

Histologie

STRESS NUTRITIONNEL CHEZ *PSAMMOMYS OBESUS*. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GLANDE SURRÉNALE

par

Naïma OMARI ¹, Yasmina Aït AKLI ¹, François LABROUSSE ²,

Manuella DELAGE-CORRE ², Marie-Jeanne LE BOUTET ²,

Fatima HADJ-BEKKOUCHE ³

Le rat des sables diurne (*Psammomys obesus*), rongeur déserticole, se nourrit exclusivement de plantes salées de la famille des Chénopodiacées qui poussent dans son biotope, à la différence des autres rongeurs qui partagent ce milieu (*gerbillus* et *Meriones libycus* en particulier). Cet animal présente un intérêt particulier car privé de cette alimentation et ainsi soumis à un stress nutritionnel, il développe un syndrome diabétique comparable au diabète clinique. Il constitue ainsi un modèle expérimental de première importance pour une meilleure approche du diabète humain.

L'hyperglycémie peut s'aggraver par un désordre des glandes endocrines, autres que le pancréas endocrine, notamment par une hyperproduction de glucocorticoïdes par le cortex surrénalien, d'adrénaline par la médullosurrénale.

Il nous a paru intéressant d'aborder une étude de la glande surrénale sur le plan histologique, histochimique et ultrastructural.

Nos expériences ont duré 6 mois sur 15 *Psammomys* adultes, mâles, répartis en 2 lots.
– 6 animaux (témoins) reçoivent la plante halophile (régime naturel) ;
– 9 autres reçoivent un aliment standard pour rongeur (biscuits M25 d'Extralabo) et de l'eau salée à 0,9 % « ad libitum ».

Le régime standard de laboratoire entraîne une obésité et un syndrome diabétique qui ont induit des modifications histophysiologiques de la surrénale. Cette glande montre une architecture différente par rapport aux témoins, marquée par une hypertrophie du cortex au détriment de la médullaire. En outre le cortex surrénalien des animaux diabétiques répond positivement au réactif de Schiff et au noir soudan, principalement la zone réticulée.

L'ultrastructure des zones glomérulées, fasciculées et réticulées chez ces animaux est caractérisée par une membrane plasmique estompée, l'élargissement de l'espace intercellulaire, la dilatation du réticulum endoplasmique lisse (REL), la désintégration des mitochondries, de nombreux lysosomes, une vacuolisation cellulaire et l'infiltration de la zone réticulée par le tissu conjonctif.

Bulletin de la Société zoologique de France 132 (3)

La médullosurrénale des animaux diabétiques montre des cellules dégranulées, des mitochondries désintégrées, de nombreux lysosomes et une vacuolisation significative. Ainsi lorsque *Psammomys* est soumis à un stress nutritionnel, il développe des changements histophysiologiques et ultrastructuraux liés à un dysfonctionnement de la glande surrénale et à des désordres métaboliques. Par conséquent nous pouvons conclure que, dans son biotope, l'activité de la glande surrénale pour le rat des sables diurne (*Psammomys obesus*) constitue un mécanisme d'adaptation aux conditions de l'environnement.

Mots clés : Rat des sables, plantes halophiles, stress nutritionnel, régime hypercalorique, diabète sucré, glande surrénale, ultrastructure.

Nutritional stress in *Psammomys obesus*: physiopathology of the adrenal gland

The diurnal sand rat (*Psammomys obesus*), a desert rodent, exclusively eats salted plants of the family Chenopodiaceae which grow in its biotope, unlike the other rodents that share this habitat (*Gerbillus* and *Meriones libycus* in particular). This animal is of particular interest because, deprived of this food and thus subjected to a nutritional stress, it develops a diabetic syndrome comparable to clinical diabetes. It thus constitutes an experimental model of importance for a better understanding of human diabetes.

The hyperglycaemia can be aggravated by an endocrinal gland disorder (other than the pancreas), especially a hyperproduction of glucocorticoides by the adrenal cortex and of adrenalin by the adrenal medulla. It therefore appeared interesting to undertake a histological, histochemical and ultrastructural study of the adrenal gland.

Our experiments, which lasted 6 months, were carried out on 15 adult male *Psammomys* divided into 2 lots:

- 6 animals (control) received halophilous plants (natural diet);
- 9 others received standard rodent food (Extralabo M25 biscuits) and salted water at 0.9 % *ad libitum*.

The standard laboratory diet lead to obesity and a diabetic syndrome, inducing histophysiological modifications of the adrenal gland. This gland shows a different architecture compared to the control, noticeable a hypertrophy of the cortex, to the detriment of the medullar. Moreover, the adrenal cortex of the diabetic animals, stained positively with Schiff and Sudan black, mainly in the reticularis zone.

The ultrastructure of the glomerulosa, fasciculata and reticularis zones in these animals is characterized by a blurred plasmic membrane, a widening of the intercellular space, a dilation of the smooth endoplasmic reticulum (SER), the disintegration of the mitochondria, many lysosomes, a cellular vacuolization and the infiltration by conjunctive tissue of the reticularis zone.

The medullar of these diabetic animals shows ungranulated cells, disintegrated mitochondria, many lysosomes and a significant vacuolization.

Thus, when *Psammomys* is submitted to a nutritional stress, it develops histophysiological and ultrastructural changes, resulting from a dysfunction of the adrenal gland and metabolic disorders.

Consequently we can conclude that, in its natural biotope, the activity of the adrenal gland of the diurnal sand rat (*Psammomys obesus*) constitutes an adaptive mechanism to the conditions of the environment.

Key words: Sand rat, halophilous plants, nutritional stress, hypercaloric diet, diabetes mellitus, adrenal gland, ultrastructure.

Stress nutritionnel chez *Psammomys obesus*

Introduction

Le rat des sables diurne (*Psammomys obesus*), rongeur déserticole de la famille des gerbillidés, se nourrit exclusivement de plantes à faibles valeurs caloriques et à concentration élevée en sel (MARQUIE *et al.*, 1980). Cet animal présente un intérêt particulier car, soumis en captivité à un stress nutritionnel, il développe un syndrome diabétique de type 2. Nous l'avons choisi pour mieux comprendre les mécanismes étiopathogéniques qui pourraient être à l'origine de la maladie diabétique chez l'homme. Les travaux antérieurs du laboratoire ont montré que, dès l'arrivée des rats des sables au laboratoire et après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), 38 % révèlent une intolérance au glucose marquée par une hyperglycémie.

En effet, 60 % de ces rats des sables développent une obésité caractérisée par une augmentation du poids corporel liée à une hyperinsulinémie plasmatique et 40 % un diabète de la maturité avec une hyperglycémie, une hyperlipémie et une hyperinsulinémie exagérée lorsqu'ils sont soumis à un régime hypercalorique. Par ailleurs ces animaux présentent des affections cardio-vasculaires manifestes (BENZAZZOUG, 1981).

Aussi, nous avons analysé au cours de ce syndrome l'influence du dysfonctionnement métabolique sur le système endocrinien, en particulier le complexe surrénalien, dont certaines hormones notamment le cortisol et l'adrénaline s'opposent à l'action de l'insuline, puisqu'elles stimulent la néoglucogenèse. (CHAN *et al.*, 2002 ; INOUYE *et al.*, 2002).

L'histopathologie du complexe surrénalien, suite au stress nutritionnel chez cette espèce (*Psammomys obesus*) invoque probablement un rôle potentialisateur du cortisol et de l'adrénaline à l'égard de l'action diabétogène du régime hypercalorique.

