

Sommaire

Avant-propos

Résumé

Summary

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Partie 1: 3

Introduction 4

Rappels Bibliographiques 10

I. Le stress 11

1.1 Généralité 11

1.2 Définition du concept de stress 11

1.3 Les mécanismes physiologiques et neurophysiologiques de la réponse au stress 12

1.4 Le stress et ses effets sur la prise alimentaire 15

1.5 Mécanismes centraux impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire par le stress 16

II. Les systèmes sérotoninergiques 17

2.1 Généralité 17

2.2 Métabolisme de la sérotonine 18

2.3 Les neurones sérotoninergiques 19

III. Les récepteurs de la sérotonin et leurs implications physiologiques 21

3.1 Localisation des gènes codant les R5-HT 22

3.2 Les récepteurs 5-HT4 : Rs5-HT4 29

3.3 Distribution de Rs5-HT4 31

3.4 Voies de signalisation 31

3.5 Principales implications fonctionnelles comparées 33

3.5.1 Dépression 34

3.5.2 Anxiété 35

3.5.3 Apprentissage et mémoire 36

IV. Contrôle du comportement alimentaire	37
4.1 Généralités	37
4.2 Système de régulation de la prise alimentaire	38
4.2.1 Contrôle de la prise alimentaire à court terme : rôle du noyau du faisceau solitaire	39
4.2.2 Contrôle à moyen/long terme du comportement alimentaire : rôle de l'ARC	41
4.3 Structures cérébrales de la récompense et du système limbique	43
4.4 Les systèmes sérotoninergiques et la prise alimentaire	49
V. Implication des systèmes sérotoninergiques dans les troubles des conduites alimentaires:	50
5.1 Métabolisme de la 5-HT	50
5.2 Polymorphismes des gènes codant les R5-HT	51
Matériel et méthode	53
I. Paradigmes expérimentaux	54
1.1 Test comportementaux	54
II. Prélèvements de tissus cérébraux et analyses biochimiques	56
2.1 Prélèvements des échantillons cérébraux	56
2.2 Dosage de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC)	56
III. Analyse du transcriptôme des souris sauvages et mutantes 5-HT4	59
IV. RT-PCR quantitative	60
V. Etude de la densité des épines dendritiques	62
VI. Analyses statistiques	62
Résultats	64
Introduction	65
I. Les Rs5-HT4 du noyau accumbens inhibent la consommation d'aliments chez les souris sauvages suite à un stress de contrainte chronique	65

II.	Etude des implications de récepteurs 5-HT4 dans les effets moteurs et anxieux du stress de contrainte chronique	70
III.	Bases neuronales possibles de l'hyposensibilité des souris mutantes pour les récepteurs 5-HT4 à l'effet hypophagique du stress	74
IV.	Implication des Rs5-HT4 dans la production de facteurs de transcription dans l'hypothalamus des souris sauvages suite à un stress de contrainte	76
V.	L'invalidation des récepteurs 5-HT4 du noyau accumbens exerce un contrôle positif sur l'expression génique des facteurs neurotrophiques et réduit la densité des épines dendritiques chez les souris mutantes	79
	Discussion générale	82
	Conclusion et perspectives	98
	Partie 2 :	102
	Introduction	103
	Rappels bibliographiques	105
I.	Stress oxydant	106
1.1	Introduction au stress oxydant	106
1.2	Les radicaux libres	106
1.3	Productions des radicaux libres	107
1.4	Les systèmes de défense antioxydants	108
1.5	Effets toxiques des radicaux libres	110
II.	Diabète de type II	111
2.1	Définition	111
2.2	Insulino-résistance, obésité et DT2, de nombreuses corrélations	111
2.3	Stress oxydant et DT2	112
2.4	Marqueurs de stress oxydant dans le DT2	114
2.5	Le stress oxydatif et l'insulinorésistance	115
III.	Le sélénium	116
3.1	Introduction	116
3.2	Propriétés physico-chimiques	117

