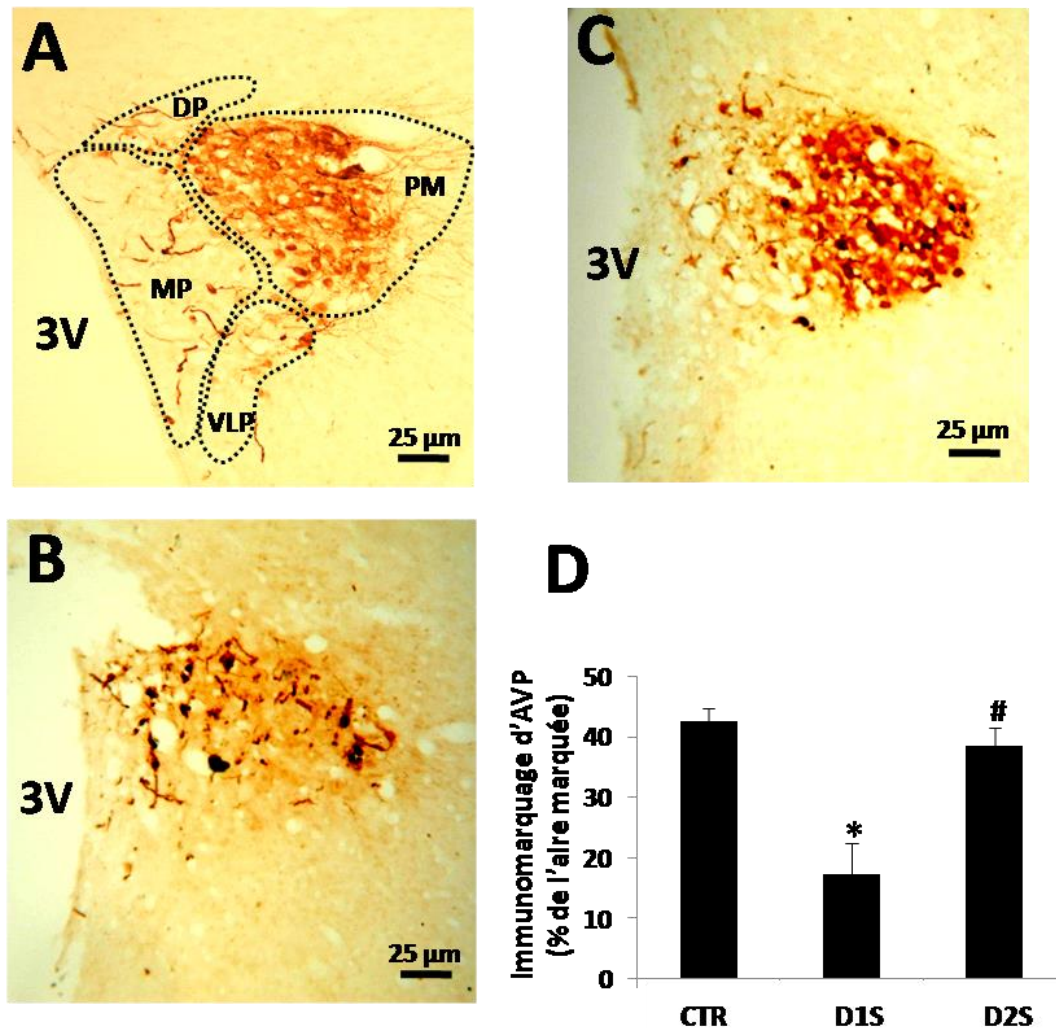


Figure 25: Etude de l'expression de l'AVP au niveau du noyau paraventriculaire (NPV). A, B et C : coupes frontales à travers l'hypothalamus (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-AVP. A : chez le témoin de contrôle (CTR), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D : représentation graphique de la quantification de l'immunomarquage à l'AVP chez les groupes étudiés. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$ chez le groupe D1S vs CTR. # $p < 0.05$ chez le groupe D2S vs D1S. 3V : troisième ventricule.

II.2.2. Etude du noyau supraoptique (NSO)

A l'instar du NPV, l'examen immunohistochimique de l'expression de l'AVP au niveau des coupes frontales, à travers le NSO hypothalamique chez le rat, révèle la présence d'un marquage similaire à celui du NPV mais avec une homogénéité plus apparente. Le NSO est situé latéralement par rapport au chiasma optique (figure 26A).

Chez le groupe privé d'eau pendant 1 semaine, on note, par rapport au groupe témoin (figure 26A), une réduction très significative ($p < 0.01$) (figure 26D) de l'immunomarquage des neurones magnocellulaires immunomarqués à l'AVP, cette diminution semble toucher plus la quantité de marquage que le nombre de neurones (figure 26B). Nous pouvons noter également que l'hypertrophie des neurones magnocellulaires à AVP encore observée au niveau du NPV, semble moins évidente au niveau du NSO,

La privation hydrique de 2 semaines par contre, montre une restauration très significative de l'immunomarquage à l'AVP par rapport au groupe déshydraté 1 semaine ($p < 0.01$), (figure 26D). Cette tendance rejoint celle observée pour le NPV. Les neurones retrouvent relativement leur marquage initial en gardant toujours une différence significative par rapport au témoin ($p < 0.01$) (figure 26D), signifiant une reprise possible de l'activité sécrétoire de l'AVP à ce niveau. La taille des neurones par contre augmente (hypertrophie) par rapport aux groupes témoin et déshydraté 1 semaine.

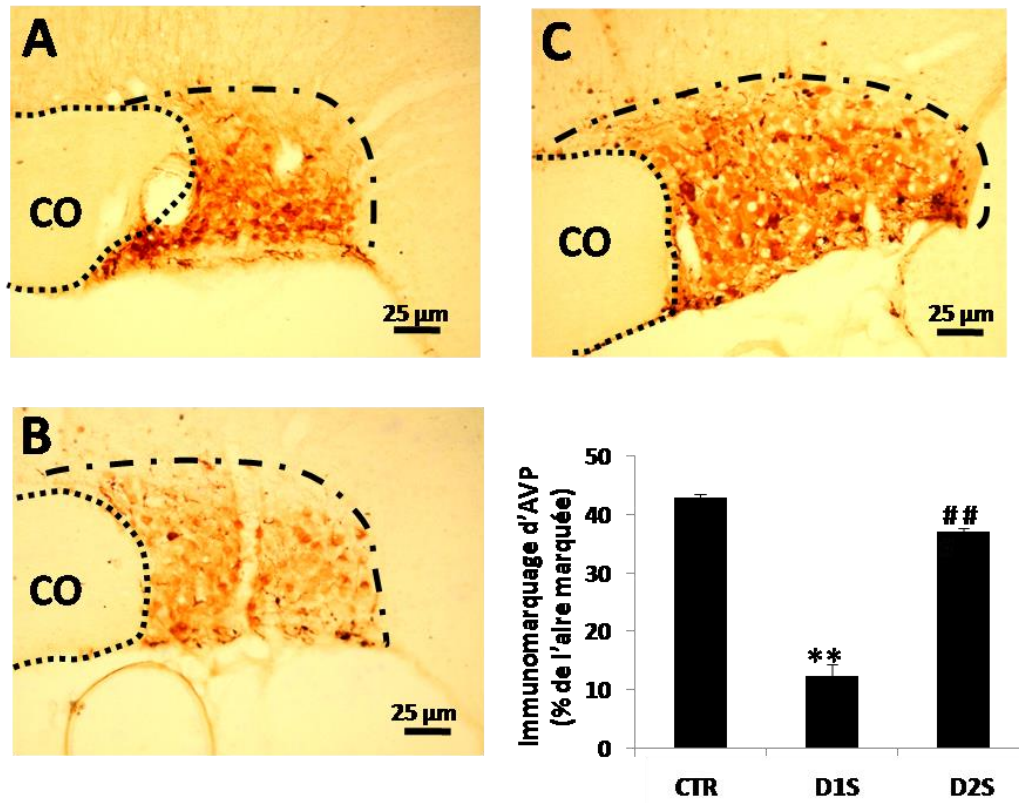


Figure 26: Etude de l'expression de l'AVP au niveau du noyau supraoptique (NSO). A, B et C: coupes frontales à travers l'hypothalamus (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-AVP. A : chez le témoin de contrôle (CTR), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D : représentation graphique de la quantification de l'immunomarquage à l'AVP chez les groupes étudiés. Les valeurs représentent la moyenne±SEM. ** $p < 0.01$ chez le groupe D1S vs CTR. ## $p < 0.01$ chez le groupe D2S vs D1S. CO : chiasma optique.

II.3. Etude immunohistochimique des réponses du système dopaminergique au stress hydrique prolongé chez le rat

En vue de voir les conséquences du stress hydrique sur le système neuronal, nous avons ciblé un des principaux systèmes de neurotransmission assurant une grande variété de fonctions centrales, il s'agit du système à dopamine (DA), pour cela nous avons choisi la tyrosine hydroxylase (TH) ; enzyme clé de synthèse de la DA comme marqueur des neurones DAérgiques au niveau de deux noyaux mésencéphaliques à savoir l'aire tegmentale ventrale (VTA) et la substance noire pars compacta (SNc) en plus du noyau de Raphe avec ses parties médianes et dorsales.

II.3.1. Etude du locus dopaminergique de la substance noire pars compacta (SNc) et l'aire tegmentale ventrale (ATV)

Après application d'antisérum anti-TH sur des coupes frontales du mésencéphale, nos résultats montrent deux noyaux subdivisés distincts soient: la SNc et l'VTA. Les neurones de ces noyaux contiennent d'innombrables neurones immunoréactifs à la TH témoignant de la présence de la DA à ce niveau. La densité des neurones diffère en fonction du noyau étudié; l'ATV présente un réseau neuronal très dense à large étendu comparé à la SNc (figure 27A).

Chez le groupe déshydraté pendant 1 semaine, notre étude a montré, en comparaison au témoin (figure 27A,a), une élévation de l'immunoréactivité à la TH touchant l'ensemble des deux noyaux (figure 27B,b1 et b2). Les neurones apparaissent fortement marqués et le réseau neuronal est plus dense et chargé en TH témoignant d'une possible élévation de biosynthèse de cette enzyme. Cette augmentation d'immunoréactivité étant statistiquement significative ($p < 0.05$) figure 27D,E).

Par ailleurs, la privation hydrique de 2 semaines continue à augmenter les niveaux de la TH au niveau des deux noyaux VTA et SNc (figure 27C, c1 et c2), cette augmentation est aussi significative par rapport au groupe déshydraté durant 1 semaine ($p < 0.05$) figure 27D,E) et au groupe témoin ($p < 0.05$) figure 27D,E).

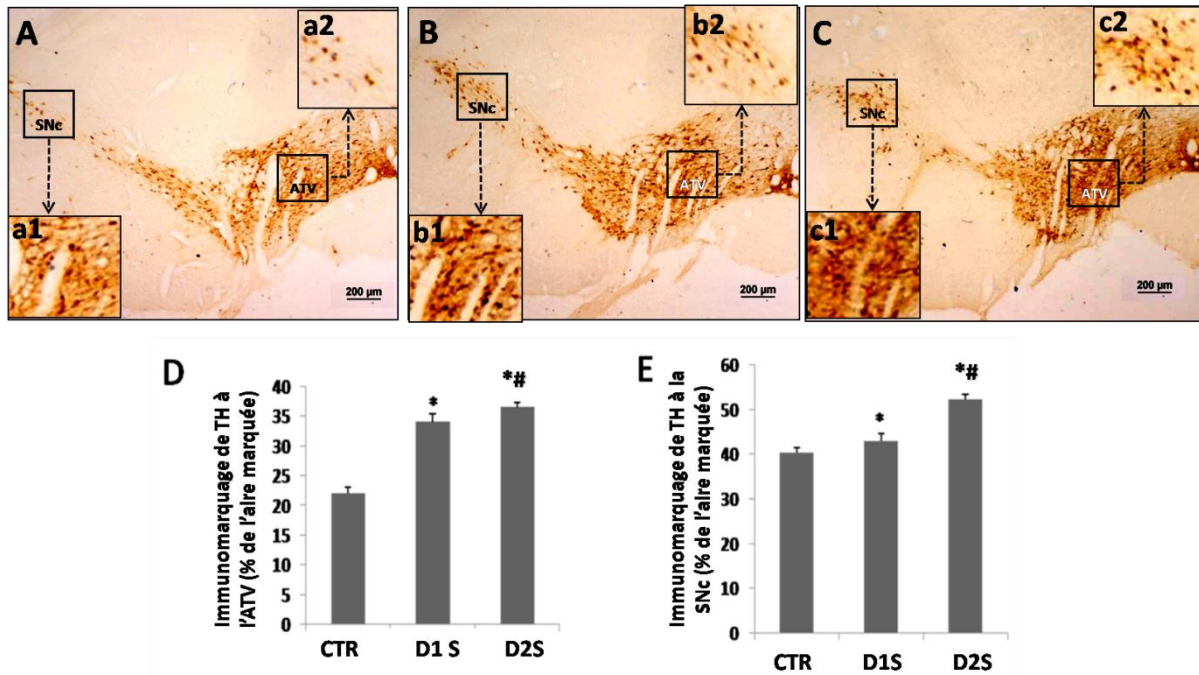


Figure 27: Etude de l'expression de la Tyrosine Hydroxylase (TH) au niveau mésencéphalique. A, B et C : coupes frontales (20 μm d'épaisseur) à travers le mésencéphale marquées à l'antiTH. A : chez le témoin de contrôle (CTR), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D, E : représentent respectivement les quantifications de l'immunomarquage à la TH chez les groupes étudiés au niveau de la SNc et l'VTA. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$ chez les groupes D1S/D2S vs CTR. # $p < 0.05$ chez le groupe D2S vs D1S.

II.3.2. Etude du locus dopaminergique du noyau de Raphe Dorsal (DRN) et médian (MRN)

Parallèlement aux changements de l'immunoréactivité à la TH décrite précédemment au niveau mésencéphalique (SNc et ATV), nous avons examiné d'autres structures cérébrales renfermant également des neurones à dopamine immunoréactifs à la TH, en effet, l'examen immunohistochimique des parties dorsales (DRN) et médianes (MRN) du noyau de Raphé montre, chez le témoin de contrôle, la présence d'une population neuronale assez importante qui s'étend depuis la partie dorsale jusqu'à la partie médiane du noyau de Raphé en passant par le FLM (figure 28A).

Chez le groupe privé d'eau durant 1 semaine, nous avons noté une élévation légère de l'immunomarquage et du nombre de neurones immunopositifs à la TH surtout au niveau du MRN (figure 28B), le FLM devient plus apparent et chargé en neurones contrairement au

témoin (figure 28A). La quantification du marquage au niveau du NRD montre une élévation significative ($p < 0.05$) figure 28D) chez le groupe déshydraté 1 semaine par rapport au témoin.

Par ailleurs, la privation hydrique de 2 semaines, semble augmenter d'avantage d'immunomarquage à la TH, ainsi, on note une élévation de l'immunoréactivité à TH au niveau des 3 parties du noyau à savoir le DRN, FLM et MRN. La quantification du marquage montre une élévation significative de l'immunoréactivité à la TH au niveau du DRN chez le groupe déshydraté durant 2 semaines par rapport à une semaine ($p < 0.05$) figure 28D) et au témoin ($p < 0.05$) figure 28D).

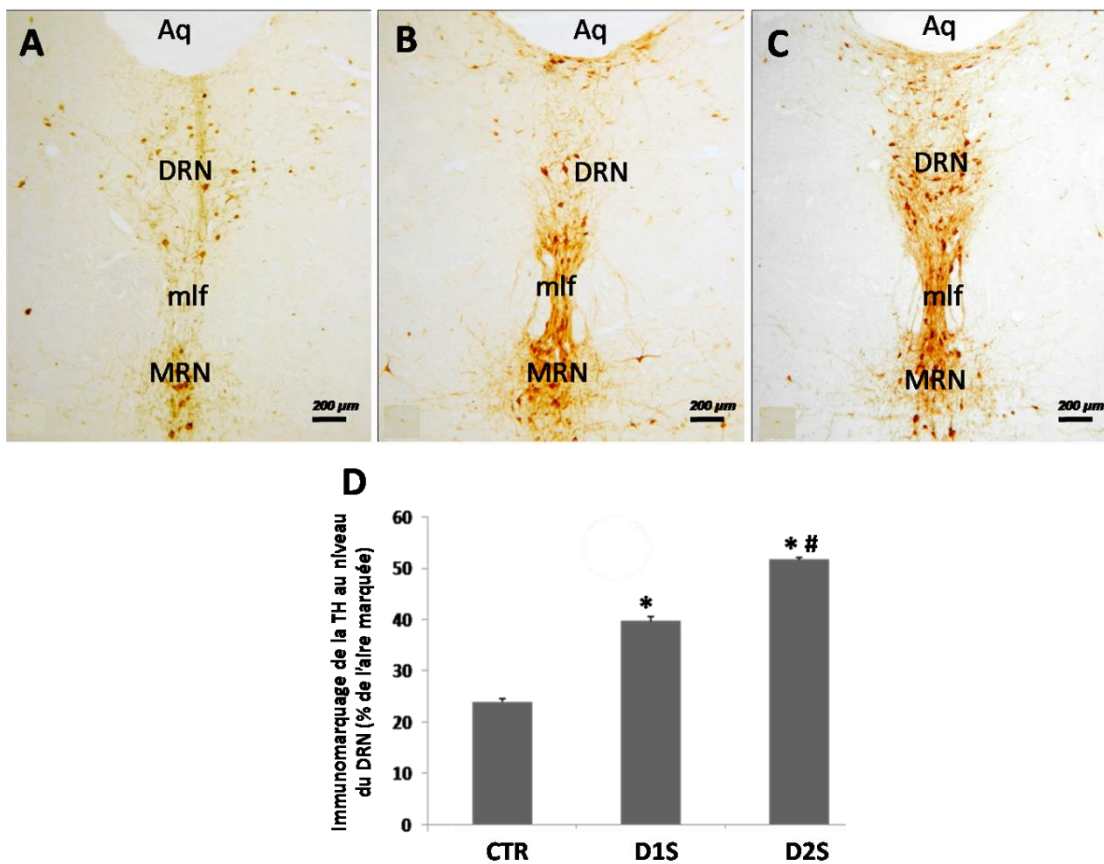


Figure 28: Etude de l'expression de la Tyrosine Hydroxylase (TH) au niveau du tronc cérébral. A, B et C : coupes frontales (20 µm d'épaisseur) à travers le noyau de Raphé dorsal (DRN) et médian (MRN) marquées à l'antiTH. A : chez le témoin de contrôle (CTR), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D, E : représentent respectivement les quantifications de l'immunomarquage à la TH chez les groupes étudiés au niveau de la SNc et l'VTA. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$ chez le groupe D1S/D2S vs CTR. # $p < 0.05$ chez le groupe D2S vs D1S. Aq : aqueduc de Sylvius. FLM : faisceau longitudinal médian.

II.4. Etude immunohistochimique des réponses du système sérotonergique au stress hydrique prolongé chez le rat

II.4.1. innervation à 5HT du noyau de Raphe Dorsal (DRN)

En tant que noyau d'origine de la plus grande population neuronale à 5HT du système nerveux central, l'étude du noyau de Raphe dorsal (DRN) est d'une grande importance pour la description des conséquences, sur le système neuronale, de la privation hydrique prolongée. Ainsi, nous avons étudié l'expression de la sérotonine au niveau de ce noyau par l'outil immunohistochimique.

En effet, l'application d'antisérum anti-5HT sur des coupes frontales du mésencéphale à travers le DRN montre la présence d'un réseau assez dense de neurones à 5HT dans les différentes régions du DRN à savoir: le noyau ventromedian (VM), dorsomedian (DM) et dorsolatéral (DL) (figure 29), celui là s'étend ventralement à travers des prolongements formant le Faisceau Longitudinal Médian (MLF) (figure 29). Après privation hydrique d'une semaine, nous avons noté une réduction significative ($p < 0.05$) figure 29D) de l'immunoréactivité à la 5HT avec une apparence de réduction du nombre de neurones immunoréactifs à la 5HT (figure 29B). Le fort grossissement (figure 29B,b) montre la présence de neurones relativement plus marqués mais à densité réduite par rapport au témoin de contrôle (figure 29A,a).

Par contre, une privation hydrique de 2 semaines, montre une élévation plus prononcée de l'immunoréactivité touchant principalement les parties ventromédiane (VM) et dorsolatérale (DL) (figure 29C,c). Cette élévation étant plus importante qu'il ne s'agit plus d'un rétablissement mais d'une hyperproduction de sérotonine par les neurones du DRN. L'étude statistique de la quantification du marquage soutient notre observation et montre une élévation significative du taux de 5HT chez le groupe déshydraté durant 2 semaines par rapport à celui d'une semaine ($p < 0.05$) figure 29D) et au témoin de contrôle ($p < 0.05$) figure 29D).