Matériel et méthodes

Écologie de l'animal

Le rat des sables (*Psammomys obesus*) est largement réparti dans le nord de l'Afrique, en particulier dans les régions sahariennes de l'Algérie. Les animaux sont capturés dans la région de Beni-Abbès (Wilaya de Bechar), où la température moyenne annuelle est de 22°C à 25°C et où les précipitations sont peu fréquentes.

Rongeur strictement herbivore, *Psammomys obesus* ne se trouve que dans le biotope lui assurant une abondance de végétaux pendant toute l'année. Cette végétation ne prospère que dans les lits d'oueds, les dépressions sableuses ou argileuses, les ravins et les pieds des falaises où le sol conserve un certain taux d'humidité.

Psammomys obesus vit à l'âge adulte dans un terrier individuel. En général les orifices des terriers sont à la base de dômes de terre sablonneux, recouvert par des touffes de plantes halophiles où dominent les Chénopodiacées : *Traganum nudatum*, *Salsola foetida*, *Suaeda mollis*.

Une analyse de ces plantes fait apparaître une très forte teneur en cendre (30 à 40 % de poids sec) et en particulier en sodium (706 mEq/kg), potassium (153mEq/g), chlore (161 mEq/kg) et acide oxalique (421 mEq/kg). Ces plantes sont riches en eau (80 %).

Bulletin de la Société zoologique de France 132 (3)

Chez ce rongeur, la période de reproduction se situe en avril-juin (AMIRAT *et al.*, 1975). La durée de gestation est de 23 jours selon PRANGE *et al.* (1968) et de 25 jours selon PETTER (1961). Le nombre de fœtus varie de 3 à 7.

À ces facteurs écologiques s'ajoute une adaptation des principales fonctions physiologiques en vue de réduire les pertes d'eau. *Psammomys obesus* produit des urines très concentrées en urée et en électrolytes et ne contenant que très peu d'eau (AMIRAT, 1985). Le système endocrinien, notamment les hormones corticosurréaliennes, doit jouer un rôle essentiel dans cette adaptation physiologique des métabolismes énergétiques et hydrominéaux à l'environnement extérieur (AMIRAT, 1985).

Conditions d'élevage et régimes alimentaires

Pour éviter tout stress, des conditions proches de celles des biotopes naturels ont été recréées au sein de l'animalerie du laboratoire, en particulier la température est maintenue à $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et l'humidité comprise entre 60 et 80 % ; la luminosité est fournie par un éclairage intermittent (12 h/jour).

Régime naturel

À leur arrivée au laboratoire, un régime alimentaire à base de plantes halophiles des biotopes d'origine est maintenu pendant une quinzaine de jours, durée qui correspond à la période d'adaptation à la vie en captivité (PRANGE *et al.*, 1968). Progressivement cette nourriture est remplacée par une plante halophile, également de la famille des Chénopodiacées, mais poussant en bordure de mer (Anse de Kouali à Tipaza – Algérie), *Suaeda mollis*. Pour une prise journalière de 50 g, l'animal reçoit approximativement 20 à 22 cal./jour (BELARBI, 1990).

Régime standard

Il s'agit d'un régime équilibré, sous forme de biscuits M25 d'Extralabo, adapté aux besoins des rats et des souris de laboratoire. L'animal consomme approximativement 32,5 cal./jour pour une prise de 10 g/jour de ce régime, qui est hypercalorique pour *Psammomys obesus*. Le passage du régime alimentaire à base de plantes halophiles au régime standard se fait également de façon progressive.

Nos expériences ont été effectuées sur des rats des sables (*Psammomys obesus*) adultes âgés de 3 à 6 mois, de sexe mâle, pesant 70 à 100 g en début d'expérience.

Nos investigations ont porté sur 15 rats et ont duré 6 mois. Nous avons réparti les animaux en deux lots :

- un groupe témoin de 6 animaux reçoit pendant 6 mois un régime naturel (plantes halophiles) ;
- un deuxième groupe de 9 animaux reçoit l'aliment standard de laboratoire pendant 6 mois et de l'eau salée à 0,9 % « ad libitum ».

Techniques opératoires

Les animaux sont pesés tous les quinze jours. Le bilan métabolique et hormonal est établi à partir de prélèvements sanguins. Ces derniers sont effectués une fois par

Stress nutritionnel chez *Psammomys obesus*

mois sur l'animal conscient, par ponction au niveau du sinus rétro-orbital. Le sang est ensuite centrifugé à 3000 tours/min. pendant 10 minutes. Le plasma obtenu est stocké à -25° C. jusqu'au moment des dosages.

Les glandes surrénales sont prélevées après une fixation in situ par perfusion (BALEYDIER, 1973). Après anesthésie par injection intrapéritonéale d'uréthane à 25 % soit 0.4 ml/100g de poids corporel, trois perfusions s'effectuent sur l'ensemble des animaux par voie intracardiaque avec des fixateurs adéquats : le Bouin aqueux pour l'étude morphologique, le Bouin de Hollande sublimé et le liquide de Ciaccio pour l'étude histochimique et enfin le glutaraldehyde à 2.5 % dilué dans le tampon Sorensen à pH 7.1 et à la température de + 4°C pour l'étude ultrastructurale. La durée de la perfusion est de 15 à 20 min. Les différentes glandes surrénales prélevées sont conservées, dans chaque fixateur restant, pendant 2 à 3 jours pour la morphologie et l'histochimie et 1 à 2 heures dans le glutaraldehyde puis post-fixées au tétroxyde d'osmium pour l'ultrastructure.

Après fixation, ces fragments de surrénales sont lavés, déshydratés avec de l'éthanol et inclus dans la paraffine pour l'étude morpho-histochimique et dans une résine époxy 812 pour l'étude ultrastructurale.

Les coupes de 4 à 5 µm d'épaisseur sont colorées par l'Azan de Heidenhain, pour l'étude topographique, le P.A.S. et le noir Soudan pour l'histochimie (GABE, 1968).

Les coupes semi fines, préalablement colorées par le bleu de toluidine phéniqué, permettent d'identifier les zones glomérulées, fasciculées, réticulées et médullaires de la glande surrénale.

Les coupes ultrafines sont alors effectuées, montées sur des grilles (HR24 Cu/Rh 200 mesh) et contrastées par l'acétate d'uranyle (WATSON, 1958) et le citrate de plomb (REYNOLDS, 1963).

Les observations sont effectuées avec un microscope photonique (Leitz) et le microscope électronique (Philips M10) du Service d'Anatomie pathologique du CHRU Dupuytren de Limoges.

Techniques analytiques

Le glucose sanguin est dosé par la méthode (G.O.D-P.A.P) de TRINDER (1969), les triglycérides plasmatiques par la méthode enzymatique colorimétrique (FOSSATI & PRINCIPE, 1982), le cholestérol total par la méthode de SIEDEL (1981) et l'insuline par la méthode radio-immunologique de WIDE & PORATH (1966).

Techniques des mesures morphométriques

Les mesures ont été réalisées sur des coupes histologiques des glandes surrénales des animaux témoins, obèses et diabétiques. La hauteur des différentes zones, corticale et médullaire, a été calculée par un micromètre oculaire gradué au centième de millimètres.