3.3 Les sélénoprotéines	117
3.3.1 Structure des sélénoprotéines	117
3.3.2 Biosynthèse des sélénoprotéines	119
3.4 Caractérisations structurales de la SelT	120
3.4.1 Expression tissulaire de la SelT	121
3.4.2 Rôles biologiques de la SelT	122
Matériel et Méthode	125
I. Etude <i>in vivo</i>	126
1.1 Animaux	126
1.2 Test de glycémie	128
II. Etude <i>in vitro</i>	128
2.1 La sécrétion d'insuline par les cellules MIN6	128
2.2 La transfection par les petits ARN interférents (si-RNA)	129
2.3 La PCR quantitative	129
III. Analyses statistiques	130
I.V Principe de la démarche	130
Résultats	132
Introduction	133
I. Résultats <i>In vivo</i>	133
II. Résultats <i>In vitro</i>	135
Discussion	140
Conclusion et perspectives	146
Conclusion générale	148
Références bibliographiques	152

Avant-propos

Ce travail a bénéficié de l'aide généreuse de plusieurs organismes :

- ✓ *Université sultan Moulay Slimane, Faculté des sciences et techniques Béni Mellal.*
- ✓ *Institut de génomique fonctionnelle Montpellier, France*
- ✓ *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Rouen, France*

Il a bénéficié du soutien financier des organismes suivants

- ✓ *Volubilis-Egide*
- ✓ *CNRS-CNRST*
- ✓ *Groupement de recherche international (GDRI)*
- ✓ *Erasmus Mundus (BATTUTA)*

*À la mémoire de mon cher et adorable **Papa**,*

Reposez en paix

Cette thèse n'aurait pu se réaliser sans elle, le professeur **Fatiha Chigr**. Les mots me manquent pour lui dire à quel point je lui suis reconnaissante de tout ce qu'elle a fait pour moi. Quand je suis arrivée en 2011, elle m'a offert la chance de réaliser mes premières expériences au sein de son laboratoire Génie Biologique à la FST Béni Mellal sur un sujet qui me passionne et me touche tout particulièrement. Elle m'a aidé à acquérir mes premières bases en neurosciences et mes premières techniques, à analyser mes résultats et à les interpréter. Ses conseils m'ont permis d'obtenir plusieurs Bourses afin de réaliser ma thèse. Elle m'a encore beaucoup enseigné pendant ces 5 ans. Cette dernière année, elle m'a appris l'art et la manière de rédiger. En tout cas, j'ai essayé d'appliquer ses enseignements. Elle m'a aussi offert la chance de réaliser des travaux pratiques de neurosciences. En résumé, c'est elle qui m'a initié aux métiers de chercheur et d'enseignant. Pour tout ça, je la remercie de tout coeur.

Je voudrais également témoigner de ma grande reconnaissance au professeur **Mohammed Najimi**, pour avoir dirigé ce projet, et aussi pour m'avoir encadré durant ces cinq années de thèse, après avoir supervisé mon travail de thèse. Je le remercie particulièrement pour sa patience, ses conseils judicieux, son souci de formation, son exigence, sa disponibilité, et sa rigueur scientifique. Je le remercie aussi pour m'avoir accordé toute sa confiance et pour le temps qu'elle m'a consacré tout au long de cette période. Qu'elle trouve ici le témoignage de mes sincères remerciements.

Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

J'aimerais exprimer toute ma reconnaissance au... . Je le remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Je suis très honorée de la présence du Professeur Lourdes Mounien, Professeur Saadia Ba M'hamed, du professeur Ahmed Ait Chaoui, qui ont accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Je leur suis très reconnaissante du temps qu'ils ont consacré à la correction de ce manuscrit.

Je tiens à remercier professeur Youssef Anouar, directeur de recherche INSERM à Rouen, a accepté d'examiner ce mémoire, sa participation à mon jury de thèse est un honneur pour moi. Je lui suis reconnaissant de l'intérêt qu'il témoigne pour nos recherches et pour sa présence aujourd'hui.

Merci au Doyen de la Faculté des sciences et techniques Béni-Mellal.

Je tiens à remercier aussi Professeur **Valérie Compan**, mon co-encadrante de thèse, de m'avoir accueilli dans son laboratoire "Anorexie et addiction" à l'institut de génomique fonctionnelle (**IGF**) à Montpellier et de m'avoir d'y rester pour effectuer la première partie de cette thèse. Je mesure toute la chance que j'ai eu d'avoir pu évoluer dans un centre de recherche aussi prestigieux, sous sa bienveillance.