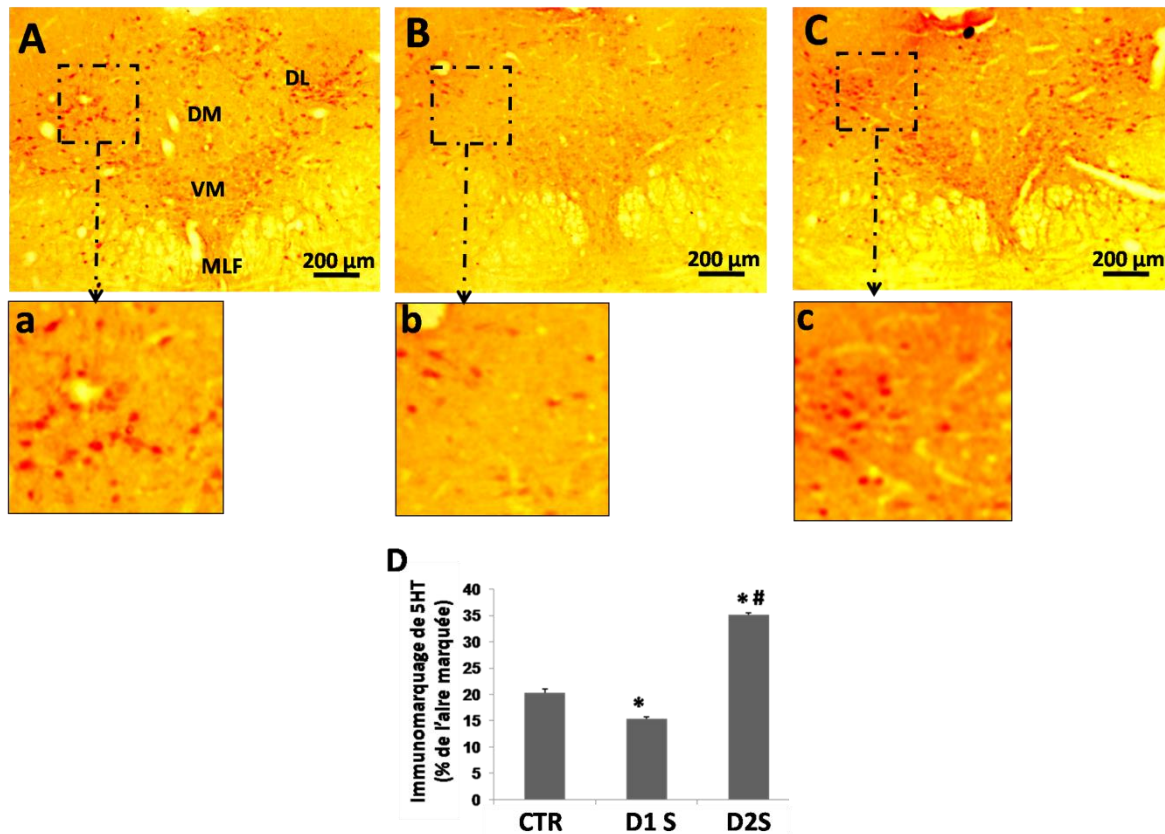


Figure 29: Etude de l'expression de la 5HT au niveau du noyau de Raphe Dorsal (DRN). A, B et C : coupes frontales à travers le mésencéphale (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-5HT. A : chez le témoin de contrôle (CTR), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D : représentation graphique de la quantification de l'immunomarquage à la 5HT chez les groupes étudiés. Les valeurs représentent la moyenne±SEM. * $p < 0.05$ chez le groupe D1S/D2S vs CTR. # $p < 0.05$ chez le groupe D2S vs D1S. Aq : Aqueduc de Silivius, mlf : Faisceau Longitudinal Médian

II.4.2. Innervation à 5HT de l'organe sous commissural (OSC)

L'organe sous commissural (OSC) est une des cibles d'innervation à 5HT au niveau de l'encéphale des mammifères inférieurs. Nous nous sommes intéressés à vérifier si les changements observés au niveau du DRN d'origine se produisent par analogie, au niveau des projections atteignant l'OSC.

Notre étude immunohistochimique montre chez le rat témoin, la présence d'un marquage spécifique en fibres formant un contour autour de la partie basale des cellules hypendymaires de l'OSC (flèches), ce marquage en couronne n'atteint pas la partie apicale (figure 30A). Par ailleurs, chez le groupe déshydraté pendant 1 semaine, nous avons constaté une réduction significative de la densité des fibres immunoréactives à la 5HT autour de l'organe

(figure 30B), cette diminution étant significative ($p < 0.05$) (figure 30D) et rejoint notre observation du DRN décrite précédemment. La privation hydrique prolongée de 2 semaines par contre, semble restaurer cette diminution dont nous pouvons constater une élévation dépassant aussi bien le niveau du déshydraté 1 semaine (figure 30B,b) et le niveau contrôle (figure 30A,a). Les fibres à 5HT réapparaissent de nouveau et sont apparemment plus chargées en 5HT témoignant d'une possible libération excessive de 5HT à ce niveau (figure 30C,c). l'étude statistique de quantification du marquage montre une élévation significative de l'immunoréactivité à la 5HT chez le groupe déshydraté pendant 2 semaines par rapport à 1 semaine ($p < 0.05$) (figure 30D) et par rapport au témoin de contrôle ($p < 0.05$) (figure 30D).

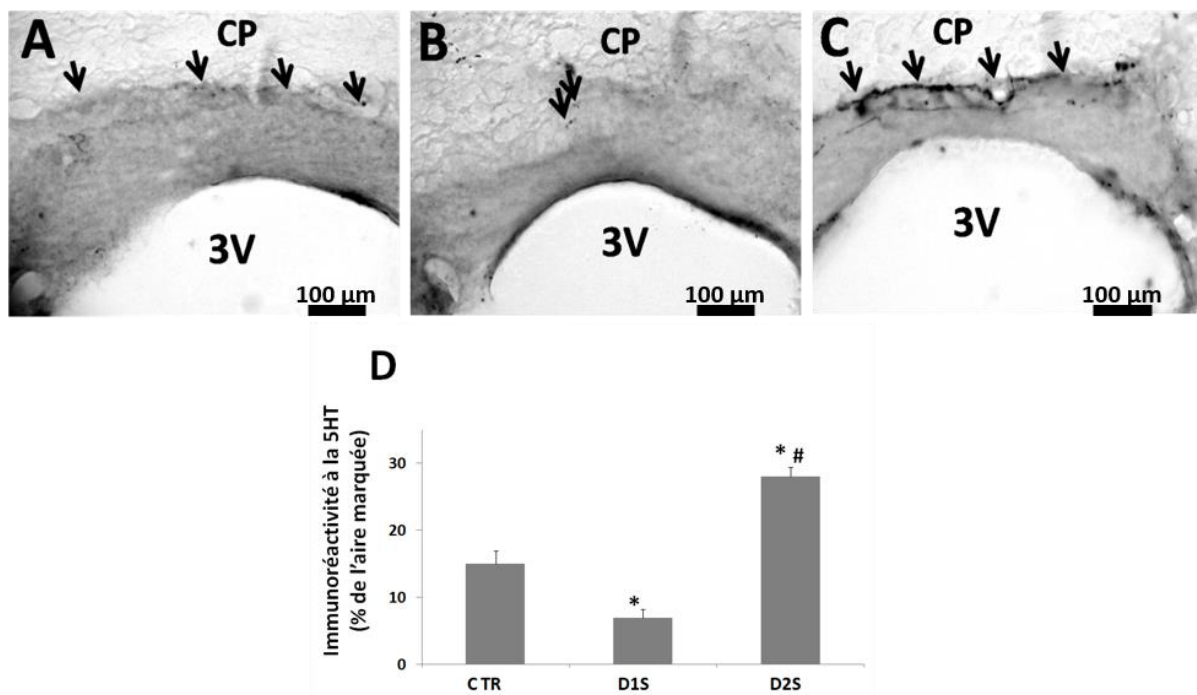


Figure 30: Etude de l'expression de la 5HT au niveau de l'organe sous commissural (OSC). A, B et C : coupes frontales à travers le l'OSC (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-5HT. A : chez le témoin de contrôle (CTR), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D : représentation graphique de la quantification de l'immunomarquage à la 5HT chez les groupes étudiés. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$ chez D1S/D2S vs CTR. # $p < 0.05$ chez D2S vs D1S, 3V ; troisième ventricule, PC : commissure postérieure.

II.5. Etude immunohistochimique des réponses du système glial au stress hydrique prolongé chez le rat

II.5.1. Etude de la réponse de l'activité sécrétoire des ependymocytes de l'OSC

L'organe sous-commissural (OSC) est une structure dérivée de cellules de l'épendyme classique qui se sont spécialisées en acquérant une activité sécrétoire caractérisée par une libération de la fibre de Reissner (FR) dans le liquide céphalorachidien. L'OSC est constitué de deux types principaux de cellules dotées d'activité sécrétoire: les épendymocytes du côté apical et les hypendymocytes du côté basal.

Etant donné que l'activité sécrétoire de cet organe est sous contrôle neuronal surtout de nature sérotonergique, nous avons évalué également la réponse de l'OSC face à la privation hydrique.

Nous avons noté par application d'antisérum anti-FR sur des coupes frontales à travers l'OSC, chez le contrôle, la présence d'un marquage spécifique de l'organe avec une accentuation vers le côté apical (figure 31C). La privation hydrique d'une semaine induit une élévation significative ($p < 0.05$) figure 31B) de l'intensité du marquage à la FR touchant aussi bien la partie basale (figure 31B,b2) que l'apicale (figure 31B,b1). Les cellules semblent concentrer plus de FR dans tous les niveaux. Une restriction hydrique de 2 semaines par contre, réduit significativement l'immunoréactivité à la FR sur l'ensemble de l'organe incluant les parties hypendymaires (figure 31C,c2) et ependymaires (figure 31C,c1) par rapport au groupe déshydraté pendant 1 semaine ($p < 0.05$) (figure 31D) et au témoin de contrôle ($p < 0.05$) figure 31D) signifiant une possible réduction de synthèse et/ou de libération de cette glycoprotéine.

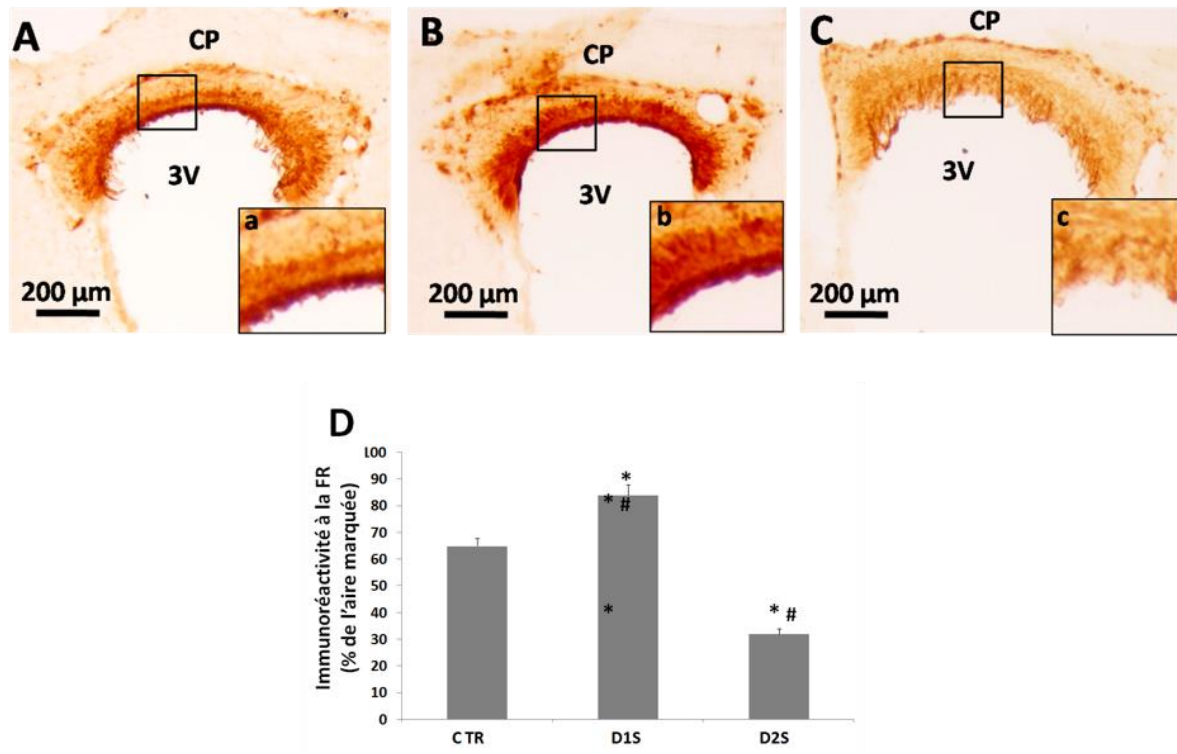


Figure 31: Etude de l'expression de la FR au niveau de l'organe sous commissural (OSC). A, B et C : coupes frontales à travers le l'OSC (20 μm d'épaisseur) marquées à l'anti-FR. A : chez le témoin de contrôle (CTR), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D : représentation graphique de la quantification de l'immunomarquage à la FR chez les groupes étudiés. Les valeurs représentent la moyenne±SEM. * $p < 0.05$ chez D1S/D2S vs CTR. # $p < 0.05$ chez D2S vs D1S. 3V ; troisième ventricule, PC : commissure postérieure

II.5.2. Etude de la réponse de l'astroglie

II.5.2.1. L'hippocampe

Outre les cellules ependymaires spécialisées de l'ORS, notre étude s'est élargie à d'autres types gliaux à savoir l'astroglie. En effet, l'application d'antiserum anti-GFAP sur des coupes frontales de l'hippocampe, révèle la présence d'innombrables astrocytes immunoréactifs à la GFAP occupant l'ensemble des différentes aires hippocampiques. Ces cellules apparaissent de formes différentes selon le niveau. La privation hydrique d'1 semaine induit une diminution significative ($p < 0.05$) (figure 32D), par rapport au témoin (figure 32A) de l'immunoréactivité à la GFAP (figure 32B). Cette diminution semble être généralisée sur l'ensemble des zones de l'hippocampe. Par ailleurs, la privation de 2 semaines diminue d'avantage et de façon significative ($p < 0.05$) (figure 32D), l'immunoréactivité avec rétraction des processus astrocytaires par rapport au groupe D1S (figure 32C).

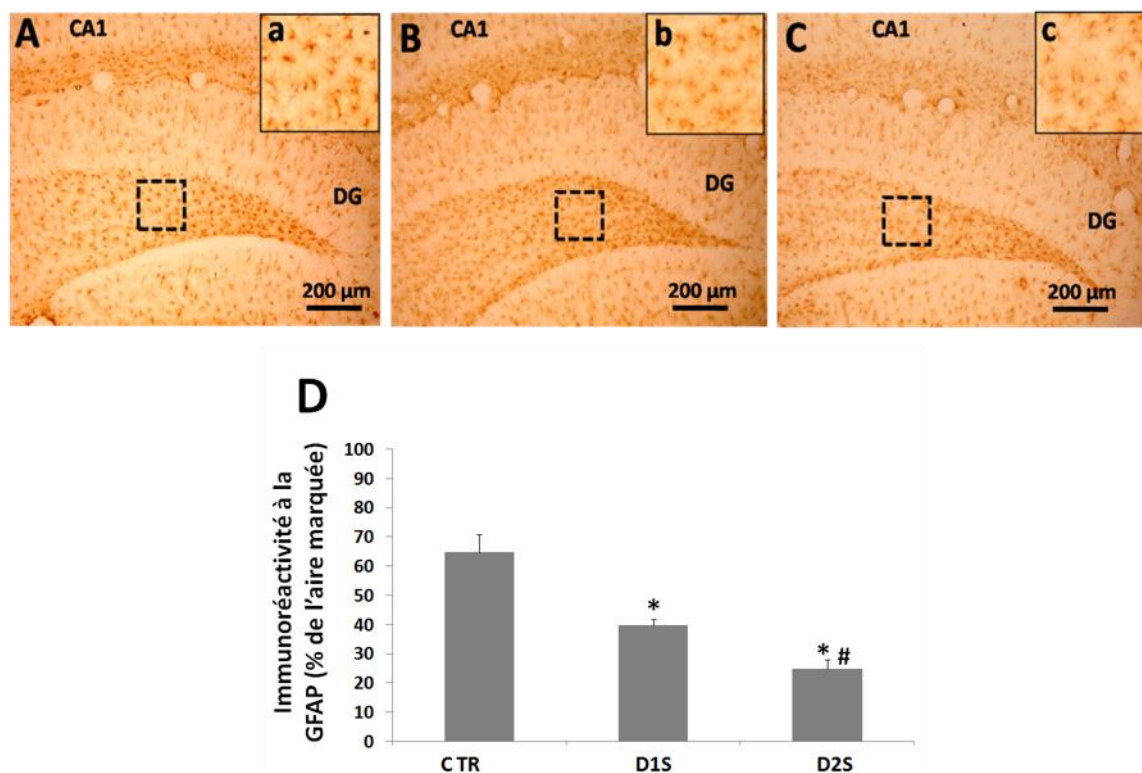


Figure 32: Etude de l'expression de la GFAP au niveau de l'hippocampe. A, B et C : coupes frontales à travers l'hippocampe (20 μm d'épaisseur) marquées à l'anti-GFAP. A: chez le témoin de contrôle (CTR), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D : représentation graphique de la quantification de l'immunomarquage à la GFAP chez les groupes étudiés. Les valeurs représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$ chez D1S/D2S vs CTR. # $p < 0.05$ chez D2S vs D1S. 3V. DG : gyrus dentelé.

II.5.2.2. Etude de l'organe vasculaire de la lame terminale (OVTL) et éminence médiane (ME)

Nous nous sommes intéressés à l'évaluation de la réponse astrogliale au niveau d'autres structures cérébrales surtout celles faisant partie des organes circumventriculaires comme l'organe vasculaire de la lame terminale (OVLT). Nos données montrent, après privation hydrique d'une semaine, une réduction significative ($p < 0.05$) (figure 33D) de l'immunoréactivité à la GFAP surtout autour des parties vasculaires de l'organe. Les astrocytes semblent réduire l'étendu de leurs processus (figure 33B,b) en comparaison au témoin (figure 33A,a). La privation hydrique de 2 semaines (figure 33C,c) encore diminue significativement ($p < 0.05$) (figure 33D) l'immunoréactivité à la GFAP en comparaison au déshydraté 1 semaine et au témoin.

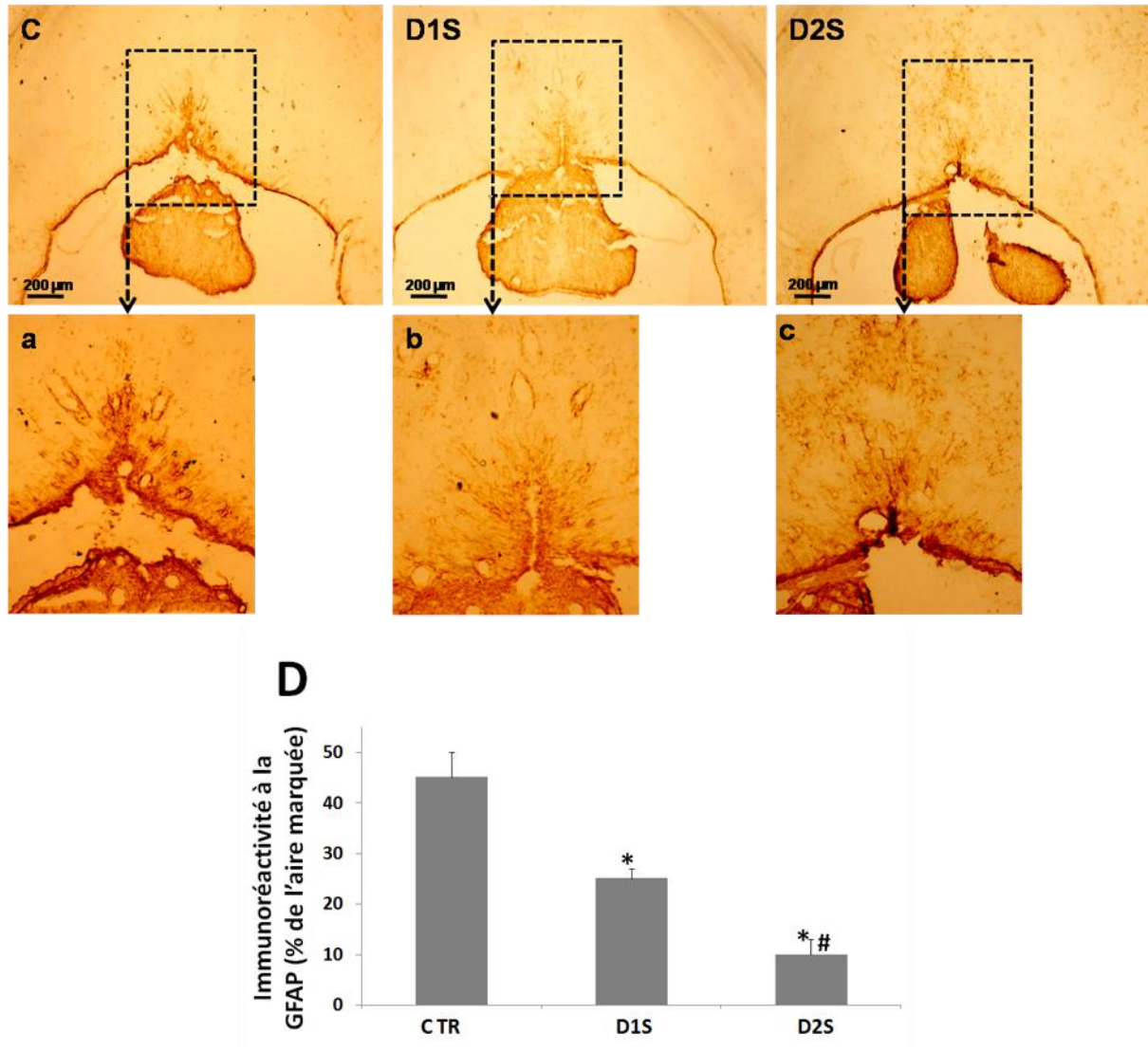


Figure 33: Etude de l'expression de la GFAP au niveau de l'OVLT. A, B et C : coupes frontales à travers l'hippocampe (20 µm d'épaisseur) marquées à l'anti-GFAP. A : chez le témoin de contrôle (CTR), B : chez le rat déshydraté pendant 1 semaine (D1S), C : chez le rat déshydraté pendant 2 semaines (D2S). D : représentation graphique de la quantification de l'immunomarquage à la GFAP chez les groupes étudiés. Les valeurs représentent la moyenne ± SEM. * $p < 0.05$ chez D1S/D2S vs CTR. # $p < 0.05$ chez D2S vs D1S. 3V.