[Objectif 100 : une division correspond à 12,5 µm]

Traitements statistiques**1/ Test de Student**

La moyenne arithmétique \bar{X} des valeurs individuelles est calculée pour chaque série et pour chaque paramètre ; elle est suivie par la valeur de l'erreur standard à la moyenne « ESM » qui constitue l'intervalle de confiance de celle-ci :

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{N} \quad N : \text{nombre d'animaux} ; X : \text{chaque donnée}$$

$$ESM = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N(N-1)}}$$

La validité statistique des différences entre les moyennes est évaluée d'après le test « t » de Fischer Student et la valeur de probabilité « p » ;

$$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{\sqrt{S^2 \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}} \quad \bar{X}_1 \text{ et } \bar{X}_2 : \text{Moyennes à comparer} ; N_1 \text{ et } N_2 : \text{Nombre de valeurs pour chaque moyenne.}$$

La valeur de « t » calculée pour un nombre de degré de liberté $(N_1 + N_2) - 2$ fixe le degré de signification « p », lu dans la table de Student.

2/ Test de W. Wilcoxon

Test non paramétrique utilisé en présence d'échantillons n'obéissant pas à la loi normale de Gauss. La valeur « Σ » de Wilcoxon est donnée par la relation suivante :

$$\Sigma = \frac{W_A - \frac{1}{2} n_A(n_A + n_B + 1)}{\sqrt{\frac{n_A n_B}{12} (n_A + n_B + 1)}}$$

Σ désigne la valeur entre deux moyennes

W_A : somme des rangs du lot A

n_A : valeur moyenne de la hauteur des différentes zones de la surrénale pour les animaux du lot A.

n_B : valeur moyenne de la hauteur des différentes zones de la surrénale pour les animaux du lot B.

Ce test n'a été utilisé que pour l'étude morphométrique des différentes zones de la surrénale.

Résultats**Poids corporel et paramètres biochimiques**

Après 3 mois de régime standard de laboratoire, les animaux du deuxième lot évoluent différemment, certains développent une obésité et d'autres un syndrome diabétique.

Après 6 mois de régime hypercalorique, le poids corporel augmente de 27,86 % chez les animaux obèses et de 40,74 % chez les animaux diabétiques. Cette augmentation (tableau 1) est peu significative ($p < 0,05$) chez les premiers et significative chez les diabétiques ($p < 0,02$).

Stress nutritionnel chez *Psammomys obesus*

Tableau 1

Évolution pondérale et variation moyenne de certains paramètres biochimiques plasmatiques chez le rat des sables (*Psammomys, obesus*) rendu obèse et diabétique par un régime hypercalorique durant 6 mois.

Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne.

Obèses vs Témoins ; Diabétiques vs Témoins.

* p < 0.05 peu significatif ** p < 0.02 significatif *** p < 0.01 très significatif.

Table 1

Weight evolution and average variation of plasmatic biochemical parameters in sand rats made obese and diabetic by a hypercaloric diet during 6 months.

The average values are shown with standard errors.

Obese vs. Control ; Diabetic vs. Control.

** p < 0.05 weakly significant ** p < 0.02 significant ***p<very significant.*

Effectifs	Nature du régime	Durée du régime en mois	Poids (g)	Glycémie (g/l)	Triglycérides (g/l)	Cholestérol (g/l)	Insuline (µU/ml)
6 témoins	Plantes halophiles	0 mois	94.50 ± 7.36	0.72 ± 0.06	0.67 ± 0.20	0.59 ± 0.06	30.60 ± 2.06
		3 mois	98.40 ± 3.04	0.72 ± 0.13	0.78 ± 0.18	0.67 ± 0.09	35.00 ± 2.70
		6 mois	102.33 ± 9.11	0.79 ± 0.09	0.66 ± 0.11	0.64 ± 0.08	33.10 ± 2.50
5 obèses	Régime standard de laboratoire	0 mois	98.40 ± 3.04	0.72 ± 0.13	0.78 ± 0.18	0.67 ± 0.09	35.00 ± 2.7
		3 mois	111.00 ± 4.50	0.56 ± 0.03	1.38 ± 0.21*	1.03 ± 0.08**	201.00 ± 19***
		6 mois	110.00 ± 9.75*	0.85 ± 0.25	2.16 ± 0.39***	1.23 ± 0.30**	265.30 ± 21.2***
4 diabétiques	Régime standard de laboratoire	0 mois	102.33 ± 9.11	0.79 ± 0.09	0.66 ± 0.11	0.64 ± 0.08	33.10 ± 2.50
		3 mois	120.83 ± 4.70	0.83 ± 0.47	1.45 ± 0.47**	1.20 ± 0.10*	309.00 ± 27.50***
		6 mois	133.00 ± 10**	1.89 ± 0.43***	2.53 ± 0.36***	1.54 ± 0.28**	384.00 ± 24.00***

La glycémie ne subit pas de variation chez les animaux obèses ; elle s'établit à $0,85 \pm 0,25$ g/l. En revanche, chez les animaux diabétiques elle atteint $1,89 \pm 0,43$ g/l. L'augmentation est de 166,1 % par rapport aux animaux témoins du même groupe (tableau 1) et est significative ($p < 0,02$).

La lipidémie montre une augmentation importante. Après 3 mois de régime standard, les triglycérides atteignent les valeurs de 1,38 g/l chez les animaux obèses et 1,45g/l chez les diabétiques. Après 6 mois, l'augmentation est de 116,4 % chez les animaux obèses ($p < 0,02$) et 222,38 % chez les animaux diabétiques ($p < 0,01$) par rapport aux témoins (tableau 1).

Bulletin de la Société zoologique de France 132 (3)

Le cholestérol sanguin avec une valeur de 0,67 g/l chez le témoin, s'élève 3 mois après l'instauration du régime standard à 1,03 g/l ($p < 0,02$) et 1,20 g/l ($p < 0,02$), respectivement chez l'obèse et chez le diabétique (tableau 1). Cette augmentation est significative et varie entre 1,23 g/l et 1,54 g/l dans les deux groupes d'animaux en fin d'expérimentation.

L'insulinémie chez les animaux témoins est de $30,60 \pm 2,06$ μ UI/ml ; elle s'élève à $265,30 \pm 21,20$ μ UI/ml chez l'obèse et à $384,00 \pm 24,00$ μ UI/ml chez le diabétique (tableau 1) ; dans les deux derniers cas l'augmentation est très significative ($p < 0,01$).

Analyses morphométriques des zones corticales et médullaires

L'instauration du régime hypercalorique entraîne une augmentation de la hauteur du cortex par rapport à celle de l'animal témoin, de 30,31 % chez l'obèse et de 63,03 % chez le diabétique (tableau 2).

La hauteur moyenne de la zone médullaire est de $64,25 \pm 5,16$ μ m chez le témoin, de $52,01 \pm 6,49$ μ m chez l'obèse et de $29,84 \pm 2,35$ μ m chez le diabétique (tableau 2). La diminution est significative ($p < 0,02$) et correspond à 19,05 % chez l'obèse et à 53,55 % chez le diabétique.