J'aimerais remercier et exprimer toute mes reconnaissances, envers le Docteur **Youssef Anouar**. Je lui suis infiniment reconnaissant de la confiance qu'il m'a témoignée en m'accueillant au sein de son laboratoire de "communication et différenciation neuronale et neuroendocrine(**DC2N**). Unité **INSERM 982**, institut de recherche et d'innovation Biomédicale à l'université de Rouen", afin de réaliser la deuxième partie de ma thèse, et de l'intérêt qu'il a porté à mes travaux en tant qu'animateur d'équipe.

Je voudrais également témoigner de ma grande reconnaissance au Docteur **Nicolas Chartrel** de m'avoir accueilli au sein de son équipe qui appartient au laboratoire de **DC2N**, de sa présence et de son aide dans la réalisation d'un article qui est présent dans l'annexe de ce manuscrit, et pour avoir dirigé ma deuxième partie de cette thèse, et aussi pour m'avoir encadré durant un an de stage dans le cadre de la bourse Erasmus Mundus.

Je souhaite remercier très sincèrement le Docteur **Alexandre David** de sa présence et de son aide dans la réalisation de la deuxième partie de ce manuscrit. De ses conseils et de son savoir-faire. J'ai eu, également, la chance de bénéficier « en direct » de son expertise dans l'évaluation des résultats de la PCR quantitative. J'exprime ma profonde gratitude pour l'opportunité qu'il m'a offerte, et de mon admiration pour son savoir scientifique ainsi que ses qualités humaines.

Mes derniers remerciements vont à mes compagnons de route car la recherche, c'est un travail d'équipe. Je voudrais tout d'abord remercier mes « soeurs » et mes « frères » de thèse : **Fatima Ezzahra, Hafsa, Nabila, Kenza, Sanaa, Amine, Hamou, Rachid, et Abdelmounaim**, ils sont tous membres du laboratoire Génie Biologique.

La première partie de ma thèse doit beaucoup à toute l'équipe de professeur Valérie Compan, et spécialement aux personnes qui sont déjà parties pour d'autres aventures, avec qui j'ai eu un grand plaisir à travailler et à vivre durant mes premières années de thèse. Un grand merci pour **Alexandra, Laetitia, Maud, Sabira**.

Je tiens aussi à remercier les membres de l'équipe 4 du laboratoire DC2N pour leur bonne humeur quotidienne, les pots de convivialité partagés ainsi que tous les beaux moments qu'on a passés ensemble. Je ne cite pas de nom de peur d'oublier quelqu'un.

Ce travail a bénéficié de l'aide généreuse de plusieurs organismes :

- ✓ *Université sultan Moulay Slimane, Faculté des sciences et techniques Béni Mellal.*
- ✓ *Volubilis-Egide*
- ✓ *CNRS-CNRST*
- ✓ *Groupement de recherche international (GDRI)*
- ✓ *Institut de génomique fonctionnelle Montpellier, France*
- ✓ *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Rouen, France*
- ✓ *Erasmus Mundus (BATTUTA)*

J'espère que je n'ai oublié personne, sinon ... excusez-moi.

Je dédie ce mémoire,

À mon cher et adorable **Papa**, mon cher **frère** et ma chère **soeur**, jamais je ne vous oublierai. Reposez en paix et que DIEU prenne soin de vous.

À mes très chers parents **Hayat EL Hajouji** et **Ibrahim Benabdouallah** qui se sont sacrifiés pour que je puisse terminer mes études, et réussir ma vie professionnelle. Je vous remercie pour tous vos efforts, vos conseils et votre soutien permanent. Que Dieu vous protège et vous procure santé, bonheur et longue vie.

À mon adorables petite soeur **Ghita** et mon cher petit frère **Imad**. Vous étiez toujours avec moi dans les différentes décisions et situations de ma vie. Que Dieu vous bénisse et nous garde toujours unis.

A Ma belle-mère **Boutaina, Lmima** et ma belle soeur **Dounia**, Mon amour pour vous est grand, et vous me donnez la joie de vivre.

A mon très cher époux **Ayoub Mounadel**. En témoignage de mon amour, de mon respect, de mon admiration et de ma grande affection. Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Je te remercie pour ton aide et ton soutien, merci encore une fois. Que Dieu garde et bénisse notre union. Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité. Je t'aime...