Discussion

I. Effet du stress hydrique sur les paramètres biométriques

Notre étude de l'évolution pondérale chez les rats privés d'eau durant 1 et 2 semaines, montre une diminution pondérale progressive encore significative à une semaine et qui s'accroît à 2 semaines. En effet, les conséquences du stress hydrique, surtout la privation chronique d'eau sur le poids a fait l'objet d'innombrables études chez plusieurs espèces animales et même chez les humains. Ainsi, Gerich et ses collaborateurs en 1973, ont étudié les conséquences d'une privation hydrique de courte durée de 24, 48 et 72 heures par privation hydrique totale chez les animaux, ainsi, les auteurs ont noté une réduction progressive du poids corporel correspondant à 11,7%, 16,6% et 20,5% respectivement (Gerich et al., 1973 ; Schliess and Häussinger, 2000 ; Morland *et al.*, 2016). D'autres études soutiennent la même observation dont la restriction totale d'eau pendant 3 jours chez le rat, induit une chute pondérale de 15,46% (Kasdallah et al., 2005 ; Alamer, 2009), tandis que pour 5 à 6 jours, la chute pondérale observée est de 40 à 50 % par rapport au poids initial, avec arrêt de prise alimentaire et mort par la suite (Katz and Borut, 1973). Même soumis à une déshydratation chronique avec réhydratation d'un jour sur 4 pendant 4 cycles, la masse pondérale du rat est réduite à 24,83 % (Gharbi et al., 2004). Une telle observation est bien documentée à travers plusieurs études chez les espèces désertiques à tolérance de la déshydratation. En effet, Sahni et al., en 1987, ont étudié chez la *M. shawi*, l'impact d'une privation partielle d'eau (réduction d'apport d'eau de moitié pendant 3 semaines puis de un quart pendant 2 semaines) appliquée dès le sevrage. Ces auteurs ont montré que ces animaux arrivent à maintenir sensiblement leur croissance. Par ailleurs, la restriction totale d'eau appliquée dès le deuxième mois après la naissance, entraîne une réduction du poids de 10% au bout de 10 jours, par la suite, une stabilisation pendant 24 jours, et après, une reprise du poids en 4 jours, ainsi, la courbe pondérale rejoint celle des témoins (Sahni et al., 1987). La chute du poids constatée chez nos animaux soumis à la privation hydrique totale résulterait probablement d'un épuisement des réserves lipidiques et protéiques de l'animal, qui, par catabolisme, constitueront la seule source d'eau (métabolique) pour l'animal en l'absence d'un apport exogène (Schmidt-nielsen, 1964). Cet apport ne parvient pas à assurer la croissance normale, mais juste le maintien des fonctions vitales de l'animal, ce qui peut expliquer la diminution progressive du poids sans possibilité de reprise (Sahni et al., 1987 ; Atata *et al.*, 2019).

La variation du poids corporel global chez nos animaux déshydratés a été accompagnée d'une éventuelle variation des poids spécifiques de plusieurs organes vitaux. En effet, nos

données ont montré des tendances variables dépendant de chaque organe et ses particularités. Ainsi, nous avons noté pour le foie, le rein et les testicules une tendance assez particulière dont une hypertrophie (hépatomégalie, nephromégalie et hypertrophie testiculaire) après une semaine de privation hydrique et par la suite une réduction du poids tendant vers les valeurs normales. Quant au cerveau, nous avons constaté une réduction progressive non significative du poids à une semaine et qui devient significative à deux semaines de privation hydrique. Par ailleurs, la rate montre une tendance inverse avec augmentation du poids à une semaine et stabilisation après. En effet, la perte d'eau au niveau corporel suivant soit une privation hydrique ou exposition à un facteur déshydratant comme une hyperthermie, induit des réponses tissulaires différentes vis-à-vis du même facteur, cela dépend principalement de la nature du tissu dont la teneur en eau initiale qui diffère énormément. Une étude expérimentale chez des rats mâles soumis à une déshydratation induite par exposition à un environnement chaud et sec (36 ° C, humidité relative de 20%) pendant 6 à 8 heures, a montré une perte de 10% du poids corporel qui a été accompagnée d'une diminution de 17% du volume d'eau corporel par rapport de la valeur témoin; 41% de cette perte provenait du compartiment intracellulaire, 47% du compartiment interstitiel et 12% du compartiment plasmatique. La diminution du taux d'eau interstitiel était proportionnelle à celle du taux plasmatique et la perte d'eau intracellulaire était due à une augmentation de l'osmolalité plasmatique (Nose et al., 1983 ; Goulet, 2013 ; Miller, 2015 ; Atata *et al.*, 2019).

Par ailleurs, et à l'échelle des organes, la perte d'eau s'est répartie entre 40% d'origine musculaire, 30% cutanée, 14% osseuse et 14% viscérale. Le tractus gastro-intestinal avait la plus forte tendance à perdre de l'eau contrairement au cerveau et au foie qui semblent les moins touchés (Nose et al., 1983). Ces résultats corroborent en partie ceux retrouvés chez nos animaux avec une quasi-maintenance du poids cérébral même à une semaine de privation hydrique (réduction du poids non significative). Le maintien du poids cérébral et hépatique et gonadique résulterait probablement d'un possible effet compensateur assuré par d'autres tissus comme la peau et les muscles dont les deux compartiments fluidiques extra et intracellulaires du muscle et de la peau jouent un rôle important dans la compensation de la perte d'eau et dans le maintien de la circulation vers le cerveau et le foie (Nose et al., 1983 ; Atata *et al.*, 2019).

II. Implication de l'axe hypothalamo-rénal dans la réponse au stress hydrique chronique.

Parmi les mécanismes de maintien de l'homéostasie hydrique corporelle, le système Vasopressine (ADH)-Aquaporine 2 (AQ2) rénal étant le plus important (Deetjen *et al.*, 2012). Pour cela nous sommes intéressés à voir au-delà des manifestations grossières et morphométriques, l'expression du canal hydrique AQ2 au niveau rénal suite à un stress hydrique chronique en vue de déceler les possibles mécanismes d'adaptation à long terme. En effet, nos résultats ont montré une tendance particulière de l'expression rénale de l'AQ2 dont on a noté à une semaine de privation hydrique, une diminution significative de l'immunoréactivité à l'AQ2 au niveau des tubes collecteurs rénaux. Cette diminution semble se restaurer après 2 semaines de privation hydrique. Une telle réponse montre un possible mécanisme d'adaptation physiologique à la privation hydrique totale chronique qui n'a jamais été élucidé avant. La plupart des études expérimentales visant à évaluer les conséquences du stress hydrique sur l'organisme n'ont pas examiné chez les espèces domestiques que des stimuli à court terme. Notre étude a apporté de nouvelles connaissances quant aux réponses corporelles à des restrictions hydriques allant jusqu'à la limite de survie de l'animal. L'expression du canal hydrique AQ2 est généralement sensible au stress osmotique (Uhl *et al.*, 1985 ; Landgraf *et al.*, 1988 ; Verbalis *et al.*, 1991 ; Theodosis et Poulain 1993 ; Pirnik *et al.*, 2004 ; Sellami *et al.*, 2005 ; Liu *et al.*, 2015 ; Alavilli *et al.*, 2016). L'étude par Western blot du taux d'AQ2 rénale, chez le rat soumis à une déshydratation chronique par réduction progressive de l'apport d'eau (10 ml d'eau pendant les 3 premiers jours, 5 ml pendant les deux jours suivants puis privation hydrique complète pendant les 24 h précédant le sacrifice), a montré une augmentation de l'expression de l'AQ2 au niveau de la zone profonde de la médullaire externe rénale (Laurent, 2005 ; García-Arroyo *et al.*, 2016 ; Merlaen *et al.*, 2019).

Cette expression étant sous contrôle de la vasopressine circulante d'origine hypothalamique dont nos résultats ont montré une tendance similaire et parallèle à l'expression de l'AQ2, avec une réduction de l'expression hypothalamique de l'AVP après une semaine de privation hydrique et une augmentation à 2 semaines. Des études expérimentales ont montré chez le rat traité par l'OPC-31260 (OPC) : antagoniste spécifique du récepteur V2 de l'AVP pendant 60h, l'expression d'ARNm codant pour l'AQ2 et le taux de cette protéine au niveau médullaire, diminuent parallèlement à une augmentation de la diurèse (Marples *et al.*, 1998 ; Wilson *et al.*, 2013 ; Ranieri *et al.*, 2019).

Cette réponse neurohormonale à la déshydratation et aux stimuli osmotiques a été décrite par plusieurs auteurs. En effet, l'administration intrapéritonéale d'une solution saline hypertonique chez le rat, induit l'activation électrique des neurones vasopressinergiques parallèlement à une augmentation du niveau d'ARNm codant pour l'AVP (Ciosek, 2002; Pirnik et al., 2004). De même, chez la souris soumise à une stimulation osmotique par privation d'eau ou par administration d'eau salée en boisson, les taux d'ARNm codant pour l'AVP dans les NSO et NPV augmentent également, ainsi que sa libération dans la circulation sanguine (Uhlet al., 1985; Lightman et Young, 1987; Landgraf et al., 1988; Meister et al., 1990; Verbalis et al., 1991; Kondo et al., 2004). Au niveau plasmatique, la concentration d'AVP augmente également en réponse à la déshydratation. En effet, chez le rat soumis à une privation hydrique chronique de trois jours sur quatre pendant 4 cycles, l'étude du taux d'AVP circulante par radio-immunologie, montre que la stimulation osmotique par privation hydrique provoque une élévation significative du taux d'AVP circulante (Gharbi et al., 2004). Par ailleurs, chez le rat soumis à une restriction hydrique et/ou alimentaire de 3 jours, le taux plasmatique d'AVP chez les rats déshydratés et/ou malnutris, augmente significativement par rapport aux rats contrôles (Kasdallah et al., 2005). Dans le cas d'hypo-osmolarité, la synthèse et la libération d'AVP dans la circulation diminue (Antunes-Rodrigues et al., 2004 ; Bichet, 2016).

Une étude comparative entre la *Merione shawi* et le rat, concernant leurs réponses hormonales à une déshydratation de 2, 8 et 30 jours, a montré que chez la mérieone, à partir du 8^{ème} jour de privation hydrique, le taux d'AVP circulante augmente comparativement aux témoins, tandis que chez le rat placé dans les mêmes conditions, l'élévation est significative depuis le 2^{ème} jour de privation hydrique (Sellami et al., 2005).

L'hypertrophie constatée des péricaryons des neurones magnocellulaires à AVP hypothalamiques a été également décrite par d'autres auteurs (Theodosis et Poulain 1993; Theodosis, 2002). En 1992, Marzban *et al.* ont étudié chez le rat, la réponse des neurones magnocellulaires vasopressinergiques à une stimulation osmotique chronique par substitution d'eau de boisson par de l'eau saline à 2% pendant 10 jours, ils ont montré que ces neurones s'élargissent significativement par rapport aux témoins (Marzban et al. 1992). Par ailleurs, Lin et al. en 1996, ont étudié par immunohistochimie, la taille des neurones magnocellulaires vasopressinergiques du NSO chez le rat soumis à une déshydratation chronique, ils ont observé une hypertrophie de ces cellules (Lin et al., 1996).

Par ailleurs, la diminution de l'expression de l'AQ2 rénale que nous avons constatée chez nos rats déshydratés durant 1 semaine, pourrait résulter de l'implication d'un autre mécanisme indépendant de l'AVP. En effet, des études relativement récentes semblent impliquer la dopamine circulante comme nouvelle pièce du puzzle dans la compréhension du mécanisme de régulation de la balance hydrique impliquant le rein (Abdelkader *et al.*, 2012 ; Noda and Sasaki, 2021).

Les cellules du tubule proximal rénal expriment une enzyme nommée l-aminoacide décarboxylase aromatique (AAD) produisant de la dopamine intra-rénale, en présence d'un stress hypertonique, les cellules épithéliales du tubule proximal rénal augmentant l'expression de l'AAD, ce qui pourrait favoriser la sécrétion de dopamine intra-rénale (Hsin *et al.*, 2011).

Par ailleurs, l'activation des récepteurs à DA au niveau rénal, induisait une inhibition des transporteurs tubulaires incluant les NHE3, NaPi-II, NBC, and Na/K-ATPase au niveau des tubules proximaux et les NKCC2, ENaC et l'AQP2 au niveau des tubules collecteurs (Harris *et al.*, 2012).

Cet effet de la dopamine sur l'expression membranaire de l'AQ2 pourrait résulter d'une internalisation des AQ2 membranaires dépendante d'une activation de la voie AMPc (Nejsun *et al.*, 2005). Nous pouvons ainsi supposer que la privation hydrique d'une semaine chez nos animaux aurait résulter en une possible élévation du taux de DA intra-rénale ce qui induirait une internalisation excessive des AQ2 résultant en une chute de la densité d'AQ2 membranaire, après deux semaines de privation hydrique totale, la reprise de l'expression de l'AQ2 pourrait résulter ainsi de la reprise de l'expression de l'AVP hypothalamique que nous avons noté sans exclure d'autres mécanismes indépendants. En effet, des études expérimentales chez des rats même traités par un antagoniste des récepteurs V2 de l'AVP puis soumis à une restriction hydrique, montrent le taux d'AQ2 augmente (Marples *et al.*, 1998 ; Murillo-Carretero *et al.*, 1999). Réciproquement, on assiste à une diminution de l'expression de l'AQ2 chez des rats ayant reçu une charge hydrique simultanément avec une administration d'AVP (Ecelbarger *et al.*, 1997) suggérant l'implication d'autres mécanismes dans le contrôle de l'expression rénale de l'AQ2 (Noda and Sasaki, 2021).

Le rôle des mécanismes centraux modulant la synthèse et la sécrétion de la vasopressine a été assez bien évalué. Les médiateurs du système nerveux central impliqués dans les réponses osmorégulatrices ont été principalement identifiés. Le rôle du système 5HTergique du cerveau

dans les réponses osmorégulatrices reste relativement mal compris. Une revue de la littérature montre l'implication possible de la 5HT dans le contrôle de la sécrétion de vasopressine. La 5HT a été retrouvée dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus (Matsuura et al., 1989 ; Ahboucha and Garmani, 2001 ; Fernandez-Llebrez et al., 2004 ; Gamrani et al., 2011). Plusieurs autres études ont fourni des preuves d'un rôle des récepteurs de la 5HT dans le contrôle du comportement dipsyque (Reis et al., 2005 ; Bouyatas and Gamrani, 2007). Par ailleurs, il est bien connu que la 5HT est également impliquée dans le contrôle de l'un des principaux systèmes de réponse aux stress - le système hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (Curtis et al., 1996), étroitement lié au système vasopressinergique des noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus (Popova et al., 2001). Plusieurs études semblent impliquer la 5HT dans le contrôle de la libération hypothalamique de l'AVP, ainsi, l'administration intracérébroventriculaire de 100 nmol 5-HT augmente la concentration hypothalamique extracellulaire de la vasopressine dans le PVN (Jørgensen et al., 2003). Par ailleurs, le précurseur de 5-HT, 5-hydroxytryptophane, injecté en combinaison avec l'inhibiteur de réabsorption de 5-HT ; la fluoxétine, augmente la concentration de l'AVP plasmatique, alors que la perfusion intracérébroventriculaire par l'agoniste sélectif pour le récepteur 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} augmente le taux de l'ARNm de l'AVP dans le PVN (Morrison; Melloni, 2014). Ces données semblent corroborer nos résultats de l'étude immunohistochimique qui montrent une diminution des taux d'AVP au niveau hypothalamique (PVN et SON) concomitante avec une chute des niveaux de 5HT du NRD à une semaine de privation hydrique et dont les tendances s'inversent aussi bien pour l'AVP que la 5HT après 2 semaines de privation hydrique totale (Chatoui et al., 2020a).

Le rôle de la 5HT dans le contrôle de l'équilibre hydroélectrolytique a été constaté quand il y a une augmentation de la prise hydrique et un effet natriurétique chez le rat après une lésion électrolytique du DRN et du MRN (Reis and Ramalho, 1992 ; Reis and Marinho, 2005 ; Iwai *et al.*, 2015). De plus, une délétion spécifique de la 5HT cérébrale avec la PCPA induit un effet dipsogène (Reis et al., 1994). De plus, la lésion excitotoxique du DRN avec l'acide iboténique entraîne une augmentation de la consommation d'eau chez les rats privés d'eau (Cavalcante-Lima et al., 2005). Ces données favorisent l'idée d'un rôle inhibiteur du système 5HTergique central pour la prise dipsyque. Notre étude immunohistochimique de l'expression de la 5HT a montré en réponse à la privation hydrique, une diminution du niveau de 5HT au niveau du NRD et une reprise à 2 semaines, ces données nous poussent à suspecter une possible adaptation du rat qui commence à se sentir après une semaine de privation hydrique totale, en effet,

l'augmentation des niveaux de 5HT au niveau central chez les rats déshydratés durant 2 semaines pourrait inhiber le comportement dipsyque des animaux et réduire par conséquent la sensation de soif (Chatoui et al., 2012). En effet, une étude a montré que l'activation des récepteurs 5-HT_{1D} postsynaptiques centraux situés dans les régions autour du troisième ventricule, entraîne une diminution significative de la consommation d'eau chez les rats déshydratés (De Castro-e-Silva et al., 1997). L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} dans des zones spécifiques du cerveau semble exercer le même effet inhibiteur sur l'absorption d'eau. En effet, l'administration de 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2- (di-n-propylamino) tétraline), un agoniste du récepteur 5-HT_{1A}, dans le noyau paraventriculaire (PVN) et la zone septale latérale (LSA), diminue la prise dipsyque chez les animaux privés d'eau (24 h) (de Arruda Camargo et al., 2010).

Par ailleurs, l'implication des catécholamines dans le contrôle de la balance hydrique a été bien étudiée et a montré un rôle incontournable dans le comportement dipsyque des animaux soumis à différents traitements. L'interaction directe avec les neurones à AVP hypothalamique a été également étudiée. En effet, la distribution des neurones aminergiques au niveau cérébral, laisse à supposer une possible implication dans le contrôle de la balance hydrique vu la présence des terminaisons nerveuses atteignant les noyaux supraoptiques et l'éminence médiane, ainsi que le lobe neural de l'hypophyse (Björklund et al., 1974). Plus récemment, une relation a été décrite entre les voies contenant des monoamines et des neurophysines (McNeill et al., 1977). Ainsi, des chercheurs ont étudié les effets de la DA sur des préparations d'hypothalamus contenant les noyaux supraoptiques, les noyaux paraventriculaires, l'éminence médiane et la tige de l'hypophyse proximale, ils ont montré que la DA augmente la libération des hormones hypothalamiques (Bridges et al., 1976). D'autres ont montré un effet stimulant de la dopamine administrée par injection intracérébroventriculaire (i.c.v.) vis-à-vis de la libération de l'AVP, dont la DA produit une activité accrue des neurones vasopressinergiques (Moos and Richard, 1982). Outre, l'injection de la DA dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires ou intracérébroventriculaire produit une réponse antidiurétique (Stutinsky, 1974 ; Urano and Kobayashi, 1978). L'ensemble de ces données semble soutenir nos constatations relatives à la possible implication de la DA dans le contrôle dipsyque, dont nous avons montré chez nos animaux privés d'eau durant 1 et 2 semaines, une élévation continue et graduelle du taux de TH au niveau des noyaux d'origines la SNc et l'ATV indiquant une possible augmentation du taux de DA à ce niveau ce qui pourrait résulter en une élévation de l'expression de l'AVP au niveau hypothalamique surtout à 2 semaines de privation hydrique

totale en concordance avec le rôle stimulateur de la 5HT vis-à-vis de la libération de l'AVP hypothalamique (Forsling, and Williams, 1984 ; Chatoui et al., 2020b).

III. Effet du stress hydrique prolongé sur l'activité sécrétoire de l'organe sous-commissural

L'OSC est l'un des organes circumventriculaires (OCV) ayant une activité sécrétoire dont il libère doublement dans la circulation sanguine et le LCR, une glycoprotéine de grande masse moléculaire appelée fibre de Reissner (Reissner, 1860 ; Rodríguez et al., 1998). Cette glycoprotéine a été impliquée dans de nombreuses fonctions dont la survie neuronale (Monnerie et al., 1995), la détoxification (Diederer et al., 1983 ; Bouyatas et al., 2007), le transport des monoamines et la clairance du LCR (Olsson, 1958), la physiopathologie de la lordose (Ahboucha and Gamrani, 2001), l'hydrocéphalie hépatique (Meiniel, 2007) et le contrôle de l'équilibre hydrique et sodique (Severs et al., 1993 ; Elgot et al., 2009). Jusqu'à l'heure actuelle, aucune étude n'a été réalisée pour l'effet du stress osmotique, par une privation hydrique prolongée, sur l'activité sécrétoire de l'OSC chez le rat. En effet, nos résultats démontrent après 1 semaine de restriction totale de l'eau, une augmentation significative de l'immunoréactivité à la RF au niveau des cellules hypendymaires et les cellules épendymaires de la SCO, alors qu'après 2 semaines, une tendance inverse est observée. Rares sont les études qui ont démontré l'existence de lien entre le contrôle de l'homéostasie interne et l'activité sécrétoire de l'OSC (Vullings and Diederer, 1985 ; Severs et al., 1993 ; Elgot et al., 2009). En effet, chez le rongeur semi-désertique *Merione shawi*, l'activité sécrétoire de l'OSC est significativement réduite après 1 et 3 mois de restriction hydrique totale (Elgot et al., 2009), alors que chez la grenouille *Rana temporaria*, soumise au stress osmotique, le taux RF libérée par l'OCS a été augmenté (Vullings and Diederer, 1985). Le mécanisme derrière cette activité n'est pas vraiment bien compris, bien que certaines études l'ont associé intimement au contrôle dipsyque. Ainsi, la lésion de l'OSC réduit la consommation d'eau et une diminution de la production urinaire (Forbes and Lewis, 1956 ; Brown and Afifi, 1965) et augmente l'affinité des cellules épendymaires pour le réactif de Schiff indiquant un stockage ou une production excessive du matériel sécrétoire (Olivares et al., 2003). Par ailleurs, la déshydratation affecte également l'ultrastructure des cellules de l'OSC, dont une dilatation des sacs et les vacuoles du réticulum endoplasmique, le système membranaire du complexe de Golgi et l'augmentation du nombre de ribosomes suggèrent une stimulation du processus sécrétoire dans l'OSC des animaux déshydratés (Leonieni and Rehardt, 1972). Les extraits de l'OSC ont un effet antidiurétique

chez le chat (Palkovits and Földvári, 1960 ; Murphy and Wood, 1966) et influencent le niveau d'excrétion urinaire de sodium chez le chien (Gilbert, 1963). Une relation fonctionnelle entre l'OSC et les glandes surrénales a également été proposée (Palkovits and Lukacs, 1963 ; Földvári and Palkovits, 1964 ; Palkovits, 1965 ; Peczely, and Muray, 1968 ; Attila and Talanti, 1973 ; Gul'yants, LP Sizyakina, 1980). Cet organe peut avoir une influence hormonale sur le cortex surrénalien par la production d'un facteur aldostéronotrope (Palkovits et al., 1965 ; Wetzig et al., 1970). Par ailleurs, Vullings et Diederer en 1985 ont démontré que l'exposition de l'OSC à l'aldostérone, encore augmenté durant la déshydratation (Ezzarani et al., 1985), diminue l'activité sécrétoire de l'OSC au moyen d'un processus de rétrocontrôle négatif (Vullings and Diederer, 1985). Il convient également de mentionner la présence de récepteurs de l'angiotensine II dans les cellules de l'OSC (Ghiani et al., 1988) et le facteur auriculaire natriurétique (Mantyh et al., 1987).