Tableau 2

Morphométrie des zones corticales et médullaires de la glande surrénale des rats des sables rendus diabétiques par un régime hypercalorique durant 6 mois.
Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne.
Obèses vs Témoins ; Diabétiques vs Témoins.
* $p < 0,05$ ** $p < 0,02$

Table 2

*Morphometry of the cortical and medullar zones of the adrenal gland of sand rat made diabetic by a hypercaloric diet during 6 months.
The average values are shown with standard errors.
Obese vs. Control ; Diabetic vs. Control.
* $p < 0,05$ weakly significant ** $p < 0,02$ significant.*

Périodes	0 mois	3 mois	6 mois
Cortex (μ m)	6 Témoins	5 Obèses	4 Diabétiques
	105.45 ± 7.10	137.42 ± 10.44	$171.92 \pm 15.61^*$
Médullaire (μ m)	64.25 ± 5.16	$52.01 \pm 6.49^*$	$29 \pm 2.35^{**}$

1) Histologie et histochimie de la glande surrénale des rats des sables soumis au régime standard de laboratoire durant six mois

Les différentes observations, histologiques et histochimiques, réalisées au niveau des glandes surrénales des animaux obèses et diabétiques par rapport aux animaux témoins mettent en évidence une augmentation de la hauteur des zones fasciculées et réticulées avec des cellules volumineuses (fig. 1a ; fig. 1b ; fig. 1c).

Stress nutritionnel chez *Psammomys obesus*

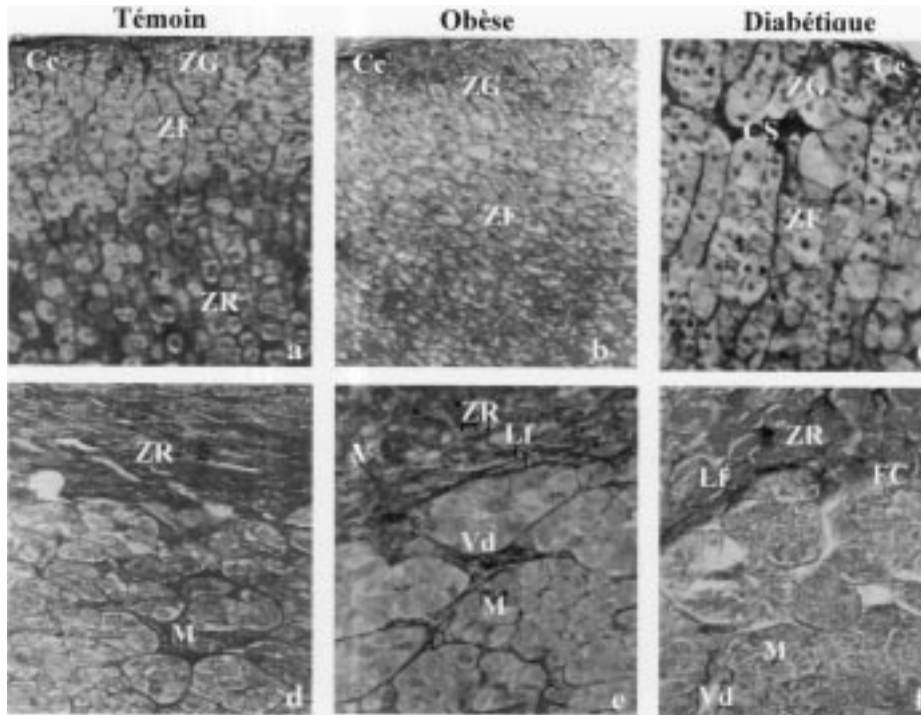


Figure 1

Structure de la glande surrénale du rat des sables (*Psammomys obesus*) témoins, obèses et diabétiques. Coloration par l'Azan de Heidenhain.

Cortical Zone : (a : x 96 ; b : x 96 ; c : x 96).

ZG (Zone Glomérulée) ; ZF (Zone Fasciculée) ; ZR (Zone Réticulée) ; CS (Capillaires Sanguins) ; Cc (Capsule conjonctive).

Zone médullaire : (d : x 192 ; e : x 192 ; f : x 192).

ZR (Zone Réticulée) ; M (Médullaire) ; FC (Conjonctives Fibres) ; Lf (Lipofuschines) ; V (Vacuolisations) ; Vd (Veines dilatées).

Figure 1

Structure of the adrenal gland in control, obese and diabetic sand rats. Stained with Heidenhain's Azan.

Cortical zone : (a : x 96 ; b : x 96 ; c : x 96).

ZG (Glomerulosa Zone) ; Zf (Fasciculata Zone) ; ZR (Reticularis Zone) ; Cs (Bloody Capillaries) ; Cc (conjunctive Capsule).

Medullar zone : (D : x 192 ; E : x 192 ; F : x 192).

ZR (Reticularis Zone) ; M (Medullar) ; FC (Conjunctive fibres) ; Lf (Lipofuschines) ; V (Vacuolizations) ; Vd (dilated veins).

Bulletin de la Société zoologique de France 132 (3)

La zone réticulée de l'animal diabétique présente des vacuolisations et des infiltrations par du tissu conjonctif (fig. 1d ; fig. 1e ; fig. 1f).

La zone médullaire chez ces mêmes animaux révèle des veines dilatées. Chez le rat obèse, les cellules de cette zone sont volumineuses et richement granuleuses alors que chez l'animal diabétique, par rapport à celles des animaux témoins (fig. 1d ; fig. 1e ; fig. 1f), ces cellules sont partiellement ou complètement dégranulées.

L'histochimie de la glande surrénale des animaux témoins, obèses et diabétiques révèle une réaction de Schiff (P.A.S.) positive et une soudanophilie au niveau de la zone réticulée. Par rapport aux animaux témoins, la zone réticulée des rats obèses et diabétiques montre d'importants dépôts rougeâtres (P.A.S) et noirâtres (noir soudan) ainsi que de nombreuses vacuoles (fig. 2a ; fig. 2b ; fig. 2c ; fig. 2e ; fig. 2f ; fig. 2g ; fig. 2h).

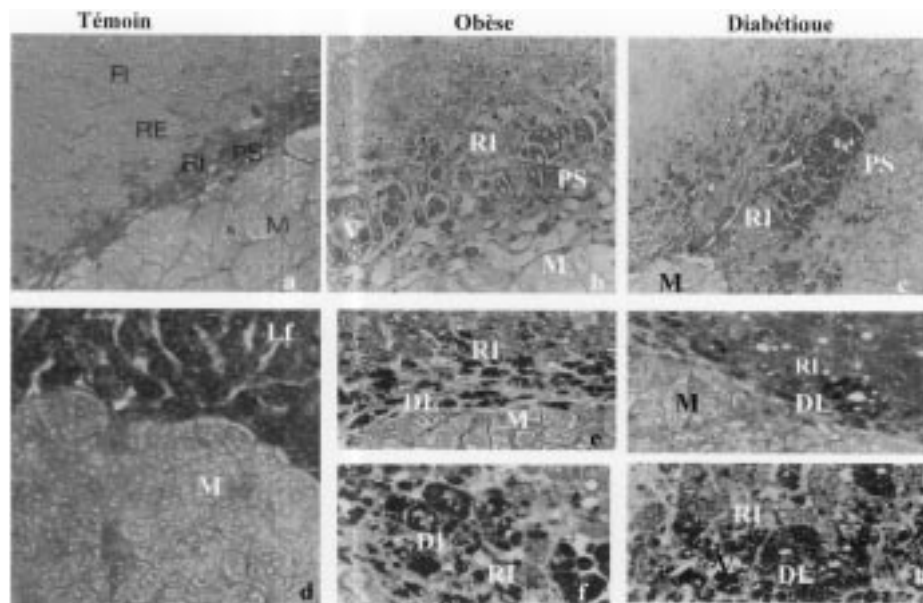


Figure 2

Histochimie de la glande surrénale des rats des sables témoins, obèses et diabétiques.
Coloration par le réactif de Schiff (PAS) et par le noir soudan.