A toute la famille **EL Ouahli, EL Hajouji, Benabdouallah, et Moundalel**.

À tous mes amis et amies que j'ai connus le long de ce parcours scolaire et universitaire qui arrive bientôt sa fin, en particulier les étudiants de la promotion 2008/2011 de cycle d'ingénieur ISA (FST Marrakech) qui ont toujours été présents pour me soutenir pendant mes années de formation.

À mes amis les plus proches **SARAH & HAFIDA**, vous étiez toujours là malgré la distance qui nous sépare et vous n'avez cessé de m'encourager et me soutenir. Amitié & Fraternité pour l'éternité.

Mariama

Liste de la production scientifique

Publications

- Anorexia induced stress involved changes in neurons morphology and neurotrophic factors in the serotonin 4 receptors knockout mice (*en préparation*): M. El Ouahli, F. Chigr, M. Najimi, and V. Compan.
- Hypothalamic Neuropeptide 26RFa Acts as an Incretin to Regulate Glucose Homeostasis. G. Prévost · L. Jeandel , A. Arabo, M. Coëffier, M. El Ouahli, M. Picot, D. Alexandre, F. Gobet, J. Leprince , H. Berrahmoune , P. Déchelotte, M. Malagon , C. Bonner , J. Kerr-Conte , F. Chigr, H. Lefebvre, Y. Anouar , N. Chartrel. *Diabetes* 04/2015; 64(8). DOI: 10.2337/db14-1864 · 8.10 Impact Factor.
- Prenatal stress induces vulnerability to nicotine addiction and alters D2 receptors' expression in the Nucleus Accumbens in adult rats. N. Said , S Lakehayli, M El Khachibi, M El Ouahli, S. Nadifi, F. Hakkou, and A. Tazi. *Neuroscience* 07/2015; 304. DOI:10.1016/j.neuroscience.2015.07.029 · 3.36 Impact Factor.
- Long-term effects of prenatal stress and diazepam on D2 receptor expression in the nucleus accumbens of adult rats. S. Lakehayli, N Said, M El Khachibi, M. El Ouahli, S Nadifi · F Hakkou, A Tazi. *Neuroscience Letters* 04/2015; 594. DOI:10.1016/j.neulet.2015.03.065 · 2.03 Impact Factor.
- Effect of Prenatal Stress on memory, nicotine withdrawal and 5HT1A expression in raphe nuclei of adult rats. N. Said, S Lakehayli, M El Khachibi, M El Ouahli, S Nadifi, F Hakkou, A Tazi. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 04/2015; 43. DOI:10.1016/j.ijdevneu.2015.04.008 · 2.58 Impact Factor.
- Essential heavy metals status in the brain of stressed rats. Zarouk Kamal, El Ouahli Mariama, Er-raoui Ghizlane, El Manja Kenza, Najimi Mohamed, Chigr Fatiha. *Frontiers*

in Human Neuroscience 01/2013; 7. OI:10.3389/conf.fnhum.2013.210.00075 · 3.63 Impact Factor.

- A recognition site for somatostatin-14 on the gabaa receptor complex in rat mesencephalon? Fatiha Chigr, El Manja Kenza, El Ouahli Mariama, Er-Raoui Ghizlane & Najimi Mohamed. Frontiers in Human Neuroscience 7 (2013).
- Modulation of the GABAA receptor by srif in rat thalamus. Fatiha Chigr, Mariama El Ouahli, Ghizlane Er-Raoui, Kamal Zerrouk and Mohamed Najimi in American Journal of Neuroscience; Volume 3, Issue 2; DOI: 10.3844/ amjnsp.2012.71.78, Page 71-78.
- Trace elements distribution in the brain of stressed rats. Zerrouk Kamal, Mohamed Najimi, Mohammed Chigr, Mariama El Ouahli, Ghizlane Er-Raoui and Fatiha Chigr in American Journal of Neuroscience; Volume 3, Issue 2; DOI: 10.3844/ amjnsp.2012.79.86, Page 79-86.