Cet organe circumventriculaire est une cible de nombreuses innervations de nature GABAergique (Gamrani et al., 1981 ; Weissmann-Nanopoulos et al., 1983), noradrénergique et dopaminergique (Balaban et al., 1994), et spécialement 5HTergique (Ueda et al., 1988 ; Matsuura et al., 1989). Cette dernière innervation est bien connue pour avoir un contrôle sur l'activité sécrétoire de l'organe chez plusieurs espèces telles que le rat (Bouchaud, C. ; Arluison, 1977 ; Wiklund et al., 1977, la *Merione shawi* (Laalaoui et al., 2001), la gerboise (Wiklund et al., 1977) et le lézard (Ahboucha et al., 2000). En fait, nos résultats de l'étude de l'innervation à 5HT de l'OSC montrent une diminution significative, après 1 semaine de privation hydrique, et augmentation à 2 semaines de la densité des fibres immunoréactives 5HT atteignant les épendymocytes de l'organe. Une telle variation de l'innervation 5HT de l'OSC semble exercer un effet direct sur la libération de la RF puisque chez le rat, la 5HT contrôle négativement la libération de la RF par les épendymocytes de l'organe (Møllgård et al., 1978 ; Chatoui et al., 2012). Contrairement à d'autres espèces comme la *M. shawi*, chez qui, la 5HT stimule la libération de la RF (Laalaoui et al., 2001), ce qui peut expliquer en partie les différences spécifiques de la réponse de l'OSC à la privation d'eau entre le rat et *M. shawi*.

IV. Effet du stress hydrique sur l'astroglie

Au-delà des organes circumventriculaires, l'astroglie étant une composante qui a été largement associée à la réponse du système nerveux central au stress osmotique (Reyes-Haro et al., 2015). Ainsi, notre étude a montré une réduction progressive de l'immunoréactivité à la

GFAP au niveau de l'hippocampe et l'organe vasculaire de la lame terminale, accompagnée de changements morphologiques des astrocytes en fonction du degré de privation hydrique. De tels changements ont été également décrits par d'autres auteurs. Ainsi, chez le rat, une étude similaire a été réalisée par Hawrylak *et al.*, (1998), qui a étudié par immunohistochimie l'expression de la GFAP au niveau du NSO, les aires ventrales de la glie limitante sous jacente du NSO, le globus pallidus et les régions hypothalamiques latérales, chez des rats soumis à une déshydratation de 7 jours par substitution de l'eau de boisson par de l'eau saline à 2%, en comparaison avec des rats témoins et déshydratés 7 jours de la même façon puis réhydratés pendant la même durée. Ces auteurs ont montré que chez les rats déshydratés, une réduction significative de l'immunoréactivité à la GFAP est observée au niveau du NSO et de sa glie limitante sous jacente en comparaison avec des témoins et des réhydratés ; cette réduction qui correspond à une rétraction des processus astrocytaires étant réversible par réhydratation, contrairement au globus pallidus, aux régions hypothalamiques latérales et à la glie limitante éloignée du NSO où l'immunoréactivité reste non affectée par cette déshydratation. La rétraction gliale dans le NSO s'accompagne d'une diminution de l'épaisseur de la glie limitante ventrale et une réorientation des prolongements astrocytaires qui deviennent perpendiculaires à la surface du cerveau (Salm, 2000 ; Wang *et al.*, 2021). Par ailleurs, Il a été démontré que la réduction apparente de la protéine GFAP est due à une diminution de l'expression de l'ARNm de GFAP chez le rat déshydraté visualisée par hybridation in situ (Lally *et al.*, 2005).

Cette plasticité du système glial joue un rôle important dans les réponses neurohormonales au stress. En effet, les astrocytes sont connus par leur intervention dans la transmission synaptique dont ils interviennent dans le métabolisme du glutamate et du GABA. A titre d'exemple, il a été montré que durant la lactation, la transmission synaptique des neurones magnocellulaires neuroendocrines à OT dans le NSO est diminuée en comparaison aux rates vierges (Oliet *et al.*, 2001). Ce phénomène s'explique par la diminution de la recapture du glutamate due à la rétraction des pieds astrocytaires apposés aux synapses, ainsi, la diminution de la couverture gliale a pour conséquence d'augmenter l'excitabilité des neurones magnocellulaires (Langle *et al.*, 2002).

V. Effet du stress hydrique sur le comportement animal

Au-delà des manifestations centrales de la privation hydrique qui s'est avérée apte à induire des variations profondes des systèmes neuronaux et gliaux. Il semble que les conséquences du stress

osmotiques se manifestent également sur le comportement animal. En effet, notre étude comportementale a montré de véritables changements des comportements locomoteur, anxieux et analgésique.

V.1. Effet sur l'activité locomotrice

Notre étude chez les rats privés d'eau durant 1 et 2 semaines a montré une réduction progressive des performances locomotrices manifestée par une chute du nombre de cases parcourues au test Open field (Chatoui *et al.*, 2020b). Nos résultats rejoignent ceux décrits par d'autres auteurs chez d'autres espèces comme les amphibiens, les lézards (Prates *et al.*, 2013) et les pythons (*Antaresia childreni*) (Dupoué *et al.*, 2014). En outre, la privation d'eau réduit les performances, y compris les réponses anti-prédateurs, la locomotion et les comportements défensifs (Angilletta and Angilletta, 2009). Tandis que les rats privés d'eau pendant 23 heures, montrent une augmentation de l'activité locomotrice (Hall, 1955). Cependant, d'autres études ont montré une tendance inverse (Campbell and Cicala, 1962). De telles divergences peuvent dépendre du type de dispositif utilisé pour évaluer la locomotion (Campbell, 1964).

Le contrôle de l'activité locomotrice fait appel à une multitude de systèmes neuronaux. En effet, il est bien établi que la dopamine est principalement reconnue comme le principal neurotransmetteur impliqué dans le contrôle de l'activité locomotrice (Beninger, 1983). Cependant, nos données immunohistochimiques du système à DA ont montré une réduction du niveau de la tyrosine hydroxylase indiquant une possible chute de la neurotransmission à DA, ce qui semble être en désaccord avec nos connaissances sur le rôle de la dopamine dans la régulation de l'activité locomotrice, puisque qu'elle contribue positivement au contrôle de l'activité locomotrice (Beninger, 1983). Par ailleurs, il est aussi bien établi que la sérotonine participe également au contrôle de la locomotion. Ainsi, des études ont montré que l'administration des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ; la fluoxétine et l'escitalopram chez la gerbille augmentent l'activité locomotrice de façon dose-dépendante (Prinssen *et al.*, 2006)

Par ailleurs, chez les souris déficientes du transporteur de sérotonine 5-HTT ko, une réduction du taux de sérotonine a été montrée et qui a été corrélée à une chute de l'activité physique. Ces données semblent être en conformité avec la réponse du système à 5HT chez nos rats déshydratés durant 1 semaine sont nous avons montré une réduction de l'immunoréactivité de la 5HT au niveau du NRD et qui est concordante avec l'hypoactivité chez les mêmes

animaux (Üçeyler et al., 2010). Après 2 semaines de privation hydrique, une divergence quant à la réponse du système à 5HT et la locomotion apparaît, dont nous avons noté une hypoactivité continue et une augmentation cette fois-ci du taux de 5HT.

V.2. Effet du stress hydrique de l'état d'anxiété

En plus de l'activité locomotrice, notre étude comportementale a montré également un effet anxiogène de la privation hydrique à partir d'une semaine manifesté par une préférence pour le compartiment obscur (Chatoui et al., 2020a). L'effet anxiogène de la privation hydrique chez les animaux a été également documenté par d'autres auteurs qui ont démontré, chez l'espèce désertique *M. shawi*, soumise à une déshydratation chronique de 1 et 3 mois, un effet anxiogène évident par usage du test Dark light box, accompagné d'une déplétion en 5HT au niveau du NRD à partir d'un mois de privation hydrique totale (Elgot et al., 2012). Il est bien établi que la 5HT est le principal neurotransmetteur impliqué directement dans le comportement anxieux. En effet, de nombreuses études ont associé le déficit en 5HT centrale aux anxieux (Geller and Blum, 1970, Wise et al., 1972, Engel et al 1984, Traber et al. 1984). Par ailleurs, à 2 semaines de privation hydrique, malgré la reprise de l'innervation à 5HT, l'anxiété continue à s'accroître. Cela semble impliquer d'autres systèmes pouvant agir différemment comme anxiogènes. La vasopressine est un acteur important dans la réponse au stress. En tant que partie intégrante de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), Avp a été identifié comme un contributeur potentiel aux troubles liés au stress, tels que l'anxiété et la dépression, car ils sont caractérisés par des altérations de l'axe HPA. L'AVP intervient via trois sous-types de récepteurs: le récepteur Avp 1a (Avpr1a), le récepteur Avp 1b (Avpr1b) et le récepteur Avp2 (Avpr2). Alors que les Avpr1a et Avpr1b sont exprimés dans le système nerveux central, l'Avpr2 semble être limité à la périphérie. Chez les rongeurs, Avpr1b a toujours été impliqué dans la modulation des comportements liés à l'anxiété et à la dépression, ainsi, chez l'homme dépressif, les concentrations sériques d'Avp sont anormalement élevées. De plus, des données récentes suggèrent que l'administration d'un antagoniste de l'Avpr1b peut atténuer les symptômes de la dépression (Morales-Medina et al., 2016). Notre étude a également montré une reprise des niveaux d'AVP après 2 semaine de privation hydrique contrairement à 1 semaine ce qui semble en accord avec l'effet anxiogène de l'élévation du niveau d'AVP centrale.

V.3. Effet du stress hydrique sur la sensation de la douleur

D'autre part, la question de savoir si la privation d'eau modifie la perception de la douleur chez le rat déshydraté est d'une importance particulière dans notre étude. Nos résultats montrent que les rats déshydratés manifestent une augmentation significative et graduelle du temps de réaction à la réponse nociceptive dans le test de plaque chauffante, suggérant que la déshydratation provoque une diminution significative de la perception de la douleur (Chatoui et al., 2020a). Ainsi, en plus de leur implication dans la régulation de l'équilibre hydrique, la 5HT (Fonseca et al., 2009; Elgot et al., 2012) et la dopamine (Armando et al., 2011; Elgot et al., 2012) modulent également la douleur (Horjales-Araujo et al., 2013). Les expériences antérieures montrent que le système 5HTergique, en particulier du NRD, a des effets analgésiques (ou anti-nociceptifs) via des projections descendantes vers des groupes de cellules de la médullaire ventromédiale (Gebhart et Randich, 1990). Ainsi, les données neurophysiologiques et neuropharmacologiques suggèrent que les neurones 5-HT-ergiques et Enkephalinergic dans le NRD sont inhibiteurs de la douleur (Biagioni et al., 2013).

Deuxièmement, en ce qui concerne l'effet du système dopaminergique, des études expérimentales sur des animaux ont suggéré un important rôle modulateur de la douleur pour les ganglions de la base (Dieb et al., 2014). En d'autres termes, il a été démontré que le SN répond systématiquement à la stimulation nocive dans les études animales (Coizet et al., 2010); jusqu'à 50% des neurones spontanément actifs dans le SN étaient nociceptifs (Coizet et al., 2010). L'activation du noyau caudé (Zhang et al., 2012), SN (Bauch et al., 2014, Taylor et al., 2014) ou le système mésolimbique par stimulation du VTA produit une analgésie (Bauch et al., 2014). En outre, des études d'imagerie cérébrale chez l'homme montrent fréquemment une activation du striatum; tel qu'évalué par l'augmentation du débit sanguin cérébral régional, au cours d'une stimulation douloureuse (Derbyshire et al., 2004). Fait intéressant, la relation entre la sensibilité à la douleur et plusieurs activités physiologiques homéostatiques fournit des preuves précieuses que l'auto-neuromatrix contient des programmes exerçant une influence continue sur la sensibilité à la douleur afin de maintenir l'équilibre homéostatique (Melzack, 1999).

Conclusion Générale et Perspectives

Le présent travail de thèse nous a permis de déceler les conséquences d'une privation hydrique prolongée et graduelle allant jusqu'à la limite de tolérance du rat ; espèce non résistante au stress hydrique. En effet, nos résultats ont montré des variations pondérales tendant vers une déficience encore observé à partir de 7 jours et qui s'accroît en 14 jours. Ces variations pondérales ont été associées étroitement à des changements spécifiques des poids des différents organes, à savoir : les reins, le foie, la rate, les testicules et le cerveau. Ces organes manifestent des réponses différentielles vis-à-vis du même stimulus osmotique, dans le foie et la rate ont tendance à s'hypertrophier à une semaine de privation hydrique, puis tendent à retourner au poids initial, alors que le cerveau semble perdre du poids progressivement allant d'une semaine à deux semaines. Ces tendances différentes dépendent principalement de la fonction du tissu, de son irrigation et sa vascularisation, son implication directe ou indirecte dans le contrôle de la balance hydrique.

Au-delà des manifestations périphériques en réponse au stress hydrique, le système nerveux central ne semble pas épargné. En effet, les composantes neuronale et gliale sont des parties prenantes du mécanisme de régulation et d'adaptation au stress hydrique prolongé. Ainsi, notre étude immunohistochimique a révélé, par le biais du marqueur d'astrocytes matures (la GFAP), une rétraction astrocytaire évidente et notoire au niveau de l'hippocampe et l'OVLT qui commence à 7 jours de privation hydrique et persiste jusqu'à 14 jours, alors que d'autres structures gliales comme les épendymocytes spécialisées de l'OSC montre une élévation de l'activité sécrétoire de RF à une semaine et une diminution à deux semaines. Ces variations impliqueraient probablement des changements des systèmes neuronaux, principalement la sérotonine dont nous avons démontré une diminution de l'innervation sérotoninergique à une semaine de déshydratation aussi bien de l'OSC que le NRD, sachant que chez le rat la sérotonine exerce un effet inhibiteur de l'activité sécrétoire des épendymocytes de l'OSC. Outre la sérotonine, la dopamine s'est montrée comme élément du puzzle dont nous avons noté une hyper expression de l'enzyme de synthèse (TH) au niveau mésencéphalique, à savoir la SNc, l'ATV et le NRD.

Les variations des systèmes de neurotransmission à dopamine et à sérotonine, ainsi que le changement d'osmolarité en réponse à la privation hydrique prolongée contribueraient probablement à la réponse du système neuropeptidergique, en particulier le système à vasopressine dont nous avons noté une réduction du niveau d'AVP hypothalamique (SON et PVN) à une semaine de privation hydrique, puis élévation après deux semaines. Cela étant

accompagné d'une diminution des niveaux d'expression de l'aquaporine 2 (AQ₂) au niveau rénal après 1 semaine de privation hydrique et une reprise après 2 semaines. La non-linéarité des réponses vasopressinergiques résulteraient des actions différentes et concomitantes de plusieurs systèmes neuronaux incluant le système à dopamine et à sérotonine.

L'ensemble des changements des réponses neuronales susmentionnées avaient des répercussions immédiates sur le comportement animal, en autres : l'activité locomotrice dont les animaux déshydratés manifestaient une hypoactivité progressive allant d'une semaine à deux semaines, également une anxiété s'installait chez les animaux déshydratés à partir d'une semaine qui s'accroît en deux semaines, et en fin l'étude analgésique a révélé une réduction de la sensibilité de la douleur corrélée positivement à la sévérité de la déshydratation. L'ensemble de ces manifestations neurocomportementales fait appel à une interférence de plusieurs de neurotransmission et nous avons pu éclaircir ; dont nous avons pu démontrer à travers de cette étude l'implication de deux principaux systèmes à savoir : la sérotonine et la dopamine, largement impliqués dans les trois aspects comportementaux étudiés. Notre étude semble soulever plusieurs questions relatives, d'une part, aux répercussions de la privation hydrique prolongée sur le fonctionnement du SNC et les conséquences sur le comportement, et, d'autre part, les stratégies adaptatives du cerveau au stress hydrique prolongé chez les espèces domestiques non résistantes. En effet, la présente étude a ouvert de nouvelles perspectives de recherche dont nous proposons les suivantes :

- Etude neurochimique des niveaux de dopamine de sérotonine de GABA et de glutamate et leurs métabolites afin de comprendre le métabolisme de ces systèmes neuronaux dans les différentes structures qui en sont riches, à savoir : le mésencéphale, l'hypothalamus, l'hippocampe, le cortex préfrontale, le striatum dorsal et ventral, en fonction du degré de déshydratation pour différentes périodes de déshydratation avant 7 jours et entre 7 jours et 14 jours
- Etude immunohistochimique, par Western Blot, de l'expression de l'AQ₄ des pieds astrocytaires pour les mêmes durées de déshydratation et la perméabilité de la barrière hématoencéphalique via l'étude des jonctions serrées de la barrière hématoencéphalique (les occludines, les intégrines et les claudines)
- Etude de la mort neuronale par immunohistochimique de l'activation des caspases dans différentes structures cérébrales ou foyers neuronaux

- Etude de la réversibilité des anomalies neuro-gliales et comportementales et périphériques par réhydratation à différentes durées de déshydratation, courtes et prolongées
- Etude *in-vitro* de l'effet du stress osmotique (solution saline) sur des cultures neuronales et/ou gliales pour un possible effet inducteur du stress oxydatif
- Etude comparative entre le rat et une espèce résistante au stress hydrique comme la *Mérione Shawi* visant les mêmes aspects pour les memes durées de privation hydrique.

Références Bibliographiques

- Abdelkader, A. F., El-khawas, S., El-Din El-Sherif, N. A. S., Hassanein, R. A., Emam, M. A., & Hassan, R. E. S. (2012). Expression of aquaporin gene (Os PIP1-3) in salt-stressed rice (*Oryzasativa* L.) plants pre-treated with the neurotransmitter (dopamine). *Plant Omics*, 5(6), 532-541.
- Adan, A. (2012). Cognitive performance and dehydration. *Journal of the American College of Nutrition*, 31(2), 71-78.
- Aganga, AA. ; Umunna, NN. ; Oyedipe, EO. ; Okoh, PN. (1989). Influence of water restriction on some serum components in Yankasa ewes. *Small Rumin. Res.* (2):19-26.
- Agre, P. ; King, LS. ; Yasui, M. ; Guggino, WB. ; Ottersen, OP. ; Fujiyoshi, Y. ; Engel, A. ; Nielsen, S. (2002). Aquaporin water channels: from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol (Lond)*, (542) :3-16.
- Ahboucha, S. ; Didier-Bazes, M. ; Meiniel, A. ; Févre-Montange, M. ; Gamrani, H. (2000). Secretory activity and serotonin innervation of lizard's subcommissural organ. *Neuroreport*. 11(11) : 2611-2614.
- Ahboucha, S. ; Gamrani, H. (2001). Differences in protein expression in the subcommissural organ of normal and lordotic lizards (*Agama impalearis*). *Metabolic brain disease*. 16(3-4) :219-226.
- Akert, K.; Steiner, FA. (1970). The ganglion psalterii (Spiegel). *Topical Probl. Psychiat. Neurol.* (10):1-140.
- Alamer, M. (2009). Effect of water restriction on lactation performance of Aardi goats under heat stress conditions. *Small Ruminant Research*, 84(1-3), 76-81.
- Alavilli, H., Awasthi, J. P., Rout, G. R., Sahoo, L., Lee, B. H., & Panda, S. K. (2016). Overexpression of a barley aquaporin gene, HvPIP2; 5 confers salt and osmotic stress tolerance in yeast and plants. *Frontiers in plant science*, 7, 1566.
- Alim, F. Z. D., Romanova, E. V., Tay, Y. L., Rahman, A. Y. B. A., Chan, K. G., Hong, K. W., ... & Hindmarch, C. C. (2019). Seasonal adaptations of the hypothalamo-neurohypophyseal system of the dromedary camel. *PloS one*, 14(6), e0216679.
- Alonso, G. ; Assenmacher, I. (1981). Radioautographic studies on the neurohypophysial projections of the supraoptic and paraventricular nuclei in the rat. *Cell Tissue Res.* 219(3) :525-34.
- Anden, N.E.; Dahlstroem, A.; Fluxe, K.; Larsson, K. (1955). Further evidence for the presence of Nigro-neostriatal Dopamine Neurones in the Rat. *Am. J. Anat.* 116: 329-333.
- Angilletta Jr, MJ. ; Angilletta, MJ. (2009). *Thermal adaptation: a theoretical and empirical synthesis*. Oxford University Press.
- Antunes-Rodrigues, J. ; De Castro, M. ; Elias, LL. ; Valenca, MM. ; McCANN, SM. (2004). Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiological reviews*, 84(1) :169-208.
- Arima, H. ; Aguilera, G. (2000). Vasopressin and Oxytocin Neurones of Hypothalamic Supraoptic and Paraventricular Nuclei Co-Express mRNA for Type-1 and Type-2 Corticotropin-Releasing Hormone Receptors. *Journal of neuroendocrinology*. 12(9):833-842.
- Armando, I. ; Villar, VA. ; Jose, PA. (2011). Dopamine and renal function and blood pressure regulation. *Compr Physiol*. 1(3) :1075-1117.
- Armstrong, LE. (2005). Hydration assessment techniques. *Nut Rev.* (63): S40-S54.