Zones corticales et médullaires :

(a : x 96 ; b : x 96 ; c : x 96 ; d : x 192 ; e : x 192 ; f : x 384 ; g : x 192 ; h : x 384).

FI (Fasciculée Interne) ; RE (Réticulée externe) ; RI (Réticulée Interne) ; Lf (Lipofuschines) ;
PS (Polysaccharides) ; V (Vacuolisations) ; DL (Dépôts lipidiques).

Figure 2

*Histochemistry of the adrenal gland in control, obese and diabetic sand rats.
Stained with Schiff's reagent (PAS) and Sudan black.*

Cortical and medullar zones :

(a : x 96 ; b : x 96 ; c : x 96 ; d : x 192 ; e : x 192 ; f : x 384 ; g : x 192 ; h : x 384).

FI (Internal Fasciculata) ; RE (External Reticularis) ; RI (Internal Reticularis) ;
Lf (Lipofuschines) ; PS (Polysaccharides) ; V (Vacuolizations) ; DL (Lipidic deposits).

Stress nutritionnel chez *Psammomys obesus*

Les cellules des zones glomérulées, fasciculées et médullaires de tous les animaux ne présentent aucune réaction au réactif de Schiff (P.A.S.) et au noir soudan (fig. 2d ; fig. 2e ; fig. 2f ; fig. 2g ; fig. 2h).

2) Ultrastructure de la glande surrénale chez les rats des sables nourris au régime standard de laboratoire durant six mois.

a) Le cortex

- La zone glomérulée des animaux obèses (fig. 3c : x 3900 ; fig. 3d : x 11500) et diabétiques (fig. 3e : x 2950 ; fig. 3f : x 5200) par rapport à celle des rats témoins (fig. 3a : x 2950 ; fig. 3b : x 15500) présente des espaces intercellulaires dilatés, des membranes cellulaires pour certaines estompées, des mitochondries volumineuses à crêtes plus ou moins désintégrées (surtout chez le diabétique), un réticulum endoplasmique lisse abondant, de nombreuses inclusions lipidiques et une intense vacuolisation.

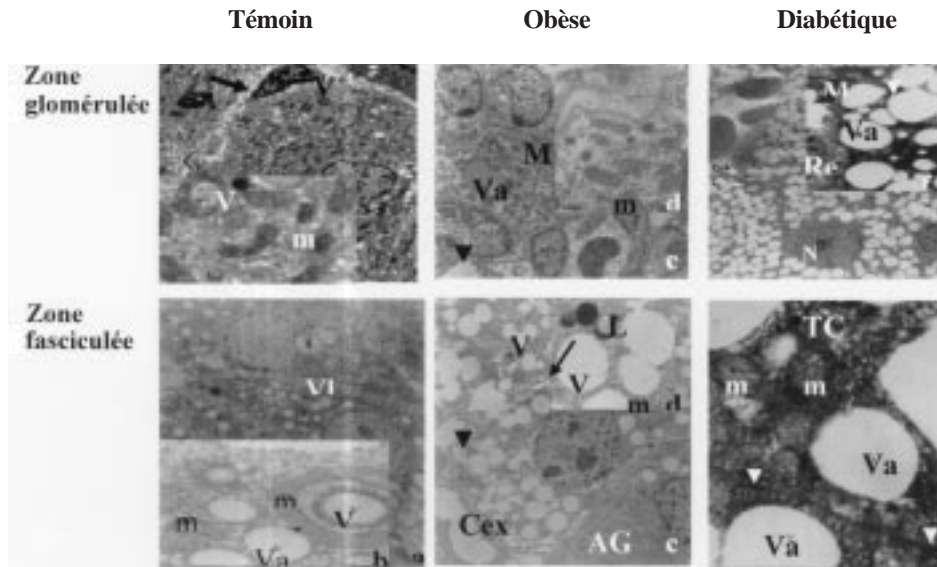
- La zone fasciculée des animaux obèses (fig. 3c : x 3900 ; fig. 3d : x 15500) et diabétiques (fig. 3e : x 15500) par rapport aux rats témoins (fig. 3a : x 2950 ; fig. 3b : x 15500) se caractérise par des cellules épithéliales glandulaires très volumineuses, des espaces intercellulaires exagérés, des membranes plasmiques estompées, un complexe jonctionnel développé, un noyau central riche en euchromatine, un réticulum endoplasmique très dilaté, un appareil de golgi volumineux, de nombreuses vacuoles lipidiques et de nombreuses mitochondries en bâtonnets ou sphériques, parfois désintégrées. Nous signalons également une fibrose au niveau de cette zone.

- La zone réticulée des rats des sables obèses et diabétiques révèle des membranes plasmiques invisibles, une richesse en lysosomes secondaires et des corps résiduels (fig. 3c : x 3900 ; fig. 3d : x 8900). Au niveau de cette zone, nous notons en particulier chez les rats diabétiques (fig. 3e : x 1650 ; fig. 3f : x 5200 ; fig. 3g : x 15500) par rapport aux témoins (fig. 3a : x 1200 ; fig. 3b : x 39000) un important dépôt noirâtre, une intense vacuolisation ainsi qu'une installation d'une fibrose intercellulaire.

b) La médullaire

Chez les animaux obèses (fig. 3c : x 3950 ; fig. 3d : x 6610) par rapport aux témoins (fig. 3a : x 2950 ; fig. 3b : x 28500), la médullosurrénale montre un réticulum endoplasmique granulaire très abondant, un appareil de Golgi et des mitochondries très volumineux et une présence de lysosomes.

Chez les rats diabétiques (fig. 3e : x 3900 ; fig. 3f : x 8900 ; fig. 3g : x 11500) par rapport aux témoins (fig. 3a : x 2950 ; fig. 3b : x 28500), les cellules sont dégranulées et fortement vacuolisées. Les noyaux sont pycnotiques, les membranes plasmiques estompées et les mitochondries désintégrées. Notons la présence d'un grand nombre de lysosomes.

**Figure 3**

Aspect ultrastructural d'une portion de la zone glomérulée, fasciculée, réticulée et médullaire des rats des sables normaux, obèses et diabétiques.

Zone glomérulée : (a : x 2950 ; b : x 15500 ; c : x 3900 ; d : x 11500 ; e : x 2950 ; f : x 5200).

Cex (Capillaires sanguins) ; \blacktriangle (endothélium sinusoïde) ; m (mitochondries à crêtes atypiques) ;

V (Vacuoles autophagiques) ; Re (Réticulum endoplasmique lisse) ;

\blacktriangledown (Espace intercellulaire) ; M (Membrane cellulaire) ; Va (Vacuolisations).

Zone fasciculée : (a : x 2950 ; b : x 15500 ; c : x 3900 ; d : x 15500 ; e : x 15500).

m (mitochondries sphériques ou en bâtonnets avec des crêtes atypiques) ; Re (Réticulum endoplasmique

lisse, abondant et dilaté) ; V (Vacuoles autophagiques) ; N (Noyau) ; \blacktriangledown (Espace intercellulaire dilaté) ;

AG (Appareil de Golgi) ; VI (Vacuoles lipidiques) ; TC (Tissu Conjonctif).

Zone réticulée : (a : x 1200 ; b : x 39000 ; c : x 3900 ; d : x 8900 ; e : x 1650 ; f : x 5200 ; g : x 15500).

Re (Réticulum endoplasmique vésiculaire ou lamellaire) ; Cp (Corps polylamellaires) ;

V (Vacuoles autophagiques) ; Lf (Lipofuschines) ; Cr (Corps résiduels) ; Va (Vacuolisations).