Participation à des congrès nationaux et internationaux

Communications

- Stress effects and serotonin 4 receptors in mouse Central nervous system: M. El Ouahli, F. Chigr, M. Najimi, V. Compan in 10th annual Canadian Neuroscience Meeting 2016 (CAN-ACN) held at the Sheraton Centre Toronto Hotel in Toronto.
- Les effets du stress et les récepteur 5-HT4 sur le système nerveux central de la souris: M. El Ouahli, F. Chigr, M. Najimi, V. Compan dans Le premier Congrès international des Sciences Pharmaceutiques Béni Mellal Maroc. Prix de la meilleure communication orale.
- Stress effects and serotonin 4 receptors in mouse CNS: M. El ouahli, F. Chigr, M. Najimi, V. Compan in International Symposium on Stress, Addiction, and Obesity, 2015. Prix de la meilleure communication orale.
- The hypothalamic neuropeptide 26RFa acts as an incretin to regulate glucose homeostasis.

M. EL Ouahli , G. Prévost, L. Jeandel, A. Arabo, M. Coëffier, M. Picot, D. Alexandre, F. Gobet, J. Leprince, H. Berrahmoune, P. Déchelotte, F. Chigr, H. Lefebvre, Y. Anouar, et N. Chartrel, In journée d'IRIB, Rouen.

- Adaptive mechanisms and structural plasticity accompany persistent anorexia through the serotonin 4 receptors: M. El ouahli, F. Chigr, M. Najimi, V. Compan, in society for neuroscien (SFN), CHICAGO.
- Les troubles des conduites alimentaires: Implications fonctionnelles du récepteur 5-HT4 de la sérotonine dans les troubles des conduites alimentaires et la neurogenèse liées aux stress : M. El Ouahli, F. Chigr, M. Najimi, V. Compan ; communication orale pour la première édition des journées doctoriales à Béni Mellal.
- New molecular targets upon the control of the serotonin 4 receptors involved in anorexia. M. El Ouahli, A. Jean, F. Chigr, M. Najimi, and V. Compan in 11e Colloque de la Société des Neurosciences, Lyon Grenoble.
- Studies on effect of stress paradigm in stress-induced behavioural. M. El ouahli, F. Chigr, V. Compan, E. Moyse, M. Najimi in SONA 2013, 11th international conference of the society of neuroscientists of Africa, Faculty of sciences Rabat, Morocco.
- A recognition site for somatostatin-14 on the GABAA receptor complex in rat mésencephalon?: F. Chigr, M. El Ouahli, K. El Manja, El , G. Er-Raoui & M. Najimi in MNS 2012, 4th Conference of the Mediterranean Neuroscience Society.
- Essential Heavy Metals Status in the brain of stressed Rats: K. Zarouk, M. El Ouahli, Ghizlane ER-RAOUI, K. El Manja , Najimi M., CHIGR F., in MNS 2012, 4th Conference of the Mediterranean Neuroscience Society.