- Armstrong, WE ; Sladek, CD. ; Sladek, JR. Jr. (1982). Characterization of noradrenergic control of vasopressin release by the organ-cultured rat hypothalamo-neurohypophyseal system. *Endocrinology*. 111(1) :273-9.
- Arnauld, E. ; Wattiaux, JP. ; Arsaut, J. ; Rostène, W. ; Vincent, JD. (1993). Alterations in vasopressin and oxytocin messenger RNA in the rat supraoptic nucleus during dehydration-rehydration evaluated by in situ hybridization and Northern blotting. *Neuroscience letters*. 149(2) :177-181.
- Ashour, G.; Benlemlih, S. (2000). Adaptation of Mediterranean breeds [species] to heat stress and water deprivation. Conference paper : Livestock production and climatic uncertainty in the Mediterranean. Proceedings of the joint ANPA-EAAP-CIHEAM-FAO symposium, Agadir, Morocco, 22-24 October 1998 2000 pp.63-74 ref.40. Conference Title : Livestock production and climatic uncertainty in the Mediterranean. Proceedings of the joint ANPA-EAAP-CIHEAM-FAO symposium, Agadir, Morocco, 22-24 October 1998. Publisher : Wageningen Pers.
- Atata, J. A., Esievo, K. A. N., Adamu, S., Abdulsalam, H., Avazi, D. O., & Ajadi, A. A. (2019). Haemato-biochemical studies of dogs with haemorrhage-induced dehydration. *Comparative Clinical Pathology*, 28(1), 129-135.
- Attila, U. ; Talanti, S. (1973). Incorporation of 35S-Labelled Cysteine in the Subcommissural Organ of the Rat after Adrenalectomy and after Treatment with Hydrocortisone. *Acta Physiologica Scandinavica*. 87(3) :422-424.
- Badarau, E. (2009). Conception, synthèse et évaluation biologique de nouvelles classes de ligands sérotoninergiques 5-HT7. Université d'Orléans, Thèse de doctorat. France. 335p.
- Balaban, CD. ; Schuerger, RJ. ; Severs, W. B. (1994). Evidence for a noradrenergic projection to the subcommissural organ. *Neuroscience letters*. 180(2). 209-213.
- Balaban, CD. ; Schuerger, RJ. ; Severs, WB. (1994). Evidence for a noradrenergic projection to the subcommissural organ. *Neuroscience letters*. 180(2) :209-213.
- BAR-DAVID, YAIR. ; Urkin, J. ; Kozminsky, ELY. (2005). The effect of voluntary dehydration on cognitive functions of elementary school children. *Acta Paediatrica*, 94(11) :1667-1673.
- Bauch, EM. ; Rausch, VH. ; Bunzeck, N. (2014). Pain anticipation recruits the mesolimbic system and differentially modulates subsequent recognition memory. *Human brain mapping*. 35(9) :4594-4606.
- Bengoumi, M., & Faye, B. (2002). Adaptation du dromadaire à la déshydratation. *Sécheresse*, 13(2), 121-129.
- Beninger, RJ. (1983). The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Research Reviews*. 6(2) :173-196.
- Bernard C. (1984). Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris : Flammarion Champs.
- Biagioni, AF. ; de Freitas, RL. ; da Silva, JA. ; de Oliveira, RC. ; de Oliveira, R. ; Alves, VM. ; Coimbra, N. C. (2013). Serotonergic neural links from the dorsal raphe nucleus modulate defensive behaviours organised by the dorsomedial hypothalamus and the elaboration of fear-induced antinociception via locus coeruleus pathways. *Neuropharmacology*. (67) :379-394.
- Bichet, D. G. (2016). Vasopressin at central levels and consequences of dehydration. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 68(Suppl. 2), 19-23.
- Bignami, A.; Dahl, D. (1977). Specificity of the glial fibrillary acidic protein for astroglia. *J Histochem Cytochem*. 25(6):466-9.
- Björklund, A. ; Falck, B. ; Nobin, A. ; Stenevi, U. (1974). Organization of the dopamine and noradrenaline innervations of the median eminence-pituitary region in the rat.

In *Neurosecretion—The Final Neuroendocrine Pathway*. Springer, Berlin, Heidelberg. 209-222.

- Bjorklund, A.; Owaman, C.; West, KA. (1972). Peripheral sympathetic innervation and 5-HT in the habenular region of the brain. *Z Zellforsch.* (127):570-579.
- Bouaouda, H. (2015). Rôle des synchronisateurs externes (photopériode et température ambiante) dans l'adaptation aux conditions extrêmes de l'environnement chez deux espèces saisonnières: le dromadaire (*Camelus dromaderius*) adapté à la chaleur et le hamster d'Europe (*Cricetus cricetus*) adapté au froid (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg; Institut agronomique et vétérinaire Hassan II (Maroc)).
- Bouchaud, C. ; Arluison, M. (1977). Serotonergic innervation of ependymal cells in the rat subcommissural organ. A fluorescence electron microscopic and radioautographic study. *Biologie Cellulaire.* 30(1). 61-64.
- Boudah, A., & Khouni, F. (2017). Etude préliminaire d'une carence hydrique et alimentaire chez le rat.
- Bourque, CW. (1999). .1. 1 Osmoregulation of vasopressin neurons: A synergy of intrinsic and synaptic processes. In *Progress in brain research.* (119) :59-76.
- Bouvrais-Veret, C. (2006). Etude des partenaires protéiques du transporteur de la dopamine et caractérisation des phénotypes nicotinique et dopaminergique des souris invalidées pour le gène de la protéine STOP. Thèse de doctorat, université Paris XII. Paris, France. 219 p.
- Bouyatas, M. M. ; Gamrani, H. (2007). Immunohistochemical evaluation of the effect of lead exposure on subcommissural organ innervation and secretion in Shaw's Jird (*Meriones shawi*). *Acta histochemica.* 109(6) :421-427.
- Bouyatas, My M.; Gamrani. H. (2007). Immunohistochemical evaluation of the effect of lead exposure on subcommissural organ innervation and secretion in Shaw's Jird (*Meriones shawi*). *Acta histochemica.* (109):421-427.
- Bresson, J. L., & Goudable, J. (2013). Hydratation de l'enfant et comportement dipsique. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 48(1), 41-52.
- Bridges, TE. ; Hillhouse, EW. ; Jones, MT. (1976). The effect of dopamine on neurohypophysial hormone release in vivo and from the rat neural lobe and hypothalamus in vitro. *The Journal of physiology.* 260(3) :647-666.
- Brown, DD. ; Afifi, AK. (1965). Histological and ablation studies on the relation of the subcommissural organ and rostral midbrain to sodium and water metabolism. *The Anatomical Record.* 153(3) : 255-263.
- Bruni, JE. (1998). Ependymal development, proliferation, and functions: a review. *Microsc Res Tech*, 1, 41(1):2-13.
- Bryant, H. (2007). Dehydration in older people: assessment and management. *Emergency nurse*, 15(4).
- Buhot, M.C.; Martin, S.; Segu, L. (2000). Role of serotonin in memory impairment. *Ann. Med.* 32:210-21.
- Buijs, R.M.; Pevet, P. (1980). Vasopressin and oxytocin-containing fibers in the pineal gland and the subcommissural organ of the rat. *Cell tissue Res.* (205):11-17.
- Bundzikova, J. ; Pirni
- Buranarugsa, P.; Hubbard, JI. (1979).The neuronal organization of the rat subfornical organ in vitro and a test of the osmo- and morphine-receptor hypotheses. *J. Physiol.* (291):101-116.
- Burbach, JP. ; Luckman, SM. ; Murphy, D. ; Gainer, H. (2001). Gene regulation in the magnocellular hypothalamoneurohypophysial system. *Physiol Rev.* (81) :1197-1267.
- Campbell, BA. (1964). Theory and research on the effects of water deprivation on random activity in the rat. *Thirst.* 317-332.

- Campbell, BA. ; Cicala, GA. (1962). Studies of water deprivation in rats as a function of age. *Journal of comparative and physiological psychology*. 55(5):763.
- Carlsson, A.; Lindqvist, M.; Magnusson, T. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 180:1200.
- Carter, DA. ; & Murphy, D. (1991). Rapid changes in poly (A) tail length of vasopressin and oxytocin mRNAs form a common early component of neurohypophyseal peptide gene activation following physiological stimulation. *Neuroendocrinology*. 53(1) : 1-6.
- Castaneyra-perdomo, A.; Meyer, G.; Ferres-torres, R. (1985). The early development of the human subcommissural organ. *J. Anat.* (143):195-200.
- Cavalcante-Lima, HR. ; Badauê-Passos Jr., D. ; De-Lucca Jr., W. ; Lima, HR. ; Costa-e-Sousa, RH., Olivares, EL. ; Cedraz-Mercez, PL. ; Reis, RO. ; Medeiros, MA. ; Côrtes, WS. ; Reis, LC. (2005) Chronic excitotoxic lesion of the dorsal raphe nucleus induces sodium appetite, *Braz. J. Med. Biol. Res.* (38):1669–1675.
- Cedraz-Mercez, PL. ; Almeida, AC. ; Thomaz, CM. ; Costa-e-Sousa, RH. ; Olivares, EL. ; Côrtes, WS. ; Medeiros, MA. ; Reis, LC. (2007). Effect of L-5-Hydroxytryptophan on drinking behavior in *Coturnix japonica* (Temminck and Schlegel, 1849) (Galliformes: Aves): involvement of renin-angiotensin system, *Braz. J. Biol.* (67) :771–776.
- Celine, FG. ; Regli, L. ; Badaut, J. (2006). Rôles des aquaporines dans le cerveau. *M/S*, (21) :8-9.
- Chang, E. B., & Leung, P. S. (2014). Intestinal water and electrolyte transport. In *The gastrointestinal system* (pp. 107-134). Springer, Dordrecht.
- Chatoui, H. ; El Hiba, O. ; Elgot, A. ; Gamrani, H. (2012). The rat SCO responsiveness to prolonged water deprivation: implication of Reissner's fiber and serotonin system. *Comptes rendus biologiques*. 335(4):253-260.
- Chatoui, H., Abbaoui, A., El Hiba, O., Draoui, A., & Gamrani, H. (2020a). Neurobehavioral and neurophysiological effects of prolonged osmotic stress in rats: A focus on anxiety state and pain perception. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 106, 101789.
- Chatoui, H., Chazal, G., El Hiba, O., Aziz, F., & Gamrani, H. (2020b). Long term osmotic stress exposure outcomes on rat dopaminergic innervations and the associated motor behavior. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(1), 210-213.
- Chatoui, H., El Hiba, O., Elgot, A., & Gamrani, H. (2012). The rat SCO responsiveness to prolonged water deprivation: implication of Reissner's fiber and serotonin system. *Comptes Rendus Biologies*, 335(4), 253-260.
- Chen, C., Li, W. Z., Song, Y. C., Weng, L. D., & Zhang, N. (2012). Formation of water and glucose clusters by hydrogen bonds in glucose aqueous solutions. *Computational and Theoretical Chemistry*, 984, 85-92.
- Chevront, S. N., Kenefick, R. W., Charkoudian, N., Mitchell, K. M., Luippold, A. J., Bradbury, K. E., & Vidyasagar, S. (2018). Efficacy of Glucose or Amino Acid–Based Commercial Beverages in Meeting Oral Rehydration Therapy Goals After Acute Hypertonic and Isotonic Dehydration. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 42(7), 1185-1193.
- Chevront, SN. ; Carter, R., Sawka, MN. (2003). Fluid balance and endurance exercise performance. *Curr Sports Med. Rep* 2. (4):202-208.
- Chiodera, P. ; Volpi, R. ; Capretti, L. ; Speroni, G. ; Marcato, A. ; Rossi, G. ; Coiro, V. (1992). Hypoglycemia-induced arginine vasopressin and oxytocin release is mediated by glucoreceptors located inside the blood-brain barrier. *Neuroendocrinology*, 55(6) :655-659.

- Chugani, D.C. (2002). Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. *Mol Psychiatry* 7. Supp 1 2:S16-7.
- Churchill, T A. ; Storey, KB. (1994). Effects of dehydration on organ metabolism in the frog *Pseudacris crucifer*: hyperglycemic responses to dehydration mimic freezing-induced cryoprotectant production. *Journal of Comparative Physiology B*, 164(6) : 492-498.
- Churchill, TA. ; Storey, KB. (1995). Metabolic effects of dehydration on an aquatic frog, *Rana pipiens*. *Journal of Experimental Biology*, 198(1) :147-154.
- Cian, C. ; Barraud, PA. ; Melin, B. ; Raphel, C. (2001). Effects of fluid ingestion on cognitive function after heat stress or exercise-induced dehydration. *International Journal of Psychophysiology*, 42(3) : 243-251.
- Ciobanu, E. (2010). L'eau—élément essentiel de la vie humaine. *GUIDE DE BONNES PRATIQUES*, 29.
- Ciosek, J. (2002). Vasopressin and oxytocin release as influenced by thyrotropin-releasing hormone in euhydrated and dehydrated rats. *J Physiol Pharmacol*, 53(3) :423-37.
- Ciosek, J. ; Cisowska, A. (2003). CENTRALLY ADMINISTERED GALANIN. *Journal of physiology and pharmacology*. 54(4):625-641.
- Ciosek, J. ; Guzek, JW. ; Orłowska-Majdak, M. (1993). Thyrotropin-releasing hormone (TRH) modulates vasopressin and oxytocin release from the hypothalamo-neurohypophysial system in dehydrated rats. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 44(3):293-302.
- Coizet, V. ; Dommett, EJ. ; Klop, EM. ; Redgrave, P. ; Overton, P. G. (2010). The parabrachial nucleus is a critical link in the transmission of short latency nociceptive information to midbrain dopaminergic neurons. *Neuroscience*. 168(1) : 263-272.
- Collin, J. (2019). L'eau le miracle oublié. Guy Trédaniel.
- Colowick, S.P. (1958). Arda Alden Green, Protein Chemist. *Science*. 128:519-21.
- Courbebaisse, M. (2015). L'eau, un nutriment essentiel. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. (50):S5-S12.
- Courbebaisse, M. (2015). L'eau, un nutriment essentiel. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 50, S5-S12.
- Crocker, SJ.; Wigle, N.; Liston, P.; Thompson, CS.; Lee, CJ.; Xu, D.; Roy, S.; Nicholson, D.; Park, DS.; MacKenzie, A.; Korneluk, RG.; Robertson, GS. (2001). NAIP protects the nigrostriatal dopamine pathway in an intrastriatal 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. (14):391-400.
- Csaba, G. (1993). Presence in and effects of pineal indoleamines at very low level of phylogeny.
- Curtis, KS. ; Verbalis, JG. ; Stricker, EM. (1996). Area postrema lesions in rats appear to disrupt rapid feedback inhibition of fluid intake. *Brain research*. 726(1-2) :31-38.
- D'Anei, KE. ; Constant, F. ; Rosenberg, IH. (2006). Hydration and cognitive function in children. *Nutr Rev*. (64):457–464.
- Dahlstroem, A.; Fuxe, K. (1964). Evidence for the Existence of Monoamine-Containing Neurons in the Central Nervous System. I. Demonstration of Monoamines in the Cell Bodies of Brain Stem Neurons. *Acta Physiol. Scand. Suppl. SUPPL. 232*:1-55.
- Dahlström, A.; Fuxe, K. (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia*.
- Daikoku, R., Kunitake, T., Kato, K., Tanoue, A., Tsujimoto, G., & Kannan, H. (2007). Body water balance and body temperature in vasopressin V1b receptor knockout mice. *Autonomic Neuroscience*, 136(1-2), 58-62.

- Dawson, TM. ; Wamsley, JK. (1983). Autoradiographic localization of [3H]-imipramine binding sites: association with serotonergic neurons. *Brain research bulletin*, 11(3) :325-334.
- de Arruda Camargo, GM. P. ; de Arruda Camargo, LA. ; Saad, W. A. (2010). On a possible dual role for the lateral septal area 5-HT_{1A} receptor system in the regulation of water intake and urinary excretion. *Behavioural brain research*. 215(1) :122-128.
- De Castro-e-Silva, E. ; Sarmiento, C. ; Nascimento, TA. ; Luz, CP. ; Soares, T. ; Marinho, CA. ; ... & Fregoneze, JB. (1997). Effect of third ventricle administration of L-694,247, a selective 5-HT_{1D} receptor agonist, on water intake in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 57(4) :749-754.
- De Mota, N. ; Reaux-Le Goazigo, A. ; El Messari, S. ; Chartrel, N. ; Roesch, D. ; Dujardin, C. ; ... & Llorens-Cortes, C. (2004). Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 101(28):10464-10469.
- Deetjen, P., Boylan, J. W., & Kramer, K. (2012). *Physiology of the Kidney and of Water Balance*. Springer Science & Business Media.
- Derbyshire, S. W. (2014). The use of neuroimaging to advance the understanding of chronic pain: from description to mechanism. *Psychosomatic medicine*. 76(6) :402-403.
- Descarries, L.; Watkins, K.C.; Garcia, S.; Beaudet, A. (1982). The serotonin neurons in nucleus raphe dorsalis of adult rat: a light and electron microscope radioautographic study. *J. Comp. Neurol*. 207:239-54.
- Di, S. ; Tasker, JG. (2004). Dehydration-induced synaptic plasticity in magnocellular neurons of the hypothalamic supraoptic nucleus. *Endocrinology*. 145(11):5141-5149.
- Dideren, JHB.; Vullings, HGB.; Guntschoonderwoerd, JHWM. (1983). The subcommissural organ-liquor fiber complex: the binding of catecholamines to the liquor, fiber in frogs of the *Rana esculenta* complex. *Acta Zool*, 64, 47–53. In: Bouyatas, My M. and Gamrani. H. (2007). Immunohistochemical evaluation of the effect of lead exposure on subcommissural organ innervation and secretion in Shaw's Jird (*Meriones shawi*). *Acta histochemica*. (109):421-427.
- Didier-Bazes, M.; Voutsinos, B.; Aguera, M.; Peyron, C.; Akaoka, H.; Belin, MF. (1997). Specific potentialities of embryonic rat serotonergic neurons to innervate different periventricular targets in the adult brain. *The journal of comparative neurology*. (381):29-45.
- Dieb, W. ; Ouachikh, O. ; Durif, F. ; Hafidi, A. (2014). Lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway induces trigeminal dynamic mechanical allodynia. *Brain and behavior*. 4(3) :368-380.
- Diederer, JHB. ; Vullings, HGB. ; Rombout, JHWM. ; de Gunst-Schoonderwoerd, A. T. M. (1983). The subcommissural organ-liquor fibre complex: the binding of catecholamines to the liquor fibre in frogs of the *Rana esculenta* complex. *Acta Zoologica*. 64(1) :47-53.
- Dietary Reference Intakes (2006). *The Essential Guide to Nutrients Requirements*. Institute of Medicine of the National Academies: Washington DC, 543 pp.
- Dray, C. ; Debard, C. ; Jager, J. ; Disse, E. ; Daviaud, D. ; Martin, P. ; ... & Tanti, J. F. (2010). Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and metabolism*. 298(6):E1161-E1169.
- Duhamel, J. F., & Brouard, J. (2010). L'eau et l'hydratation: une nécessité pour la vie. *Journal de pediatrie et de puericulture*, 23(1), 9-12.

- Dupoué, A. ; Angelier, F. ; Lourdais, O. ; Bonnet, X. ; Brischoux, F. (2014). Effect of water deprivation on baseline and stress-induced corticosterone levels in the Children's python (*Antaresia childreni*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. (168) :11-16.
- Ecelbarger, CA. ; Nielsen, S. ; Olson, BR. ; Murase, T. ; Baker, EA. ; Knepper, MA. ; Verbalis, JG. (1997). Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. *The Journal of clinical investigation*. 99(8):1852-1863.
- Eddy, NB. and Leimbach, D. (1953) Synthetic Analgesics II. Dithienylbutenyl and Dithienylbutylamines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. (107):385-393
- Edmonds, C. J., Foglia, E., Booth, P., Fu, C. H., & Gardner, M. (2021). Dehydration in older people: A systematic review of the effects of dehydration on health outcomes, healthcare costs and cognitive performance. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 95, 104380.
- EFSA. Report of the EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials. (2008). *Food and Chemical Toxicology*. (46) : 2-70.
- El Got, A. ; Ahboucha, S. ; Bouyatas, MM. ; Fèvre-Montange, M. ; Gamrani, H. (2009). Water deprivation affects serotonergic system and glycoprotein secretion in the sub-commissural organ of a desert rodent *Meriones shawi*, *Neurosci. Lett*. (466):6–10.
- Elgot, A. ; Ahboucha, S. ; Bouyatas, MM. ; Fèvre-Montange, M. ; Gamrani, H. (2009). Water deprivation affects serotonergic system and glycoprotein secretion in the sub-commissural organ of a desert rodent *Meriones shawi*. *Neuroscience letters*. 466(1):6-10.
- Elgot, A. ; El Hiba, O. ; Belkouch, M. ; Gamrani, H. (2018). The underlying physiological basis of the desert rodent *Meriones shawi*'s survival to prolonged water deprivation: Central vasopressin regulation on peripheral kidney water channels AQP2s-2. *Acta histochemica*. 120(2):65-72.
- Elgot, A. ; El Hiba, O. ; Belkouch, M. ; Gamrani, H. (2018). The underlying physiological basis of the desert rodent *Meriones shawi*'s survival to prolonged water deprivation: Central vasopressin regulation on peripheral kidney water channels AQP2s-2. *Acta histochemica*. 120(2):65-72.
- Elgot, A; El Hiba, O; Gamrani, H. (2012). Alteration of dopaminergic innervation and voluntary movements after long period of thirst in a semi-desert rodent, *Meriones shawi*: behavioral and immunohistochemical studies. *C R Biol*. (335):463-71.
- Ely, BR. ; Sollanek, KJ. ; Chevront, SN. ; Lieberman, HR. ; Kenefick, RW. (2013). Hypohydration and acute thermal stress affect mood state but not cognition or dynamic postural balance. *European journal of applied physiology*, 113(4) : 1027-1034.
- Emson, P.C.; Koob, G.F. (1998). The origin and distribution of dopamine-containing afferents to the rat frontal cortex, *Brain Res*.142:249-267.
- Engel, JA. ; Hjorth, S. ; Svensson, K. ; Carlsson, A. ; Liljequist, S. (1984). Anticonflict effect of the putative serotonin receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT). *European Journal of Pharmacology*. 105(3-4) :365-368.
- Erspamer, V.; Vialli, M. (1937). Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini. *Boll Soc Med- chir Pavia*. 51:357–363.
- European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary reference Values for Water. *EFSA J* 2010 ; 8 :1459-1469.
- Evans, KF. ; Engelder, T. ; Plumb, R. A. (1989). Appalachian stress study: 1. A detailed description of in situ stress variations in Devonian shales of the Appalachian Plateau. *Journal of Geophysical Research: Solid Earth*, 94(B6) :7129-7154.
- *Experientia*. 49:627-34.