Zone médullaire : (a : x 2950 ; b : x 28500 ; c : x 3950 ; d : x 6610 ; e : x 3900 ;

f : x 8900 ; g : x 11500).

S (cellules sombres) ; Ge (Grains elliptiques) ; C (Cellules claires) ; h (halo périphérique) ; REG

(Réticulum Endoplasmique Granulaire) ; m (mitochondries typiques) ; Va (Vacuolisations) ; M

(Membrane plasmique) ; L (Lysosomes) ; \blacktriangledown (Espace intercellulaire dilaté).

Figure 3

Ultrastructural aspect of a portion of the glomerulosa, fasciculata, reticularis and medullar zone in normal, obese and diabetic sand rats.

Glomerulosa zone : (a : x 2950 ; b : x 15500 ; c : x 3900 ; d : x 11500 ; e : x 2950 ; f : x 5200).

Cex (blood Capillaries) ; \blacktriangle (sinusoid endothelium) ; m (mitochondria with atypical crests) ;

V (autophagic vacuoles) ; Re (smooth endoplasmic reticulum) ; \blacktriangledown (intercellular space) ;

M (cellular membrane) ; Va (vacuolizations).

Fasciculata zone : (a : x 2950 ; b : x 15500 ; C : x 3900 ; D : x 15500 ; E : x 15500).

m (spherical or rodlike mitochondria with atypical crests) ; Re (abundant and dilated smooth

endoplasmic reticulum) ; V (autophagic vacuoles) ; N (nucleus) ; \blacktriangledown (dilated intercellular space) ;

AG (Golgi apparatus) ; VI (lipidic vacuoles) ; Tc (conjunctive tissue).

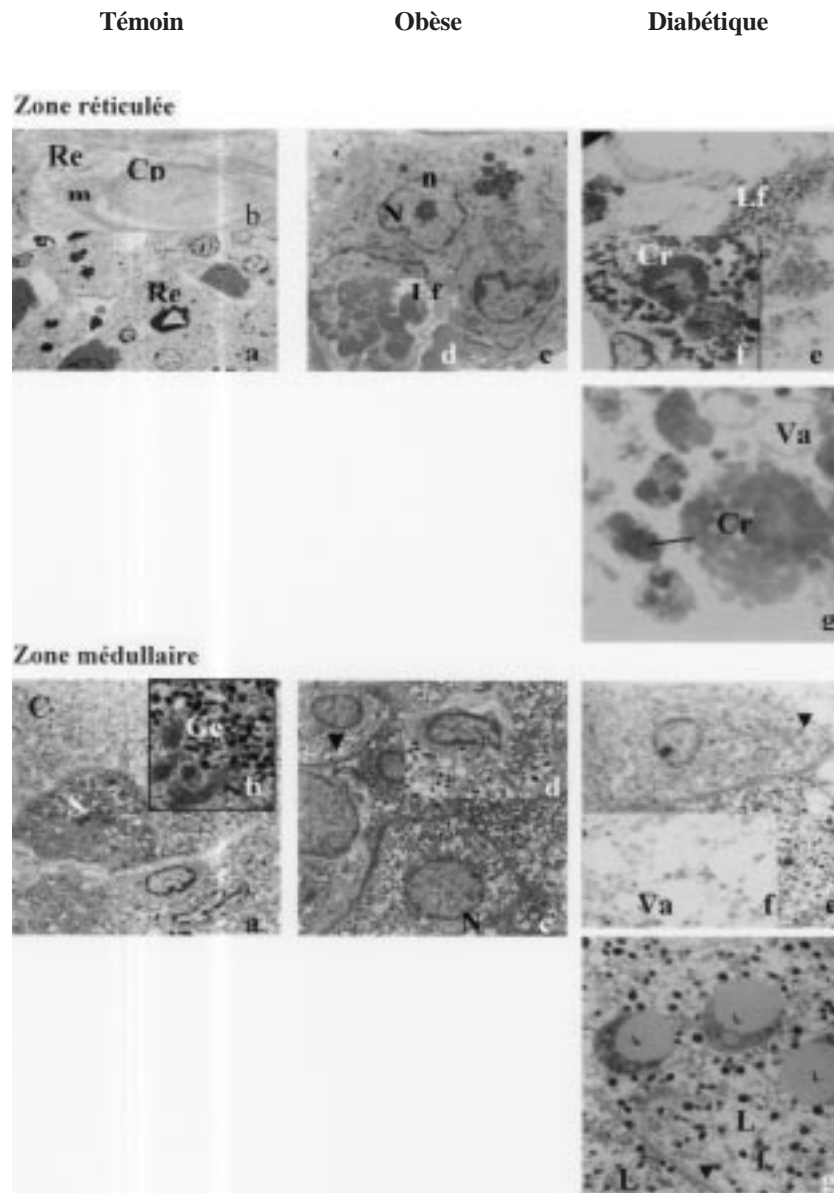
Stress nutritionnel chez *Psammomys obesus*

Figure 3 (suite)

Reticularis zone : (a : x 1200 ; b : x 39000 ; C : x 3900 ; D : x 8900 ; E : x 1650 ; F : x 5200 ; G : x 15500).

Re (vesicular or lamellate endoplasmic reticulum) ; CP (polylamellate bodies) ;

V (autophagic vacuoles) ; Lf (lipofuschines) ; Cr (residual bodies) ; Va (vacuolizations).

Medullar zone : (a : x 2950 ; b : x 28500 ; c : x 3950 ; d : x 6610 ; e : x 3900 ; f : x 8900 ; g : x 11500).

S (dark cells) ; Ge (elliptic grains) ; C (clear cells) ; H (peripheral halation) ;

Reg (granular endoplasmic reticulum) ; m (typical mitochondria), Va (vacuolizations) ;

M (plasmic membrane) ; L (lysosomes) ; (dilated intercellular space).

Discussion

L'apport d'un régime standard de laboratoire pendant 6 mois, entraîne chez 60 % des rats des sables une obésité avec hyperinsulinémie et un syndrome diabétique chez 40 % d'animaux.

Les troubles métaboliques (gain de poids, hyperglycémie, hyperinsulinémie et hyperlipidémie) observés chez ces animaux sont caractéristiques du diabète de type 2 (MARQUIE *et al.*, 1981).

Par ailleurs, plusieurs travaux rapportent qu'une surcharge calorique entraîne des manifestations diabétiques chez *Psammomys obesus* (AHARONSON *et al.*, 1969). Il est intéressant de rappeler que, dès l'arrivée des animaux au laboratoire, des tests de tolérance au glucose sont effectués et que 38 % de ces animaux révèlent une hyperglycémie (MARQUIE *et al.* ; 1980). Ces résultats suggèrent une prédisposition au diabète liée probablement à l'existence de caractères génétiques. STUNKARD (1988) constate que les enfants obèses ne peuvent être issus que de parents tous deux obèses. Il conclut que l'hérédité peut jouer un rôle important dans l'obésité et le développement d'un diabète. Nos travaux rejoignent ces résultats, puisque nos animaux obèses ne développent pas tous un syndrome diabétique.