Résumé

Le stress est connu pour son action délétère sur différents processus physiologiques des organismes vivants. Il engendre en ceci, des troubles ou des pathologies pouvant être chroniques, comme le cas des troubles alimentaires (anorexie, boulimie, ...) et les désordres métaboliques (diabète type 2,...). Les actions dépendent cependant du paradigme de stress ainsi que de son mode d'application, voire de son intensité. Cependant, les mécanismes impliqués dans la genèse de ces troubles suite à la survenue d'un stress sont loin d'être élucidés. Les travaux de la présente thèse ont pour objectif d'approcher ces mécanismes notamment pour le cas de l'anorexie et du diabète type II. Ainsi dans la première partie de cette thèse nous sommes intéressés à étudier les mécanismes par lesquels le cerveau inhibe l'appétit en dépit d'un besoin énergétique suite à l'application d'un stress de contrainte. Nous avons montré en ce sens que le stress de contrainte réduit la faim des souris en présence des récepteurs 5-HT4 de la sérotonine (Rs5-HT4) alors que son invalidation au niveau de noyau accumbens (NAc) atténue l'hypophagie induite par le stress. Ce dernier entraîne aussi des troubles comportementaux chez les souris invalidées pour le gène codant le Rs5-HT4 (KO) par rapport aux souris sauvages (WT). Nous avons également mis en évidence une absence d'augmentation de la production de CREB phosphorylé dans l'hypothalamus des souris KO après un stress de contrainte aigu. Des analyses de transcriptôme et de la PCR quantitative en temps réel ont permis de mettre en évidence que le Rs5-HT4 contrôle l'expression des facteurs de méthylation de l'ADN et l'expression de certains facteurs neurotrophiques. Nous avons aussi révélé que le nombre des épines dendritiques de cellules pyramidales dans le cortex préfrontal médial est réduit en absence des Rs5HT4. Dans la deuxième partie nous sommes intéressés à l'effet du stress oxydant induit par un régime gras ou par l'exposition au palmitate sur la sécrétion d'insuline en présence et en absence de la sélénoprotéine T (SelT) qui est une protéine anti-oxydante. Afin d'élucider le rôle de la SelT dans les cellules β pancréatiques, nous avons généré à l'aide d'une stratégie de Cre-Lox, des souris pancréatiques conditionnelles hétérozygotes (insCRE-SelT^{+/-}). L'administration de glucose aux souris hétérozygotes mâles sous un régime gras provoque une altération de la tolérance au glucose et une faible sensibilité à l'insuline par rapport aux souris hétérozygotes soumises à un régime standard. Nous avons également réalisé une étude in vitro en utilisant une lignée de cellules bêta MIN-6 avec ou sans SelT et soumise ou non à un traitement palmitate pendant 48h et nous avons montré que le palmitate n'affecte pas l'expression du gène SelT dans les cellules MIN-6, bien que l'invalidation de ce gène par les si-RNA SelT altère l'expression de glut-2.1 dans les cellules MIN-6 non traitées au palmitate. En utilisant la méthode ELISA, nous avons mis en évidence que l'invalidation de la SelT diminue la sécrétion d'insuline par la lignée cellulaire MIN-6.

Summary

Stress is known for its deleterious action on various physiological processes of living organisms. It generates many disorders or pathologies that could be chronic, as for eating (Anorexia, Bulimia ...) and metabolic (Type 2 Diabetes...) disorders. The deleterious effects depend on the stress paradigm, its mode of application, and even its intensity. However, the mechanisms involved in the genesis of these disorders in response to stress are far from being elucidated. The aim of this thesis is to assess these mechanisms especially for the case of anorexia and type II diabetes. In the first part of this thesis, we investigated the mechanisms by which the brain inhibits appetite despite an energy demand following the application of restraint stress, that is, the neuronal mechanisms that underlie the hypophagic effect induced by stress. We have shown that, in the presence of serotonin 5-HT₄ receptors (Rs5-HT₄), stress reduces appetite in mice while its invalidation in the nucleus accumbens (NAc) attenuates hypophagia, which leads to behavioral disorders in 5-HT₄ null mice (KO) compared to wild-type mice (WT). We also demonstrated an absence of increased phosphorylated CREB production in the hypothalamus of KO mice following acute stress. Transcriptome and quantitative real-time PCR analyzes revealed that Rs5-HT₄ was able to control the expression of DNA methylation factors and the expression of neurotrophic factors. We also revealed that the dendritic spine of pyramidal cells in the prefrontal cortex are reduced in the absence of Rs5HT₄. In the second part, we assessed the effect of oxidative stress induced by a fatty diet or by exposure to palmitate on the secretion of insulin, in the presence or the absence of selenoprotein T (SelT), an anti-oxidant protein. In order to elucidate the role of SelT in pancreatic β cells, we have generated heterozygous conditional pancreatic mice (insCRE-SelT +/-), using a Cre-Lox strategy, Glucose administration to male heterozygous mice under a fat diet caused impaired glucose tolerance and low insulin sensitivity compared to standard heterozygous mice. We also carried out an *in vitro* study testing the effect of SelT on MIN-6 cell line and with or without palmitate treatment for 48 hours. We showed that the palmitate does not affect the expression of the *SelT* gene in the MIN-6 cells, although SelT siRNA altered the expression of *glut-2.1* in MIN-6 cells not treated with palmitate. Using ELISA, we demonstrated that the non expression of SelT decreases insulin secretion in MIN-6 cell line. We also realized an *in vitro* study using a mouse insulinoma cells (MIN-6) in the presence and absence of SelT, and with or without exposure to a palmitate treatment for 48 hours. We showed that the palmitate does not affect the expression of the *SelT* gene in the MIN-6 cell line, although the transfection of this gene with siRNA to SelT alters the expression of *glut-2.1* gene in MIN-6 cell not treated with the palmitate. Using the ELISA, we demonstrated that the transfection of the cells with siRNA to SelT decreased insulin secretion by the MIN-6 cell line.