- Ezzarani, EA. ; Laulin, JP. ; Brudieux, R. (1985). Effects of water-deprivation on aldosterone production in Brattleboro male rats congenitally lacking vasopressin. *Hormone and Metabolic Research*. 17(05) :230-233.
- Fadda, R. ; Rapinett, G. ; Grathwohl, D. ; Parisi, M. ; Fanari, R. ; Calò, C M. ; Schmitt, J. (2012). Effects of drinking supplementary water at school on cognitive performance in children. *Appetite*. 59(3) :730-737.
- Fadda, R. ; Rapinett, G. ; Grathwohl, D. ; Parisi, M. ; Fanari, R. ; Schmitt, J. (2008). The Benefits Of Drinking Supplementary Water At School On Cognitive Performance In Children : 25. *Developmental Psychobiology*. 50(7) :726.
- Fava, M. (2003). The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J. Clin. Psychiatry*. 64 Suppl. 13:26-9.
- Faye, B. (2011). Le dromadaire *Camelus dromedarius* Synonyme: chameau à une bosse. *BOIS & FORETS DES TROPIQUES*, 307, 79-84.
- Fell, LR. ; Lynch, JJ. ; Adams, DB. ; Hinch, GN. ; Munro, RK. ; Davies, HI. (1991). Behavioural and physiological effects in sheep of a chronic stressor and a parasite challenge. *Aust. J. Agric. Res.* (42) :1335-1346.
- Fernandez-Llebrez, P. ; Grondona, JM. ; Perez, J. ; López-Aranda, MF. ; Estivill-Torres, G. ; Llebrez-Zayas, PF. ; ... & Robert, B. (2004). *Msx1*-deficient mice fail to form prosomere 1 derivatives, subcommissural organ, and posterior commissure and develop hydrocephalus. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 63(6) :574-586.
- Fisher, BM. ; Baylis, PH. ; Frier, BM. (1987). PLASMA OXYTOCIN, ARGININE VASOPRESSIN AND ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE RESPONSES TO INSULIN-INDUCED HYPOGLYCAEMIA IN MAN. *Clinical endocrinology*. 26(2) :179-185.
- Fitzpatrick, P. F. (1999). Tetrahydropterin-dependent amino acid hydroxylases. *Annu. Rev Biochem.* 68:355-81.
- Földvári, I. P. ; Palkovits, M. (1964). Effect of sodium and potassium restriction on the functional morphology of the subcommissural organ. *Nature*. 202(4935) :905.
- Fonseca, FV. ; Mecawi, AS. ; Araujo, IG. ; Almeida-Pereira, G. ; Magalhães-Nunes, AP. ; Badauê-Passos Jr, D. ; Reis, L. C. (2009). Role of the 5-HT1A somatodendritic autoreceptor in the dorsal raphe nucleus on salt satiety signaling in rats. *Experimental neurology*. 217(2) :353-360.
- Forbes, GB. ; Lewis, AM. (1956). Total sodium, potassium and chloride in adult man. *The Journal of clinical investigation*. 35(6) :596-600.
- Forsling, ML. ; Williams, H. (1984). Central effects of dopamine on vasopressin release in the normally hydrated and water-loaded rat. *The Journal of physiology*. 346(1) :49-59.
- Fortney, SM. ; Nadel, ER. ; Wenger, CB. ; Bove, JR. (1981). Effect of blood volume on sweating rate and body fluids in exercising humans. *Journal of Applied Physiology*, 51(6) :1594-1600.
- Fortney, SM. ; Wenger, CB. ; Bove, JR. ; Nadel, ER. (1984). Effect of hyperosmolality on control of blood flow and sweating. *Journal of Applied Physiology*, 57(6):1688-1695.
- Frankmann, SP.; Broder L.; Dokko, JH.; Smith, GP. (1994). Differential changes in central monoaminergic metabolism during first and multiple sodium depletions in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* (47): 617–624.
- Freidinger, RM. ; Pettibone, DJ. (1997). Small molecule ligands for oxytocin and vasopressin receptors. *Medicinal research reviews*. 17(1) :1-16.

- Fuxe, K. (1965). Evidence for the existence of monoamines neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiol. Scand.* (64):37-85.
- Gage, AP. ; Hardy, JD. ; Rapp, GM. (1969). Proposed standard system of symbols for thermal physiology(Thermal physiology standardized symbols compilation for units of measurement). *Journal of Applied Physiology*, (27) :439-446.
- Gamrani, H. (1984). Approche cytofonctionnelle de neuromédiateurs et de leurs interrelations: la sérotonine et le GABA dans le raphé dorsal et dans certaines régions péri ventriculaires chez le rat. Doctorat d'état Es-Sciences de l'université de Bordeaux 1, Bordeaux.
- Gamrani, H. ; Belin, MF. ; Aguera, M. ; Calas, A. ; Pujol, JF. (1981). Radioautographic evidence for an innervation of the subcommissural organ by GABA-containing nerve fibres. *Journal of neurocytology*. 10(3) :411-424.
- Gamrani, H. ; Elgot, A. ; El Hiba, O. ; Fèvre–Montange, M. (2011). Cellular plasticity in the supraoptic and paraventricular nuclei after prolonged dehydration in the desert rodent *Meriones shawi*: vasopressin and GFAP immunohistochemical study. *Brain research*, (1375):85-92.
- Gamrani, H. ; Elgot, A.; El Hiba, O. ; Fèvre–Montange, M. (2011). Cellular plasticity in the supraoptic and paraventricular nuclei after prolonged dehydration in the desert rodent *Meriones shawi*: vasopressin and GFAP immunohistochemical study. *Brain research*. (1375):85-92.
- Gamrani, H. ; Laalaoui, A. ; Didiez-Bazes, M. ; Fever-Montange, M. (2003). Plasticity of glial system after dehydration in the *Meriones Shawi*. *Journal of Neurochemistry*. (87) :159.
- Gamrani, H.; Belin, MF.; Aguera, M.; Calas, A.; Pujol, JP. (1981). Radioautographic evidence for an innervation of the subcommissural organ by GABAcontaining nerve fibers . *J. Neurocytol.* (10) :410-424.
- Ganio, MS. ; Armstrong, LE. ; Casa, DJ. ; McDermott, BP. ; Lee, EC. ; Yamamoto, LM. ; ... ; Chevillotte, E. (2011). Mild dehydration impairs cognitive performance and mood of men. *British Journal of Nutrition*, 106(10) :1535-1543.
- Ganong, WF. (2005). *Review of Medical Physiology*, 22nd edn, LANGE-Science: New York.
- García-Arroyo, F. E., Cristóbal, M., Arellano-Buendía, A. S., Osorio, H., Tapia, E., Soto, V., ... & Sánchez-Lozada, L. G. (2016). Rehydration with soft drink-like beverages exacerbates dehydration and worsens dehydration-associated renal injury. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.
- Gaspar, P.; Cases, O.; Maroteaux, L. (2003). The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat. Rev. Neurosci.* 4:1002-12.
- Gatten, RE. (1987). Activity metabolism of anuran amphibians: tolerance to dehydration. *Physiol. Zool.* (60): 576-585.
- Gazzaniga, MS.; Ivry, RB. ; Mangun, GR. (2000). *Neurosciences cognitives: la biologie de l'esprit*. De Boeck Supérieur.
- Geller, I. Blum, K. (1970). The effects of 5-HTP on para-chlorophenylalanine (p-CPA) attenuation of “conflict” behavior. *European journal of pharmacology*. 9(3):319-324.
- Gerard, JT. ; Sandra, RG. ; Jean-Claude, P. (1999). *Principes d'anatomie et de physiologie*. Larousse nouvelle édition CEC Collégial et universitaire.
- Gerich, J. ; Penhos, JC. ; Gutman, RA. ; Recant, L. (1973). Effect of dehydration and hyperosmolarity on glucose, free fatty acid and ketone body metabolism in the rat. *Diabetes*. 22(4): 264-271.

- Gershon, M.D.; Tamir, H. (1984). Serotonectin and the family of proteins that bind serotonin. *Biochem Pharmacol.* 33:3115-8.
- Gharbi, N.; Mornagui, B.; El-Fazaâ, S.; Kamoun, A.; Gharib, C. (2004). Effet d'une déshydratation sur le monoxyde d'azote, l'axe vasopressinergique et l'axe corticotrope chez le rat. *C. R. Biologies.* (327):12–20.
- Ghiani, P. ; Uva, B. ; Vallarino, M. ; Mandich, A. ; Masini, M. A. (1988). Angiotensin II specific receptors in subcommissural organ. *Neuroscience letters.* 85(2) :212-216.
- Ghosh, PK. ; Khan, MS. ; Abichandani, RK. (1976). Effect of water deprivation in summer on Marwari sheep. *J. Agric. Sci. Camb.* (88) : 221–223.
- Gilbert, GJ. (1963). Renal effect of subcommissural extract. *Neurology.* 13(1) :43-43.
- Gillard, E. R., Coburn, C. G., De Leon, A., Snissarenko, E. P., Bauce, L. G., Pittman, Q. J., ... & Currás-Collazo, MC. (2007). Vasopressin autoreceptors and nitric oxide-dependent glutamate release are required for somatodendritic vasopressin release from rat magnocellular neuroendocrine cells responding to osmotic stimuli. *Endocrinology.* 148(2) :479-489.
- Gittelman, Michael A. MD; Mahabee-Gittens, E. Melinda MD, MS; Gonzalez-del-Rey, ; Javier, MD. Common Medical Terms Defined by Parents: Are We Speaking the Same Language?. *Pediatric Emergency Care.* (20):754-758.
- Gopinathan, PM. ; Pichan, G. ; Sharma, VM. (1988). Role of dehydration in heat stress-induced variations in mental performance. *Archives of Environmental Health: An International Journal,* 43(1) :15-17.
- Gorelick, MH. ; Shaw, KN. ; Murphy, KO. (1997). Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics.* 99, E6.
- Gorelick, MH. ; Shaw, KN. ; Murphy, KO. (1997). Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics.* 99, E6.
- Goulet, E. D. (2013). Effect of exercise-induced dehydration on endurance performance: evaluating the impact of exercise protocols on outcomes using a meta-analytic procedure. *British journal of sports medicine,* 47(11), 679-686.
- Goumi, M. B., Robins, S. P., De La Farge, F., Coxam, V., Davicco, M. J., & Barlet, J. P. (1996). Water restriction and bone metabolism in camels. *Reproduction Nutrition Development,* 36(5), 545-554.
- Gouraud, SS. ; Heesom, K. ; Yao, ST. ; Qiu, J. ; Paton, JFR. ; Murphy, D. (2007). Dehydration-induced proteome changes in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system. *Endocrinology.* 148(7):3041-3052.
- Grandjean, AC. and Campbell, SM. (2004). Hydration: Fluids for Life. A monograph by the North American Branch of the International Life Science Institute. ILSI North America: Washington DC.
- Grandjean, AC. ; Grandjean, NR. (2007). Dehydration and cognitive performance. *Journal of the American College of Nutrition,* 26(sup5) :549S-554S.
- Grech-Angelini, S. (2007). Effets de la déshydratation sur le métabolisme énergétique et sur l'état corporel du dromadaire, *Camelus dromedarius* (Doctoral dissertation).
- Gregory, JM. ; Lowe, JA. (2000). Predictions of global and regional sea-level rise using AOGCMs with and without flux adjustment. *Geophysical Research Letters.* (27):3069-3072.
- Gross, C.; Zhuang, X.; Stark, K.; Ramboz, S.; Oosting, R.; Kirby, L.; Santarelli, L.; Beck, S.; Hen, R. (2002). Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature.* 416:396 400.
- Gul'yants, ES. ; Sizyakina, LP. (1980). Histophysiological characteristics of the subcommissural organ of the brain during isolated inhibition of the adrenal zona glomerulosa. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 90(3) :1304-1306.

- Hall, J. F. (1955). Activity as a function of a restricted drinking schedule. *Journal of comparative and physiological psychology*, 48(4), 265.
- Hall, J. F. (1955). Activity as a function of a restricted drinking schedule. *Journal of comparative and physiological psychology*. 48(4) :265.
- Harris, R. C. ; Zhang, M. Z. (2012). Dopamine, the kidney, and hypertension. *Current hypertension reports*. 14(2) :138-143.
- Hatton, G.L. (1999) Astroglial modulation of neurotransmitter/peptide release from the neurohypophysis: present status. *J. Chem. Neuroanat.* (16):203-222.
- Hatton, GI. (1997). Function-related plasticity in hypothalamus. *Annual review of neuroscience*, 20(1) :375-397.
- Hatton, GI. (2002) .Glial-neuronal interactions in the mammalian brain. *Advan. Physiol. Edu.* (26) :225-237.
- Hatton, GI. ; Li, ZH. (1999). .1. 2 Neurophysiology of magnocellular neuroendocrine cells: Recent advances. In *Progress in brain research*. 119) :77-99.
- Hatton, GI. ; Walters, JK. (1973). Induced multiple nucleoli, nucleolar margination, and cell size changes in supraoptic neurons during dehydration and rehydration in the rat. *Brain research*. 59 :137-154.
- Häussinger, D. (1996). The role of cellular hydration in the regulation of cell function. *Biochem J.* (313):697-710.
- Hawrylak, N. ; Boone, D. ; Salm, AK. (1999). The surface density of glial fibrillary acidic protein immunopositive astrocytic processes in the rat supraoptic nucleus is reversibly altered by dehydration and rehydration. *Neuroscience letters*. 277(1) :57-60.
- Hawrylak, N. ; Fleming, JC. ; and Salm, AK. (1998). Dehydration and Rehydration Selectivly and reversivly alter Glial Fibrillary Acidic Protein Immunoreactivity in the rat supraoptic nucleus and subjacent glial limitans. *Glia*. (22):260-271.
- Heatwole, H. ; Torres, F. ; De Austin, S. B. ; Heatwole, A. (1969). Studies on anuran water balance—I. Dynamics of evaporative water loss by the coqui, *Eleutherodactylus portoricensis*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 28(1) : 245-269.
- Herman, JP. ; Figueiredo, H. ; Mueller, NK. ; Ulrich-Lai, Y. ; Ostrander, M. M. ; Choi, DC. ; Cullinan, WE. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Frontiers in neuroendocrinology*, 24(3) :151-180.
- Hertz, L. (1992). Autonomic control of neuronal-astrocytic interactions, regulating metabolic activities, and ion fluxes in the CNS. *Brain Res Bull*. 29(3-4):303-13.
- Hillman, SS. ; Withers, PC. (1988). The hemodynamic consequences of hemorrhage and hypernatremia in two amphibians. *J. camp. Physiol.* (B157) :807-8 12.
- Hooper, L., Bunn, D., Jimoh, F. O., & Fairweather-Tait, S. J. (2014). Water-loss dehydration and aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 136, 50-58.
- Horjales-Araujo, E. ; Demontis, D. ; Lund, EK. ; Vase, L. ; Finnerup, NB. ; Børglum, AD. ; ... & Svensson, P. (2013). Emotional modulation of muscle pain is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PAIN®*. 154(8) :1469-1476.
- Hornykiewicz, O. (1966). Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.*
- Hou-Yu, A. ; Lamme, AT. ; Zimmerman, EA. ; Silverman, AJ. (1986). Comparative distribution of vasopressin and oxytocin neurons in the rat brain using a double-label procedure. 44(2) :235-46.
- Hsin, YH. ; Tang, CH. ; Lai, HT. ; Lee, TH. (2011). The role of TonEBP in regulation of AAD expression and dopamine production in renal proximal tubule cells upon hypertonic challenge. *Biochemical and biophysical research communications*. 414(3) :598-603.

- Hunter-Schaedle, KE. (1997). Radial glial cell development and transformation are disturbed in reeler forebrain. *Journal of neurobiology*. 33(4) :459-472.
- Igbokwe, IO. (1993). Haemoconcentration in Yankasa sheep exposed to prolonged water deprivation. *Small Ruminant Research*, 12(1) : 99-105.
- Iqbal, N.; van Praag, H.M. (1995). The role of serotonin in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 5. Suppl:11-23.
- Iványi, T. ; Dohanics, J. ; Verbalis, J. G. (1995). Effect of chronic hyponatremia on central and peripheral oxytocin and vasopressin secretion in rats. *Neuroendocrinology*. 61(4) :412-420.
- Iwai, M., Muroi, Y., Kinoshita, K. I., & Ishii, T. (2015). Serotonin modulates the dehydration-induced changes in tolerance for bitter water. *Physiology & Behavior*, 151, 545-550.
- Jaber, L.S. ; Habre A. ; Rawda, N. ; Abi Said, M. ; Barbour, EK. ; Hamadeh, S. (2004). The effect of water restriction on certain physiological parameters in Awassi sheep. *The Official Journal of the International Goat Association*. (54) :115–120.
- Jarvis, CR. ; Van de Heijning, BJ. ; Renaud, LP. (1995). Cholecystokinin evokes vasopressin release from perfused hypothalamic-neurohypophyseal explants. *Regulatory peptides*. 56(2-3) :131-137.
- Jéquier, E. ; Constant, F. (2010). Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *European journal of clinical nutrition*, 64(2) : 115.
- Jéquier, E. ; Constant, F. (2009). Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *European Journal of Clinical Nutrition*. (64):115-123.
- Jezova, D. ; Skultetyova, I. ; Tokarev, DI. ; Bakos, P. ; Vigas, M. (1995). Vasopressin and oxytocin in stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 771(1) :192-203.
- Jiménez, L. (2013). Hydratation: implications physiologiques et santé. *Médecine & nutrition*, 49(1), 10-14.
- Johnson, AK. (1985). The periventricular anteroventral third ventricle (AV3V): its relationship with the subfornical organ and neural systems involved in maintaining body fluid homeostasis. *Brain research bulletin*. 15(6) :595-601.
- Johnson, AK. ; & Thunhorst, RL. (1997). The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Frontiers in neuroendocrinology*, 18(3) :292-353.
- Jones, B.J.; Blackburn, T.P. (2002). The medical benefit of 5-HT research. *Pharmacol Biochem*.
- Jørgensen, H. ; Kjær, A. ; Knigge, U. ; Møller, M. ; Warberg, J. (2003). Serotonin stimulates hypothalamic mRNA expression and local release of neurohypophysial peptides. *Journal of neuroendocrinology*. 15(6) :564-571.
- k, Z. ; Zelena, D. ; Mikkelsen, JD. ; Kiss, A. (2008). Response of substances co-expressed in hypothalamic magnocellular neurons to osmotic challenges in normal and Brattleboro rats. *Cellular and molecular neurobiology*. 28(8):1033-1047.
- Kadekaro, M. (2004). Nitric oxide modulation of the hypothalamo-neurohypophyseal system. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 37(4):441-450.
- Kadekaro, M. ; Su, G. ; Chu, R. ; Lei, Y. ; Li, J. ; Fang, L. (2006). Nitric oxide up-regulates the expression of calcium-dependent potassium channels in the supraoptic nuclei and neural lobe of rats following dehydration. *Neuroscience letters*, 404(1-2):50-55.
- Kasdallah, AG.; Mornagui, B.; Gharbi, N., Machghoul, S., El-Fazâa, S. (2005). Effets métaboliques et endocriniens de la privation hydrique et/ou alimentaire chez le rat. *C. R. Biologies*. (328):463–470.

- Kataria, N. ; Kataria, AK. ; Agarwal, VK. ; Garg, SL. ; Sahni, MS. (2002). Effect of long-term dehydration on serum constituents in extreme climatic conditions in camel (*Camelus dromedarius*). *Indian journal of physiology and pharmacology*. 46(2):218-222.
- Katz, U., ; Borut, A. (1973). Mechanical activity of the gastrocnemius muscle in the albino rat under water deprivation at different temperatures. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*. 44(4) :1387-1395.
- Kenefick, RW. ; Sawka, MN. (2007). Hydration at the work site. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(sup5) :597-603S.
- Klein, JD. ; Fröhlich, O. ; Blount, MA. ; Martin, CF. ; Smith, TD. ; Sands, JM. (2006). Vasopressin increases plasma membrane accumulation of urea transporter UT-A1 in rat innermedullary collecting ducts. *J. Am. Soc. Nephrol*, 17 (10) :2680-2686.
- Knepper, MA. ; Nielsen, S. ; Chou, CL. ; Digiovanni, SR. (1994). Mechanism of vasopressin action in the renal collecting duct. *Semin. Nephrol*, 14, 302-321. In: Simon, L. (1982). Le système arginine vasopressine et sa modulation pharmacologique chez les carnivores domestiques. Thèse de Doctorat vétérinaire, Université de Créteil, Créteil.
- Kondo, N.; Arima, H.; Banno, R.; Kuwahara, S.; Sato, I.; Oiso, Y. (2004). Osmoregulation of vasopressin release and gene transcription under acute and chronic hypovolemia in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Epub 2003 Nov 12. 286(3): E337-46.
- Koob, G.F. (1996). Drug addiction: the yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron*. 16:893-6.
- Kozoriz, MG. ; Kuzmiski, JB. ; Hirasawa, M. ; Pittman, QJ. (2006). Galanin modulates neuronal and synaptic properties in the rat supraoptic nucleus in a use and state dependent manner. *Journal of neurophysiology*. 96(1) :154-164.
- Kuo, LE. ; Kitlinska, JB. ; Tilan, JU. ; Li, L. ; Baker, SB. ; Johnson, MD. ; ... & Herzog, H. (2007). Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nature medicine*. 13(7):803.
- Laalaoui, A. ; Ahboucha, S. ; Didier-Bazes, M. ; Fèvre-Montange, M. ; Meinieid, A. ; Gamrani, H. (2001). Postnatal secretion of the subcommissural organ of the *Meriones shawi*: control of serotonin innervation. *Brain Res Dev Brain Res*. 126(1):75-80.
- Laalaoui, A. ; Ahboucha, S. ; Didier-Bazes, M. ; Fèvre-Montange, M. ; Meinieid, A. ; Gamrani, H. (2001). Postnatal secretion of the subcommissural organ of the *Meriones shawi*: control of serotonin innervation. *Developmental Brain Research*. 126(1):75-80.
- Laalaoui, A. ; Fèvre-Montange, M. ; Ahboucha, S. ; Gamrani, H. (2011). Proopiomelanocortin in the arcuate nucleus of the rodent *Meriones shawi*: Effects of dehydration. *Acta histochemica*. 113(3):369-374.
- Laalaoui, A.; Chouaf, L.; Didier-Bazes, M.; Geffard, M.; Belin, M.F.; Gamrani, H. (1996). GABA uptake and phenotypic characteristics of the subcommissural ependymocytes of the semi-desertic rodent, *Meriones shawi*: correlation with serotonergic innervation. *Cell Tissue Res*. 285(3):435-43.
- Lacas-Gervais, S. ; Maurel, D. ; Hubert, F. ; Allevard, AM. ; Doukary, A. ; Maggi, V. ; ... & Hardin-Pouzet, H. (2003). Vasopressin and galanin expression in the hypothalamus of two African rodents, *Taterillus gracilis* and *Steatomys caurinus*, subjected to water-restriction. *General and comparative endocrinology*. 133(1) :132-145.
- Lally, BE; Albrecht, JP. ; Levison, WS. ; Salm, AK. (2005). Divergent glial fibrillary acidic protein and its mRNA in the activated supraoptic nucleus. *Neurosci. Lett*. 380 :295-299.
- Landgraf, R.; Neumann, I.; Schwarzberg, H. (1988). Central and peripheral release of vasopressin and oxytocin in the conscious rat after osmotic stimulation. *Brain Res*, Aug 9. 457(2):2119-25.