L'étude morphométrique, effectuée sur la glande surrénale des rats obèses et diabétiques, s'accorde avec les résultats biochimiques. En effet, après six mois de régime hypercalorique nous observons une extension des zones fasciculées et réticulées, sans doute consécutive aux perturbations métaboliques. Ce résultat est en accord avec les travaux de APPEL *et al.* (1979), qui ont montré une expansion du volume cortical chez la souris yellow KK, caractérisée par une obésité et un diabète sucré. HESS *et al.* (2003) ont établi une relation étroite entre le diabète sucré et l'hypercorticisme chez le chien. Chez nos animaux, obèses et diabétiques, cette hypertrophie serait due à une stimulation de la corticosurrénale par une synthèse accrue de l'ACTH. L'examen de la glande surrénale post-mortem chez *Psammomys obesus* en captivité montre un état d'hypertrophie de la zone corticale (KÖHLER *et al.*, 1982).

Cet effet a été également observé par BOUDOCHA (1990) chez le rat des sables castré, par MALENDOWICZ (1992) chez le hamster traité par l'animoglutéthimide et signalé également par IAMS & WEXLER (1977) chez le rat Wistar adulte atteint de diabète induit par l'alloxane.

La régression de la médullosurrénale observée chez nos animaux obèses et diabétiques est également retrouvée par WILKE & HILLARD (1994) chez les rats Wistar BB rendus diabétiques par la streptozotocine et par GALLEGO *et al.* (2003) lors d'un diabète à long terme. D'après FRENKEL (1972) les animaux en captivité présentent un désordre de la glycorégulation entraînant ainsi une importante sécrétion des catécholamines suggérant certainement un rôle dans l'adaptation au stress.

L'histologie de la glande surrénale des animaux stressés nutritionnellement pendant six mois est en parfaite harmonie avec les résultats morphométriques. L'hyperactivité cellulaire de la zone corticale a été constatée également après castration du rat Wistar (KASPARZAK, 1986) : la hauteur du cortex surrénalien augmente, la zone fasciculée et la zone réticulée s'hypertrophient.

Stress nutritionnel chez *Psammomys obesus*

Les modifications ultrastructurales des cellules glomérulées, fasciculées et réticulées chez le rat des sables soumis au stress nutritionnel pendant 6 mois sont également observées par PASQUALI *et al.* (2002) chez les sujets génétiquement obèses. Pour LIU & SHU (1996) il s'agit d'une dégradation des organites au niveau des cellules de la zone glomérulée chez le rat rendu diabétique par la streptozotocine.

Psammomys obesus est un rongeur déserticole capable d'équilibrer sa balance hydrosodée face à un excès de sels de sodium contenus dans sa nourriture naturelle, en produisant une urine fortement concentrée. Par conséquent l'architecture cellulaire de la zone glomérulée reste comparable à celle du rat de laboratoire. L'institution du régime standard de laboratoire, qui s'avère hypercalorique et pauvre en sels de sodium, et de l'eau salée *ad libitum* chez *Psammomys obesus* en captivité, provoque une réaction corticale spectaculaire en réponse à ce stress. Les cellules de la zone glomérulée apparaissent volumineuses avec un noyau arrondi et riche en euchromatine. Cet aspect serait lié à une hyperproduction hormonale à savoir l'aldostérone. L'action principale de cette dernière est la genèse de l'ARNm qui code pour la synthèse d'une protéine stimulatrice [ATP Na⁺ K⁺] du transport actif du sodium qui dans notre expérimentation est apporté par l'eau salée. Ce sodium fixé joue un rôle important dans l'absorption du glucose d'origine alimentaire (FERRE & GIRARD, 1990). En outre de nombreuses inclusions lipidiques au niveau de cette zone, ont été observées par BUZUEVA *et al.* (2002) chez le rat stressé. Ces auteurs y ont noté une richesse en antioxydases protégeant ainsi les lipides d'une peroxydation.

Les cellules de la zone réticulée, chez l'animal diabétique, montrent d'importants dépôts noirâtres mettant en évidence une accumulation lipidique intense. Ces dépôts résulteraient probablement de l'hyperfonctionnement de ces cellules ou de produits de peroxydation lipidiques (dégradation oxydative des acides gras membranaires insaturés) selon GABE (1968). Cette observation surviendrait probablement d'une action paracrine des zones fasciculées et glomérulées. En effet MURRAY *et al.* (2003) rapportent qu'il existe une interaction cellulaire de la zone fasciculée et réticulée par un micro-système (channels) chez les mammifères. Ce mécanisme de communications entre cellules est noté au niveau de la zone fasciculée par ZAMFIR *et al.* (2002). Ces systèmes jonctionnels seraient à l'origine d'un contrôle et/ou d'une régulation hormonale s'effectuant entre les cellules des zones fasciculées et réticulées. Certains auteurs émettent l'hypothèse d'une production accrue d'androgènes. D'après OBUT (1998), les androgènes jouent un rôle important dans l'adaptation stable et entière de l'organisme face au stress et préviennent les anomalies qui lui sont associées, telles que le diabète, l'athérosclérose et l'hypertension.

Chez notre rongeur en captivité, la zone réticulée semble répondre au stress nutritionnel de façon importante. Largement étendue, elle induit une nette hypertrophie liée à une hyperactivité cellulaire. Cette observation peut être en accord avec l'hypothèse d'une hypersécrétion d'androgènes qui entraînerait une déplétion du taux du cholestérol total sanguin, il s'ensuivrait une régression du taux du cortisol et un blocage de la néoglucogenèse. L'animal soumis au régime hypercalorique tenterait ainsi de réguler son homéostasie glucidique, autrement dit la régulation de sa glycémie. La sécrétion d'androgènes pourrait résulter d'une augmentation du taux de cholestérol plasmatique suite à une stéatose hépatique (KOCEIR, 2005).

Bulletin de la Société zoologique de France 132 (3)

Les perturbations ultrastructurales observées à ce niveau chez le rat des sables obèse et diabétique exprimeraient un dysfonctionnement de cette dernière à l'égard du régime standard hypercalorique et des changements climatiques. *Psammomys obesus*, dans son biotope, possède une faible pression artérielle (8,33 mmHg) ; la dégranulation partielle ou totale des cellules médullaires, face au stress nutritionnel, témoigne d'une hyperexcrétion des hormones, adrénaline et noradrénaline probablement utilisées dans la régulation métabolique et la pression artérielle. En effet, les travaux de HOROWITZ (1993) rapportent une augmentation de la fréquence cardiaque chez *Psammomys obesus*, suite aux variations climatiques.

Conclusion

Nos résultats mettent en évidence un dysfonctionnement métabolique lié au régime standard de laboratoire. Chez le rat des sables, un diabète sucré s'installe caractérisé par une hyperglycémie, une hyperinsulinémie, une hyperlipidémie et une hypertrophie du cortex surrénalien, principalement de la zone réticulée. Ces résultats constituent pour nous des données originales et nous laissent émettre certaines hypothèses qui seraient :

- la voie de biosynthèse du cortisol et de la cortisone serait déviée vers la biosynthèse des androgènes par une défaillance, suite probablement aux perturbations métaboliques, au niveau de l'enzyme 11 β hydroxylase responsable du passage du désoxycortisol au cortisol d'une part et de la 21OH progestérone à la corticostérone d'autre part ;
- le feed-back qui devrait inhiber l'augmentation anormale d'ACTH ne s'exerce plus, par suite probablement d'une incapacité à reconnaître les récepteurs des glucocorticoïdes ;
- l'hyperinsulinémie chez l'obèse, serait à l'origine d'un défaut post-récepteur de l'insuline. SHAFRIR (1995) propose l'existence d'un gène économe qui serait dirigé vers le récepteur tyrosine Kinase et la réduction de sa fonction serait l'expression initiale d'une hyperinsulinémie chez le rat des sables soumis au régime hypercalorique ;
- l'augmentation de l'insuline serait à l'origine de l'élévation du taux d'ACTH dans le sang. En effet ZIVE & SHAFRIR (1995) suggèrent que l'insulinorésistance entraîne une sécrétion d'hormones (glucocorticoïdes) contre insuline *via* la glande hypophyse chez le rat des sables soumis à un régime hypercalorique. Ainsi le rat des sables représenterait un modèle expérimental de choix valable pour l'étude du diabète humain par rapport à sa sensibilité à développer un diabète non insulino-dépendant en cas de stress.