Liste des abréviations

Partie I:

5-HIAA	acide 5-hydroxy-indolacétique
5-HT	5-hydroxytryptamine : sérotonine
8-OH-DPAT	8-hydroxy-2-di-n-propylamino-tétraline
ACTH	« adreno-corticotropin hormon » hormone adrénocorticotrope
AGRP	« agouti-related peptide »
AMPC	adénosine monophosphate cyclique
ARNi	petit acide ribonucléique interférent
ARNm	acide ribonucléique messenger
CART	cocaine- and amphetamine-regulated transcript
CCK	cholécystokinine
CPFm	cortex préfrontal médian
CREB	« cAMP responsive element binding protein »
CRF	« corticotropin releasing hormon » corticolibérine
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
DA	Dopamine
DSM IV-TR	« diagnostic and statistical manuel of mental disorders, fourth edition, text revision »
EGR-1	Early growth response protein 1
FRET	« fluorescence resonance energy transfer »
GABA	acide γ -aminobutyrique
HSV-Rs5-HT4(a)	virus <i>Herpes simplex</i> dont l'amplicon contient l'ADN complémentaire du variant d'épissage (a) des Rs5-HT4
ICAM-5	Intercellular adhesion molecule 5
i.c.v	injection intracérébroventriculaire
i.p.	injection intrapéritonéale
ISRS	inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine
MAO A	monoamine oxydase A
MDMA	3,4-N-méthylénédioxyméthamphétamine
α -MSH	« alpha-melanocyte stimulating hormon » : alpha-mélanocortine
NAc	noyau accumbens
NPY	neuropeptide Y
NRD	noyau du raphé dorsal
NRM	noyau du raphé médian
pCREB	forme phosphorylée (activée) de CREB
PKA	protéine kinase A
PKC	protéine kinase C
POMC	pro-opiomélanocortine
PYY	peptide YY
R5-HT4(x)	variant d'épissage (x) des récepteurs 4 de la sérotonine
R5-HT1A	récepteur 5-HT1A

R5-HT1B	récepteur 5-HT1B
R5-HT2C	récepteur 5-HT2C
Rs5-HT4	récepteurs 5-HT4
RCPG	récepteurs couplés aux protéines G
RT-PCR	Real time polymérase chain reaction
SERT	transporteur de la sérotonine
TPH	tryptophane hydroxylase
TRH	thyroïdolibérine

Partie II:

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
AMPK	<i>5' adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
ATF4	Activating transcription factor 4
ATF6	Activating transcription factor 6
CaMKK	<i>Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2</i>
C-fos	<i>Finkel Biskis Jinkins osteosarcoma-related oncogene</i>
CHOP	CCAAT-enhancer-binding protein HOMologous Protein
DAG	Diacylglycérol
DT2	Diabète de type II
ERN	Espèce réactive de l'azote
ERO	Espèce réactive de l'oxygène
GLUT	Glucose transporter
GLP-1	Glucagon like peptide-1
GPX	Glutathion peroxydase
GRP78	Glucose Regulated Protein 78
GSIS	Glucose stimulated insulin secretion
GSH	Glutathion
PACAP	<i>Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide</i>
PC12	Cellules de phéochromocytome de rat
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PKA	Protéine kinase A
PKC	Protéine kinase C
PKG	Protéine kinase G
RCPG	Récepteurs couplés aux protéines G
RE	Réticulum endoplasmique
ROS	Reactive Oxygen Species
SBP2	SECIS-binding protein 2
Se	Sélénium
Sec	Sélenocystéine
SECIS	<i>Sélenocystéine insertion sequence</i>

SeIT
SeP
SOD
TRX
TrxR
XBP-1

Sélénoprotéine T
Sélénoprotéine P
Superoxyde dismutase
Thiorédoxine
Thiorédoxine réductase
X-box binding protein 1