- Landry, CF. ; Watson, JB. ; Kashima, T. ; Campagnoni, AT. (1994). Cellular influences on RNA sorting in neurons and glia: an in situ hybridization histochemical study. *Molecular brain research*. 27(1):1-11.
- Lanfumey, L.; Hamon, M. (2004). 5-HT1 receptors. *Curr Drug Targets CNS. Neurol. Disord*. 3:1-10.
- Lang, F. ; Waldegger, S. (1997). Regulating cell volume. *Am Scientist*. (85):456-463.
- Lang, R. E. ; Heil ; J. W. ; Ganten, D. ; Hermann, K. ; Unger, T. ; Rascher, W. (1983). Oxytocin unlike vasopressin is a stress hormone in the rat. *Neuroendocrinology*. 37(4) :314-316.
- Lang, R. ; Gundlach, AL. ; Kofler, B. (2007). The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacology & therapeutics*. 115(2):177-207.
- Langle, SL. ; Poulain, DA. ; Theodosis, D. T. (2002). Neuronal–glial remodeling: a structural basis for neuronal–glial interactions in the adult hypothalamus. *Journal of physiology-Paris*. 96(3-4) :169-175.
- Larsen, PJ. ; Mikkelsen, JD. ; Jessop, DS. ; Lightman, SL. ; Chowdrey, H. S. (1993). Neuropeptide Y mRNA and immunoreactivity in hypothalamic neuroendocrine neurons: effects of adrenalectomy and chronic osmotic stimulation. *Journal of Neuroscience*. 13(3) :1138-1147.
- Lauand, F. ; Ruginsk, SG. ; Rodrigues, HLP. ; Reis, WL. ; De Castro, M. ; Elias, LLK. ; Antunes-Rodrigues, J. (2007). Glucocorticoid modulation of atrial natriuretic peptide, oxytocin, vasopressin and Fos expression in response to osmotic, angiotensinergic and cholinergic stimulation. *Neuroscience*. 147(1):247-257.
- Lauder, J.M.; Krebs, H. (1978). Serotonin as a differentiation signal in early neurogenesis. *Dev*.
- Laurent, N. (2005). La vasopressine module l'expression de l'isoforme neuronal de la Nitric oxyde synthetase (NOS) dans la medulla du rat. Thèse de doctorat en médecine de l'université de Genève. Genève.
- Lee, J. (1966). Neurohypophysial hormones. Their role in oedema of man, with reference to their action on the alimentary canal and on metabolism. In: Simon L. (2008). Le système arginine vasopressine et sa modulation pharmacologique chez les carnivores domestiques. Thèse de Doctorat vétérinaire. Université de Creteil. Creteil.
- Leibowitz, S.F. (1990). The role of serotonin in eating disorders. *Drugs*. 39. Suppl 3:33-48. Vanhoutte, P.M. (1987). Cardiovascular effects of serotonin. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 10. Suppl 3:S8- 11.
- Leonard, B.E. (1994). Serotonin receptors--where are they going? *Int. Clin. Psychopharmacol*. 9.
- Leonhardt, H. ; Lindemann, B. (1973). Surface morphology of the subfornical organ in the rabbit's brain. *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat*, 146, 243-260. In: Buranarugsa, P. and Hubbard, J. I. (1979). The neuronal organization of the rat subfornical organ in vitro and a test of the osmo- and morphine-receptor hypotheses. *J. Physiol*. (291):101-116.
- Leonieni, J. ; Rechart, L. (1972). The effect of dehydration on the ultrastructure and cholinesterase activity of the subcommissural organ in the rat. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*. 133(3) :377-387.
- Lieberman, HR. (2007). Hydration and cognition: a critical review and recommendations for future research. *J Am Coll Nutr*. (26) :555-561.
- Lieberman, HR. (2007). Hydration and cognition: a critical review and recommendations for future research. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(sup5) :555S-561S.

- Lieberman, HR. ; Castellani, JW. ; Young, AJ. (2009). Cognitive function and mood during acute cold stress after extended military training and recovery. *Aviation, space, and environmental medicine*, 80(7) : 629-636.
- Lightman, SL; Young, WS. (1987). Vasopressin, oxytocin, dynorphin, enkephalin and corticotrophinreleasing factor mRNA stimulation in the rat. *J Physiol.* (394):23-39.
- Lin, CH. ; Tokizawa, K. ; Nakamura, M. ; Uchida, Y. ; Mori, H. ; Nagashima, K. (2012). Hyperosmolality in the plasma modulates behavioral thermoregulation in mice: the quantitative and multilateral assessment using a new experimental system. *Physiology & behavior*, 105(2) :536-543.
- Lin, S.H.; Miyata, S.; Kawarabayashi, T.; Nakashima, T.; Kiyohara, T. (1996). Hypertrophy of oxytocinergic magnocellular neurons in the hypothalamic supraoptic nucleus from gestation to lactation *Zoolog Sci.* 13(1):161-5.
- Lindvall, O.; Bjorklund, A.; Skagerberg, G. (1984). Selective histochemical demonstration of dopamine terminal systems in rat di- and telencephalon; new evidence for dopaminergic innervation of hypothalamic neurosecretory nuclei. *Brain Res.* 306:19-30.
- Liu, P., Yin, L., Wang, S., Zhang, M., Deng, X., Zhang, S., & Tanaka, K. (2015). Enhanced root hydraulic conductance by aquaporin regulation accounts for silicon alleviated salt-induced osmotic stress in *Sorghum bicolor* L. *Environmental and Experimental Botany*, 111, 42-51.
- Llorens-Cortes, C. ; Moos, F. (2008). Opposite potentiality of hypothalamic coexpressed neuropeptides, apelin and vasopressin in maintaining body-fluid homeostasis. *Progress in brain research.* (170):559-570.
- Ludwig, M. ; Bull, PM. ; Tobin, VA. ; Sabatier, N. ; Landgraf, R. ; Dayanithi, G. ; Leng, G. (2005). Regulation of activity-dependent dendritic vasopressin release from rat supraoptic neurones. *The Journal of physiology.* 564(2) :515-522.
- Lusamaki Mukunda, F., Nyongombe Utshudienyema, N., Batina Agasa, S., Kayisu Kalenga, A., & Losimba Likwela, J. (2015). Hydration in footballers Of kisangani under the competition and training seasons. *Journal of Experimental Biology*, 3, 2.
- MACFARLANE, W. V. ; MORRIS, R. J. ; HOWARD, B. (1962). Water metabolism of Merino Sheep and camels. *Australian Journal of Science.* 25 :112
- MacFarlane, WV. ; Morris, RJH. ; Howard, B. ; McDonald, J. ; Budtz-Olsen, OE. (1961). Water and electrolyte changes in tropical Merino sheep exposed to dehydration during summer. *Aust. J. Agric. Res.* (12): 889-912.
- Mahapatra, MS. ; Mahata, SK. ; Maiti, B. (1991). Effect of stress on serotonin, norepinephrine, epinephrine and corticosterone contents in the softshelled turtle, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* (18):719-724.
- Mantyh, CR. ; Kruger, L. ; Brecha, NC. ; Mantyh, PW. (1987). Localization of specific binding sites for atrial natriuretic factor in the central nervous system of rat, guinea pig, cat and human. *Brain research.* 412(2) :329-342.
- Manz, F. ; Wentz A. ; Sichert-Hellert, W. (2002). The most essential nutrient: defining the adequate intake of water. *J Pediatr.* (141):587-592.
- Marples, D.; Christensen, BM.; Frøkiaer, J.; Knepper, MA.; Nielsen S. (1998). Dehydration reverses vasopressin antagonist-induced diuresis and aquaporin-2 downregulation in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, (275):400-409.
- Marzban, F.; Tweedle, CD.; Hatton, GI. (1992). Reevaluation of the plasticity in the rat supraoptic nucleus after chronic dehydration using immunogold for oxytocin and vasopressin at the ultrastructural level. *Brain Res bull.* 28(5):757-66.
- Mason, WT. (1980). Supraoptic neurones of rat hypothalamus are osmosensitive. *Nature.* 287(5778) : 154.

- Matsuura, T. ; Kumamoto, K. ; Ebara, S. ; Sano, Y. (1989). SEROTONERGIC INNERVATION OF THE MAMMALIAN SUBCOMMISSURAL ORGAN-AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY. *BIOMEDICAL RESEARCH-TOKYO*. (10):177-186.
- Maughan, R.J., Shirreffs, S.M. ; Watson, P. (2007). Exercise, heat, hydration, and the brain. *J Am Coll Nutr*. (26):604-612.
- McCall, M.A. ; Gregg, R.G. ; Behringer, R.R. ; Brenner, M. ; Delaney, C.L. ; Galbreath, E.J.; ... & Messing, A. (1996). Targeted deletion in astrocyte intermediate filament (Gfap) alters neuronal physiology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 93(13) : 6361-6366.
- McNeill, T.H. ; Hoffman, D.L. ; Kozlowski, G.P. (1977). Correlative fluorescence-immunocytochemical technique for the localization of monoamines and neurophysin (NP). *American Journal of Anatomy*. 149(4) :613-618.
- Meiniel, A. (2007). The secretory ependymal cells of the subcommissural organ: which role in hydrocephalus?. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 39(3) :463-468.
- Meister, B. ; Cortes, R. ; Villar, M. J. ; Schalling, M. ; Hökfelt, T. (1990). Peptides and transmitter enzymes in hypothalamic magnocellular neurons after administration of hyperosmotic stimuli: comparison between messenger RNA and peptide/protein levels. *Cell and tissue research*, 260(2) :279-297.
- Meister, B.; Cortes, R.; Villar, M.J.; Schalling, M.; Hokfelt, T. (1990). Peptides and transmitter enzymes in hypothalamic magnocellular neurons after administration of hyperosmotic stimuli: comparison between messenger RNA and peptide/protein levels. *Cell Tissue Res*. 260 (2): 279-97.
- Melzack, R. (1999). Pain and stress: A new perspective. *Psychosocial factors in pain: Critical perspectives*. 89-106.
- Menten, J.C. ; Wakefield, B. ; Culp, K. (2006). Use of a Urine Color Chart to Monitor Hydration Status in Nursing Home Residents. *Biological Research For Nursing*. Vol 7, Issue 3.
- Merlaen, B., De Keyser, E., Ding, L., Leroux, O., Chaumont, F., & Van Labeke, M. C. (2019). Physiological responses and aquaporin expression upon drought and osmotic stress in a conservative vs prodigal *Fragaria x ananassa* cultivar. *Plant Physiology and Biochemistry*, 145, 95-106.
- Miller, H. J. (2015). Dehydration in the older adult. *Journal of gerontological nursing*, 41(9), 8-13.
- Miller, S.M. ; Piasecki, C.C. ; Lonstein, J.S. (2011). Use of the light–dark box to compare the anxiety-related behavior of virgin and postpartum female rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 100(1) :130-137.
- Minton, J.E. ; Blecha, F. (1990). Effect of acute stressors on endocrinological and immunological functions in lambs. *Journal of animal science*, 68(10) : 3145-3151.
- Miserez, M., Pedisic, O., & Vautravers, M. (2016). Hydrater ou ne pas hydrater? Telle est la question! (Doctoral dissertation, Haute Ecole Arc Santé).
- Miyata, S. ; Matsunaga, W. ; Mondoh, H. ; Nakashima, T. ; Kiyohara, T. (1996). Effect of AV3V lesions on Fos expression and cell size increases in magnocellular neurons of the rat hypothalamus during chronic dehydration. *Neuroscience research*. 26(2) :149-156.
- Modney, B.K. ; Hatton, G.I. (1990). Motherhood modifies magnocellular neuronal interrelationships in functionally meaningful ways. *Mammalian Parenting*, Oxford University Press, New York. 306-323.

- Møllgård, K. ; Lundberg, JJ. ; Wiklund, L. ; Lachenmayer, L. ; Baumgarten, H. G. (1978). Morphologic consequences of serotonin neurotoxin administration: neuron-target cell interaction in the rat subcommissural organ. *Annals of the New York Academy of Sciences*. (305):262-288.
- Monnerie, H. ; Boespflug-Tanguy, O. ; Dastugue, B. ; Meiniel, A. (1995). Reissner's fibre supports the survival of chick cortical neurons in primary mixed cultures. *Cell and tissue research*. 282(1) : 81-91.
- Monnerie, H.; Boespflug-Tanguy, O.; Dastugue, B.; Meiniel, A. (1995). Reissner's fibre supports the survival of chick cortical neurons in primary mixed cultures. *Cell Tissue Res*. (282):81-91.
- Montain, SJ. ; Latzka, WA. ; Sawka, MN. (1999). Fluid replacement recommendations for training in hot weather. *Mil Med*. (164): 502-508.
- Montain, SJ. ; Latzka, WA. ; Sawka, MN. (1999). Fluid replacement recommendations for training in hot weather. *Mil Med*. (164):502-508.
- Moore, FR. ; Gatten Jr, RE. (1989). Locomotor performance of hydrated, dehydrated, and osmotically stressed anuran amphibians. *Herpetologica*, 101-110.
- Moos, F. ; Richard, P. (1982). Excitatory effect of dopamine on oxytocin and vasopressin reflex releases in the rat. *Brain research*. 241(2) :249-260.
- Morales-Medina, JC. ; Witchev, SK. ; Caldwell, HK. (2016). The Role of Vasopressin in Anxiety and Depression. In *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. Springer, New Delhi. 667-685.
- More, T. ; Sahni, KL. (1979). Some haematological changes during three months after birth of Chokla lambs under semi-arid conditions. *Indian veterinary journal*.
- Morland, C., Pettersen, M. N., & Hassel, B. (2016). Hyperosmolar sodium chloride is toxic to cultured neurons and causes reduction of glucose metabolism and ATP levels, an increase in glutamate uptake, and a reduction in cytosolic calcium. *Neurotoxicology*, 54, 34-43.
- Morrison, TR. ; Melloni, R. H. (2014). The role of serotonin, vasopressin, and serotonin/vasopressin interactions in aggressive behavior. In *Neuroscience of Aggression*. Springer, Berlin, Heidelberg. 189-228.
- Murillo-Carretero, M.I.; Ilundain, AA.; Echevarria, M. (1999). Regulation of aquaporin mRNA expression in rat kidney by water intake. *J Am Soc Nephrol*. (10): 696-703.
- Murphy, GD. ; Wood, JG. (1966). FUNCTIONAL AND MICROSCOPIC STUDIES OF SUBCOMMISSURAL ORGAN IN CAT. *TEXAS REPORTS ON BIOLOGY AND MEDICINE*. 24(4) : 729.
- Murray, B. (2007). Hydration and physical performance. *J Am Coll Nutr*. (26): 542-548.
- Nejsum, LN. ; Zelenina, M. ; Aperia, A. ; Frøkiær, J. ; Nielsen, S. (2005). Bidirectional regulation of AQP2 trafficking and recycling: involvement of AQP2-S256 phosphorylation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 288(5) :F930-F938.
- *Neurosci*. 1:15-30.
- *Neurosci*. 22 :197.
- Noda, Y., & Sasaki, S. (2021). Updates and perspectives on aquaporin-2 and water balance disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12950.
- NOSE, H. ; MoRIMOTO, T. ; OGURA, K. (1983). Distribution of water losses among fluid compartments of tissues under thermal dehydration in the rat. *The Japanese journal of physiology*. 33(6) :1019-1029.
- Nussey, SS. ; Hawthorn, J. ; Page, SR. ; Ang, VTY. ; Jenkins, JS. (1988). Responses of plasma oxytocin and arginine vasopressin to nausea induced by apomorphine and ipecacuanha. *Clinical endocrinology*, 28(3) :297-304.

- Oksche, A. (1956). Funktionelle histologische Untersuchungen über die Organe des Zwischenhirndaches der Chordaten. *Anatomischer Anzeiger*, 102, 404-419. In: Castaneyra-perdomo, A., Meyer, G. and Ferres-torres, R. (1985). The early development of the human subcommissural organ. *J. Anat.* (143):195-200.
- Oksche, A. (1969). The subcommissural organ. *J. Neuro. Vis. Relat.* 9: 111-139. In: Castaneyra-perdomo, A., Meyer, G. and Ferres-torres, R. (1985). The early development of the human subcommissural organ. *J. Anat.*, 143, 195-200. In: Castaneyra-perdomo, A., Meyer, G. and Ferres-torres, R. (1985). The early development of the human subcommissural organ. *J. Anat.* (143):195-200.
- Oksche, A.; Rodriguez, E.; Fernandez-Ilebrez, P. (1993). The Subcommissural Organ. An Ependymal Brain Gland. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. New York. In: Castaneyra-perdomo, A., Meyer, G. and Ferres-torres, R. (1985). The early development of the human subcommissural organ. *J. Anat.* (143):195-200.
- Oliet, SH.; Bourque, CW. (1994). Osmoreception in magnocellular neurosecretory cells: from single channels to secretion. *Trends in neurosciences.* 17(8) :340-344.
- Oliet, SH.; Panatier, A.; Piet, R.; Mothet, JP.; Poulain, DA.; Theodosis, D. T. (2008). Neuron–glia interactions in the rat supraoptic nucleus. *Progress in brain research.* (170):109-117.
- Olivares, EL.; Costa-E-Sousa, RH.; Cavalcante-Lima, HR.; Lima, HR.; Cedraz-Merchez, PL.; Reis, LC. (2003). Effect of electrolytic lesion of the dorsal raphe nucleus on water intake and sodium Appetite, *Braz. J. Med. Biol. Res.* (36):1709–1716.
- Olivares, EL.; Costa-e-Sousa, RH.; Cavalcante-Lima, HR.; Lima, HRC.; Cedraz-Merchez, PL.; Reis, L. C. (2003). Effect of electrolytic lesion of the dorsal raphe nucleus on water intake and sodium appetite. *Brazilian journal of medical and biological research.* 36(12) :1709-1716.
- OLSSON, R. (1958). Studies on the subcommissural organ. *Acta zoologica.* 39(1) :71-102.
- Osbaldiston, GW. (1971). The kidney: its function and evaluation in health and disease. In: Kaneko, J.J., Cornelius, C.E. (Eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, second ed., vol. II. Academic Press, New York and London. pp 2-28.
- Ouajd, S.; Kamel, B. (2009). Physiological particularities of dromedary (*Camelus dromedarius*) and experimental implications. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Sciences.* 36(1):19-29.
- Ozolina, L., Pontaga, I., & Strele, M. (2013). Body hydration degree changes during training in football players in winter conditions. *LASE. J. Sport Sci*, 4, 139-146.
- Pacak, K.; Palkovits, M. (2001). Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocrine reviews*, 22(4) :502-548.
- Palkovits, M.; Földvári, IP. (1960). Über die antidiuretische Wirkung des Organon subcommissurale. *Acta Biol Hung.* (11) :95-102.
- Palkovits, M.; Lukacs, G. (1963). KARYOMETRIC EXAMINATION OF SYSTEM SUBCOMMISSURAL ORGAN-ADRENAL CORTEX IN RAT. *ACTA BIOLOGICA ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE.* 13(4) :361.
- Palkovits, M.; Monos, E.; Fachel, J. (1965). The effect of subcommissural-organ lesions on aldosterone production in the rat. *Acta endocrinologica.* 48(1) :169-176.
- Parker, A. J., Hamlin, G. P., Coleman, C. J., & Fitzpatrick, L. A. (2003). Dehydration in stressed ruminants may be the result of cortisol-induced diuresis. *Journal of animal science*, 81(2), 512-519.
- Peczely, P.; Muray, T. (1968). Response of the adrenal gland to the activation of the subcommissural organ in the pigeon. *Acta morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae.* 16(4) :455.

- Phillips, PA. ; Rolls, BJ. ; Ledingham, JG. ; Forsling ML. ; Morton, JJ. ; Crowe, MJ., et al. (1984). Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med.* (311):753-759.
- Piet, R. ; Vargová, L. ; Syková, E. ; Poulain, DA. ; Oliet, SH. (2004). Physiological contribution of the astrocytic environment of neurons to intersynaptic crosstalk. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 101(7):2151-2155.
- Piezzi, RS. ; Wurtman, RJ. (1970). Pituitary serotonin content: effects of melatonin or deprivation of Water, *Science* 169 :285–286.
- Pirnik, Z. ; Mravec, B. ; Kiss, A. (2004). Fos protein expression in mouse hypothalamic paraventricular (PVN) and supraoptic (SON) nuclei upon osmotic stimulus: colocalization with vasopressin, oxytocin, and tyrosine hydroxylase. *Neurochem Int,* 45(5):597-607.
- Pixley, SKR., De Vellis, J. (1984). Transition between immature radial glia and mature astrocytes studied with a monoclonal antibody to vimentin. *Brain Res.* 317(2):201-9.
- Popova, NK. ; Ivanova, LN. ; Amstislavskaya, TG. ; Melidi, NN. ; Naumenko, KS. ; Maslova, LN. ; Bulygina, VV. (2001). Brain serotonin metabolism during water deprivation and hydration in rats. *Neuroscience and behavioral physiology.* 31(3) :327-332.
- Pough, FH. ; Taigen, TL. ; Stewart, MM. ; Brussard, PF. (1983). Behavioral modification of evaporative water loss by a Puerto Rican frog. *Ecology.* (64) : 244-252.
- Poulain, DA. ; Wakerley, JB. (1982). Electrophysiology of hypothalamic magnocellular neurones secreting oxytocin and vasopressin. *Neuroscience.* 7(4) :773-808.
- Prates, I. ; Angilleta Jr ; MJ. ; Wilson, RS. ; Niehaus, AC. ; Navas, C. A. (2013). Dehydration hardly slows hopping toads (*Rhinella granulosa*) from xeric and mesic environments. *Physiological and Biochemical Zoology.* 86(4):451-457.
- Prinssen, EP. ; Ballard, TM. ; Kolb, Y. ; Nicolas, L. B. (2006). The effects of serotonin reuptake inhibitors on locomotor activity in gerbils. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 85(1) : 44-49.
- Rakic, P. (1965). Mesocoelic recess in the human brain. *Neurology;* 15; 708-7. In: Castaneyra-perdomo, A., Meyer, G. and Ferres-torres, R. (1985). The early development of the human subcommissural organ. *J. Anat.* (143):195-200.
- Rakic, P. (1982). The role of neuronal-glia cell interaction during brain development. In *Neuronal-glia Cell Interrelationships.* Springer, Berlin, Heidelberg. 25-38.
- Randich, A. ; Gebhart, GF. (1992). Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Research Reviews.* 17(2) :77-99.
- Ranieri, M., Di Mise, A., Tamma, G., & Valenti, G. (2019). Vasopressin–aquaporin-2 pathway: recent advances in understanding water balance disorders. *F1000Research,* 8.
- Rapport, M.M.; Green, A.A.; Page, I.H. (1948). Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. *J. Biol. Chem.* 174 :735-741.
- Reaux, A. ; De Mota, N. ; Skultetyova, I. ; Lenkei, Z. ; El Messari, S. ; Gallatz, K., ... & Llorens-Cortès, C. (2001). Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal of neurochemistry.* 77(4):1085-1096.
- Recharadt, L.; Leonieni J. (1972). Activities of specific and non-specific cholinesterases in the subcommissural organ of guinea pig and albino rat: light and electron microscopic observations. *Histochimie.* (30):115-121.
- Références Bibliographiques
- Reis, LC. ; Marinho, VR. (2005). Influence of 5-HT1A agonist on the feeding behavior of *Coturnix japonica* (Galliformes: Aves). *Brazilian Journal of Biology.* 65(4) :675-681.

- Reis, LC. ; Ramalho, MJ. ; Antunes-Rodrigues, J. (1992). Brain serotonergic stimulation reduces the water intake induced by systemic and central beta-adrenergic administration, *Braz. J. Med. Biol. Res.* (25): 529–536.
- Reis, LC. ; Ramalho, MJ. ; Favaretto, AL. ; Gutkowska, J. ; McCann, SM. ; Antunes-Rodrigues, J. (1994). Participation of the ascending serotonergic system in the stimulation of atrial natriuretic peptide release, *Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A.* (91):12022–12026.
- Reissner, E. (1860). Beitrage zur Kenntniss vom Bau des Ruskenmarks von Petromyzon fluvialis. *Arch. Anat. Physiol.* 445-488.
- Reissner, E. (1860). Beitrage zur Kenntnis vom Bau des Ruckenmarks von Petromyzon fluviatilis L. *Archiv far Anatomie und Physiologie*, 545-588. In: Woollam, D.H.M. and Collins, P. (1980). Reissner's fibre in the rat: a scanning and transmission electron microscope study. *J. Anat.* 131(1):135-143.
- Reyes-Haro, D., Labrada-Moncada, F. E., Miledi, R., & Martínez-Torres, A. (2015). Dehydration-induced anorexia reduces astrocyte density in the rat corpus callosum. *Neural Plasticity*, 2015.
- Ritz, P. (2001). Bioelectrical impedance analysis estimation of water compartments in elderly diseased patients: the source study. *J Gerontol.* (56):344-348.
- Ritz, P., and Berrut, G. (2005). The importance of good hydration for day-to-day health. *Nutr Rev.* (63): S6-S13.
- Rodríguez, E. M. ; Rodríguez, S. ; Hein, S. (1998). The subcommissural organ. *Microscopy research and technique.* 41(2) :98-123.
- Rogowitz, GL. ; Cortés-Rivera, M. ; Nieves-Puigdoller, K. (1999). Water loss, cutaneous resistance, and effects of dehydration on locomotion of *Eleutherodactylus* frogs. *Journal of Comparative Physiology B*, 169(3) : 179-186.
- Saavedra, JM. (1977). Distribution of serotonin and synthesizing enzymes in discrete areas of the brain. *Fedn Proc.* (36) :2134-2141.
- Sahni, M. ; Peignoux-Deville, J. ; Lopez, E. ; Lallier, F. ; Martelly, E. ; Vidal, B. (1987). Effet d'une carence hydrique sur certains aspects du métabolisme phosphocalcique d'un rongeur semi-désertique (*Meriones shawi*) en croissance. *Reproduction Nutrition Développement.* 27(1A) :1-12.
- Salm, ADK. ; La KNHR. ; Bbobak, JA. (1998). Structural Plasticity of Astrocytes in the Adult. *Glial Cells: Their Role in Behaviour.* 291.
- Salm, AK. (2000). Mechanisms of glial retraction in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *Experimental Physiology.* 85(s1) :197s-202s.
- Samson, WK. ; White, MM. ; Price, C. ; Ferguson, AV. (2007). Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 292(1):R637-R643.
- Sarnat, HB. (1992). Vimentin and desmin in maturing skeletal muscle and developmental myopathies. *Neurology.* 42(8) :1616-1616.
- Savanovitch, C., & Sauvart-Rochat, M. P. (Eds.). (2012). Eau et santé. SCÉRÉN-CRDP d'Auvergne.
- Sawka, MN. ; (1992). Physiological consequences of hypohydration: exercise performance and thermoregulation. *Med Sci Sports Exerc.* (24):657-670.
- Sawka, MN. ; Cheuvront, SN. ; Carter, III R. (2005). Human water needs. *Nutr Rev.* (63):30-39.
- Schalm, OW. ; Jain, NC. ; Carroll, EJ. (1975). *Veterinary Hematology*, third ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

- Schlader, ZJ. ; Raman, A. ; Morton, RH. ; Stannard, SR. ; Mündel, T. (2011). Exercise modality modulates body temperature regulation during exercise in uncompensable heat stress. *European journal of applied physiology*, 111(5) :757-766.
- Schliess, F., & Häussinger, D. (2000). Cell hydration and insulin signalling. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 10(5-6), 403-408.
- Schmidt-Nielsen, K. (1964). Desert animals. Physiological problems of heat and water. *Desert animals. Physiological problems of heat and water*.
- Sellami, A. ; Maurel, D. ; Kosa, E. ; Siaud, P. (2005). Réponses hormonales du mérion, un rongeur désertique, à la privation d'eau prolongée: comparaison avec le rat. *Mesogee*. (61):7-15.
- Severs, WB. ; Balaban, CD. ; Morrow, BA. ; Snyder, CL. ; Keil, L. C. (1993). The subcommissural organ: immunohistochemistry and potential relations to salt/water balance. In *The Subcommissural Organ*. 265-277.
- Shih, J. C.; Chen, K.; Ridd, M. J. (1999). Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu. Rev.*
- Shoemaker VH. (1964). The effects of dehydration on electrolyte concentrations in a toad, *Bufo marinus*. *Comp. Biochem. Physiol.* (13) :261-271.
- Shoemaker VH. (1992). Exchange of water, ions, and respiratory gases in terrestrial amphibians. In *Environmental Physiology of the Amphibians* (Edited by Feder M. E. and Burggren W. W.), pp. 125-150. The University of Chicago Press, Chicago.
- Sichert-Hellert W. ; Kersting, M. ; Manz, F. (2001). Fifteen year trends in water intake in German children and adolescents: Results of the DONALD Study. (90):732-737.
- Siebert, BD. ; MacFarlane, WV. (1975) Dehydration in desert cattle and camels. *Physiol. Zool.* 48 :3648.
- Simon, L. (2008). Le système arginine vasopressine et sa modulation pharmacologique chez les carnivores domestiques. Thèse de Doctorat vétérinaire, Université de Créteil, Créteil.
- Sklar, AH. ; Schrier, RW. (1983). Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev*, 63(4), 1243-80. In: Maolood, N. (2007). Contrôle noradrénergique de la plasticité neurochimique et structurale dans le noyau supraoptique de l'hypothalamus chez la souris. Thèse de Doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie Paris VI, Paris.
- Sladek, CD. ; Somponpun, SJ. (2008). Estrogen receptors: their roles in regulation of vasopressin release for maintenance of fluid and electrolyte homeostasis. *Frontiers in neuroendocrinology*. 29(1): 114-127.
- Spector, R. (2009). Nutrient transport systems in brain: 40 years of progress. *Journal of neurochemistry*, 111(2), 315-320.
- Spotila, JR. ; Berman EN. (1976). Determination of skin resistance and the role of the skin in controlling water loss in amphibians and reptiles. *Comp. Biochem. Physiol.* (55A) :407-411.
- Srebro, Z. (1968). Circumventricular organs: a self regulating system. *Folia biol., Praha*, 16, 25-31. In: Buranarugsa, P. and Hubbard, J. I. (1979). The neuronal organization of the rat subfornical organ in vitro and a test of the osmo- and morphine-receptor hypotheses. *J. Physiol.* (291):101-116.
- Steinbusch, H.W. (1981). Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience*. 6:557-618.
- Stille, WT. (1958). The water absorption response of an anuran. *Copeia*, 1958(3) :217-218.

- Stutinsky, F. (1974). Morphological and physiological reactions of the supraoptic and paraventricular nuclei. In *Neurosecretion—The Final Neuroendocrine Pathway*. Springer, Berlin, Heidelberg. 15-23
- Sulyok, E. (1988). Dopaminergic control of neonatal salt and water metabolism, *Pediatr. Nephrol.* (2): 163–165.
- Summy-long, JY.; Crawford, IL.; Severs, WB. (1976). Effects of subfornical organ extracts on salt-water balance in the rat. *Brain Res.* (113):499-516.
- Suppl 1:7-17.
- Swain, MG. ; Beck, P. ; Rioux, K. ; Le, T. (1998). Augmented interleukin-1 β -induced depression of locomotor activity in cholestatic rats. *Hepatology.* 28(6) :1561-1565.
- Swanson, L.W. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograd tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res. Bull.* 9:321-353.
- Swanson, LW. ; Sawchenko, PE. ; Wiegand, SJ. ; Price, JL. (1980) Separate neurons in the paraventricular nucleus project to the median eminence and to the medulla or spinal cord. *Brain Res.* 29, 198(1) :190-5.
- Szinnai, G. ; Schachinger, H. ; Arnaud, MJ. ; Linder, L. ; Keller, U. (2005). Effect of water deprivation on cognitive-motor performance in healthy men and women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* (289):R275-R280.
- Szinnai, G., Schachinger, H., Arnaud, M. J., Linder, L., & Keller, U. (2005). Effect of water deprivation on cognitive-motor performance in healthy men and women. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.*
- Takama, H. ; Tamada, Y. ; Yano, K. ; Nitta, Y. ; Ikeya, T. (1997). Pitted keratolysis: clinical manifestations in 53 cases. *British Journal of Dermatology,* 137(2) :282-285.
- Tatemoto, K. (2004). Neuropeptide Y: history and overview. In *Neuropeptide Y and related peptides* (pp. 1-21). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Tatemoto, K. ; Hosoya, M. ; Habata, Y. ; Fujii, R. ; Kakegawa, T. ; Zou, M. X. ; ... & Kurokawa, T. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications.* 251(2):471-476.
- Taylor, JB. ; Goode, AP. ; George, SZ. ; Cook, CE. (2014). Incidence and risk factors for first-time incident low back pain: a systematic review and meta-analysis. *The Spine Journal.* 14(10) :2299-2319.
- Taylor, K., & Jones, E. B. (2021). Adult dehydration. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.
- Theodosis, DT. (2002). Oxytocin-secreting neurons: A physiological model of morphological neuronal and glial plasticity in the adult hypothalamus. *Front Neuroendocrinol,* 23(1):101-35.
- Theodosis, DT. ; Poulain, DA. (1993). Activity-dependent neuronal-glia and synaptic plasticity in the adult mammalian hypothalamus. *Neuroscience.* 57(3):501-35.
- Thomas, D. R., Cote, T. R., Lawhorne, L., Levenson, S. A., Rubenstein, L. Z., Smith, D. A., ... & Council, D. (2008). Understanding clinical dehydration and its treatment. *Journal of the American Medical Association,* 9(5), 292-301.
- Thorn, NA. (1957). A densitometric method for assay of small amounts of antidiuretic hormone. *J. exp. Med.* 105 :585-590.
- Toda, M.; Miura, M.; Asou, H.; Toya, S.; Uyemura, K. (1994). Cell growth suppression of astrocytoma C6 cells by glial fibrillary acidic protein cDNA transfection. *J Neurochem.* 63(5):1975-8.

- Tokizawa, K. ; Matsuda-Nakamura, M. ; Tanaka, Y. ; Uchida, Y. ; Lin, CH. ; Nagashima, K. (2016). Influence of osmotic stress on thermal perception and thermoregulation in heat is different between sedentary and trained men. *Physiology & behavior*, (161) :66-73.
- Tortora, GJ. ; Grabowski, SR. (2001). Principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck Supérieur.
- Traber, J. ; Davies, MA. ; Dompert, WU. ; Glaser, T. ; Schuurman, T. ; Seidel, P. R. (1984). Brain serotonin receptors as a target for the putative anxiolytic TVX Q 7821. *Brain research bulletin*. 12(6) : 741-744.
- Tweedle, CD. ; Hatton, GI. (1977). Ultrastructural changes in rat hypothalamic neurosecretory cells and their associated glia during minimal dehydration and rehydration. *Cell and Tissue Research*. 181(1) :59-72.
- Tweedle, CD. ; Hatton, GI. (1984). Synapse formation and disappearance in adult rat supraoptic nucleus during different hydration states. *Brain research*. 309(2) :367-372.
- Üçeyler, N. ; Schütt, M. ; Palm, F. ; Vogel, C. ; Meier, M. ; Schmitt, A. ; ... & Sommer, C. (2010). Lack of the serotonin transporter in mice reduces locomotor activity and leads to gender-dependent late onset obesity. *International journal of obesity*. 34(4):701.
- Ueda, S. ; Ihara, N. ; Tanabe, T. ; Sano, Y. (1988). Reinnervation of serotonin fibers in the denervated rat subcommissural organ by fetal raphe transplants. An immunohistochemical study. *Brain research*. 444(2). 361-365.
- Uhl, GR.; Zingg, HH.; Habener, JF. (1985). Vasopressin mRNA in situ hybridization: localization and regulation studied with oligonucleotide cDNA probes in normal and Brattleboro rat hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Aug, 82(16):5555-9
- Urano, A. ; Kobayashi, H. (1978). Effects of noradrenaline and dopamine injected into the supraoptic nucleus on urine flow rate in hydrated rats. *Experimental neurology*. 60(1) :140-150.
- Urban, JH. ; Leitermann, RJ. ; DeJoseph, MR. ; Somponpun, SJ. ; Wolak, ML. ; Sladek, CD. (2006). Influence of dehydration on the expression of neuropeptide Y Y1 receptors in hypothalamic magnocellular neurons. *Endocrinology*. 147(9):4122-4131.
- Urbán, N. ; Guillemot, F. (2014). Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. *Frontiers in cellular neuroscience*. (8) :396.
- Urdampilleta, A., & Gómez-Zorita, S. (2014). From dehydration to hyperhydration isotonic and diuretic drinks and hyperhydratant aids in sport. *Nutr Hosp*, 29(1), 21-25.
- Van de Heijning, BJ. ; Koekkoek-Van den Herik, I. ; Iványi, T. ; Greidanus, TBVW. (1991). Solid-phase extraction of plasma vasopressin: evaluation, validation and application. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 565(1-2) :159-171.
- Van de Kar, LD. ; Blair, ML. (1999). Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Frontiers in neuroendocrinology*, 20(1) : 1-48.
- Verbalis, JG.; Mangione, MP.; Stricker, EM. (1991). Oxytocin produces natriuresis in rats at physiological plasma concentrations. *Endocrinology*. 128(3):1317-22.
- Vernon, MD. (1928). The movements of the eyes in reading. *The British journal of ophthalmology*, 12(3) : 130.
- Voutsinos, B.; Chouaf, L.; Mertens, P.; Ruiz-Flandes, P.; Joubert, Y.; Belin M.F.; Dedier-Bazes, M. (1994). Tropism of serotonergic neurons towards glial targets in the rat ependyma. *Neurosc*. 59(3):663-672.
- Vullings HGB.; Diederer JHB. (1985). Secretory activity of the subcommissural organ in *Rana temporaria* under osmotic stimulation. *Cell Tissue Res*. (241):663-670.

- Wang, S. C., Parpura, V., & Wang, Y. F. (2021). Astroglial regulation of magnocellular neuroendocrine cell activities in the supraoptic nucleus. *Neurochemical Research*, 46(10), 2586-2600.
- Wang, ZM. ; Deurenberg, P. ; Wang, W. ; Pietrobelli, A. ; Baumgartner, RN. ; Heymsfield, SB. (1999). Hydration of fat-free body mass: a review and critique of a classic body-composition constant. *Am J Clin Nutr.* (69):833-841.
- Watts, AG. (2001). Neuropeptides and the integration of motor responses to dehydration. *Annual review of neuroscience*, 24(1) :357-384.
- Weissmann-Nanopoulos, D. ; Belin, MF. ; Didier, M. ; Aguera, M. ; Partisani, M. ; Maitre, M. ; Pujol, J. F. (1983). Immunohistochemical evidence for neuronal and non-neuronal synthesis of GABA in the rat subcommissural organ. *Neurochemistry international.* 5(6). 785-791.
- Wetzig, H. ; Scharf, JH. ; Krumbacher, P. ; Liedel, K. ; Marzotko, D. (1970). Statistical studies on nuclear variation in the subcommissural organ of white rats following chronic treatment with methylthiouracil, diiodotyrosine, p-hydroxypropiophenone and alloxan in single and combination dosage. *Endokrinologie.* 56(1) : 97-108.
- Whitnall, MH. (1993). Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Progress in neurobiology.* 40(5):573-629.
- Wiegand, SJ. ; Price, JL. (1980). Cells of origin of the afferent fibers to the median eminence in the rat. *J Comp Neurol*, 1, 192(1) :1-19.
- Wiklund, L. ; Lundberg, JJ. ; Møllgård, K. (1977). Species differences in serotonergic innervation and secretory activity of rat, gerbil, mouse and rabbit subcommissural organ. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum.* 452-527.
- Wildi, E. ; Frauchiger, E. (1965). Modifications histologiques de l'épiphyse humaine pendant l'enfance, l'âge adulte et le vieillissement. In *Structure and Function of the Epiphysis Cerebri* (ed. J. Ariens Kappers and J. P. Schade). Amsterdam: Elsevier. (Progress in Brain Research, 10, 218-231). In: Castaneyra-perdomo, A., Meyer, G. and Ferres-torres, R. (1985). The early development of the human subcommissural organ. *J. Anat.* (143):195-200.
- Williams, PD.; Pettibone, DJ. (1996). Recent advances in the development of oxytocin receptor antagonists. *Current Pharmaceutical Design.* 2(1):41-58.
- Wilson, BS. ; Wilson, BS. ; Havel, PJ. (1989). Dehydration reduces the endurance running capacity of the lizard *Uta stansburiana*. *Copeia.* 1989(4) :1052-1056.
- Wilson, J. L., Miranda, C. A., & Knepper, M. A. (2013). Vasopressin and the regulation of aquaporin-2. *Clinical and experimental nephrology*, 17(6), 751-764.
- Wilson, J. L., Miranda, C. A., & Knepper, M. A. (2013). Vasopressin and the regulation of aquaporin-2. *Clinical and experimental nephrology*, 17(6), 751-764.
- Windle, RJ. ; Forsling, ML. ; Smith, CP. ; Balment, RJ. (1993). Patterns of neurohypophysial hormone release during dehydration in the rat. *Journal of Endocrinology.* 137(2):311-319.
- Wise, CD. ; Berger, BD. ; Stein, L. (1972). Benzodiazepines: anxiety-reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. *Science.* 177(4044) :180-183.
- Wislocki, GB.; and Roth, WD. (1958). Selective staining of the human subcommissural organ. *Anatomical Record*, 130, 125-130. In: Castaneyra-perdomo, A., Meyer, G. and Ferres-torres, R. (1985). The early development of the human subcommissural organ. *J. Anat.* (143):195-200.
- Wittbrodt, M. T., & Millard-Stafford, M. (2018). Dehydration impairs cognitive performance: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 50(11), 2360-2368.
- Wygoda, ML. (1984) Low cutaneous evaporative water loss in arboreal frogs. *Physiol Zool.* (57):329-337.

- Yagil, R. (1985). The desert camel. Comparative physiological adaptation. Karger.
- Yagil, R. ; Sod-Moriah, U. A. ; Meyerstein, N. (1974). Dehydration and camel blood. I. Red blood cell survival in the one-humped camel *Camelus dromedarius*. American Journal of Physiology-Legacy Content. 226(2):298-300.
- Young, H. ; Benton, D. (2014). The glycemic load of meals, cognition and mood in middle and older aged adults with differences in glucose tolerance : a randomized trial. e-SPEN Journal, 9(4) :e147-e154.
- Zhang, N., Du, S. M., Zhang, J. F., & Ma, G. S. (2019). Effects of dehydration and rehydration on cognitive performance and mood among male college students in Cangzhou, China: a self-controlled trial. International journal of environmental research and public health, 16(11), 1891.
- Zhang, ZG. ; Hu, L. ; Hung, YS. ; Mouraux, A. ; Iannetti, GD. (2012). Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex—a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. Journal of Neuroscience. 32(22) :7429-7438.
- Zhou, J. ; Huang, CP. ; Murnane, MM. ; Kapteyn, HC. (1995). Amplification of 26-fs, 2-TW pulses near the gain-narrowing limit in Ti: sapphire. Optics letters. 20(1) :64-66.
- Zhu, Y.; Ahlemeyer, B.; Bauerbach, E.; Krieglstein, J. (2001). TGF-beta1 inhibits caspase-3 activation and neuronal apoptosis in rat hippocampal cultures. Neurochem. Int. 38:227-35.