1. Laboratoire de Nutrition et Métabolisme – Physiologie,
F.S.B. – USTHB, BP 32, Alger.

2. Service d'Anatomie Pathologique,
Hôpital Dupuytren, 2, avenue Martin Luther King,
87042 Limoges Cedex France.

3 Laboratoire d'Endocrinologie, F.S.B. – USTHB, BP 32, Alger.
e-mail : omarinaima13@yahoo.fr

Stress nutritionnel chez *Psammomys obesus*

RÉFÉRENCES

- AHARONSON, Z., SHANI, J. & SULMAN, F.G. (1969).- Insulin secretion *in vitro* by the pancreas of the sand rat (*Psammomys obesus*). Hypoglycemic effect of the Sal bush (*Atriplex halimus*) a feeding source of the sand rat (*Psammomys obesus*). *Diabetologia*, **5**, 379-383.
- AMIRAT, Z., KHAMMAR, F. & BRUDIEUX R. (1975).- Variations pondérales saisonnières de l'appareil reproducteur de la surrénale et du rein chez le rat des sables (*Psammomys obesus*) du Sahara occidental algérien. *Bull. Soc. Hist. Nat. Afr. Nord*, Alger, **66**, 31-60.
- AMIRAT, Z. & BRUDIEUX R. (1983).- Seasonal determination of the metabolic clearance of aldosterone in the adult male sand rat (*Psammomys obesus*). *C.R. seances Acad. Sci III*, t. **297**, 601-603.
- AMIRAT, Z. (1985).- Variations saisonnières des activités glucocorticoïdes et minéralo-corticoïdes de la surrénale d'un rongeur désertique, le rat des sables (*Psammomys obesus*). Mise en évidence et déterminisme endogène. [Doctorat 3^e cycle]. Alger : USTHB.
- ANDREIS, P.G., MAZZOCCHI, G., CAVALLINI, L., REBUFFAT, P. & NUSSDORFER, G.G. (1990).- Morphology and functional responses of isolated zona glomerulosa cells of streptozotocin - induced diabetic rats. *Exp. Pathol.*, **39** (2), 65-71.
- APPEL, M.C., SCHILBY, B.A., KAMARA, J.A. & SORENSEN, R.L. (1979).- Adrenal gland involvement in mice with hereditary obesity and diabetes mellitus morphological studies. *Diabetologia*, **16** (6), 391-398.
- BALEYDIER, C.J. (1973).- *Microscopie*, **17**, 233.
- BELARBI, C.D. (1990).- Effet de la thérapeutique aux sulfamides hypoglycémisants sur les troubles lipidiques et les complications vasculaires entraînées chez le rat des sables (*Psammomys obesus*) rendu diabétique. Stade du diabète de la maturité par un régime athérogène [Thèse de Magister]. Alger : USTHB.
- BENZAOUZOU, Y. (1981).- Approche biologique d'un modèle expérimental pour l'étude du diabète chez le rat des sables (*Psammomys obesus*). Morphologie, histoenzymologie et ultra-structure du rein, du myocarde et de la peau après régimes hypo et hypercalorique. [Thèse 3^e cycle]. Alger : USTHB.
- BOUDOCHA, D. (1990).- Effets de la castration sur la corticosurrénale d'un rongeur désertique : le rat des sables (*Psammomys obesus*). Étude histologique et déterminisme du contenu surrénalien en androsténone. [Thèse de Magister]. Alger : USTHB.
- BUZUEVA, I.I., SHMERLING, M.D., FILIUSHINA, E.E., MARKEL, A.L. & IAKOBSON, S. (2002).- Structure of the adrenal gland in rat strain with hereditary stress-induced arterial hypertension nursed by Wistar dams. *Morfologija*, 2002, **122** (5), 66-69.
- CHAN, O., CHAN, S., ENOUY, K., SHUM, K., MATTHEWS, G. & VRANIC, M. (2002) Diabetes Impairs Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) responses to Hypoglycaemia, and Insulin Treatment Normalizes HPA but not Epinephrine Responses. *Diabetes*, **51**, 1681-1689.
- FERRE, P. & GIRARD, J. (1990).- Régulation de la glycémie. In traité de diabétologie. Tchobrousky, Slama, G., Assan, R., Erychet, P., 88-112.
- FOSSATI, P. & PRINCIPE, L. (1982).- Enzymatic determination of total serum triglycerides. *Clin. Chem.*, **8**, 2077.
- FRENKEL, G. (1972).- Studies on the prediabetes of the sand rat, *Psammomys obesus*. *Isr J. Med. Sci.*, **8**, 758.
- GABE, M. (1958).- *Techniques histologiques*. Édition Masson et Cie.
- GALLEGO, M., SETIEN, R., IZQUIERDO, M.J. & CASIS, E. (2003).- Diabetes-induced biochemical changes in central and periphery catecholaminergic systems. *Physiol. Res.*, **52** (6), 735-741.
- HACKEL, D.B. (1967).- Effects of caloric restriction on the glucose tolerance and plasma insulin of the sand rat. *Metabolism*, **16** (12), 1113-1139.

Bulletin de la Société zoologique de France 132 (3)

- HESS, R.S., KASS, P.H. & VAN WINKEL, T.J. (2003).- Association between diabetes mellitus, Hypothyroidism or hyper adrenocorticism, and atherosclerosis in dog. *J. Vet. Intern. Med.*, Jul.-Aug., **17** (4), 489-494.
- HOROWITZ, M. (1993).- Mechanism of heat acclimation induced bradycardia in the sand rat. *J. basic clin. Physiol. Pharmacol.*, **4**, 37-46.
- IAMS, S.G. & WEXLER, B.C. (1977).- Alloxane diabetes in spontaneously hypertensive rats gravimetric metabolic and histopathological alterations. *British journal of experimental pathology*, September 15, **58**, 2, 177-199, vol. **189**, n° 6.
- INOUYE, K., CHAN, O., RIDDELL, M.C., AKIRAV, E., MATTHEWS, G. & VRANIC M. (2002).- Mechanisms of impaired hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function in diabetes: reduced counter regulatory responsiveness to hypoglycaemia. *Diabetes Nutr. Metab.*, oct., **15** (5), 348-355.
- KASPARZAK, A. (1986).- Sex differences in adrenocortical structure and function XII. The effects of gonadectomy and testosterone or oestradiol replacement on mitotic activity of the rat adrenal cortex. *Ex. Clin. Endocrinol.*, **87**, 26-30.
- KAZAMA, Y., NOGUCHI, T., KAWABE, T., SI IROSU, N., TAKEI, K., KOBAYASHI, K. *et al.*, (1985).- A case of Cushing's syndrome associated with possible adrenomedullary hyperplasia. *Endocrinol. Japan*, **32** (3), 355-359.
- KOCEIR, E.A. (2005).- Régulation du métabolisme énergétique du foie chez *Psammomys obesus*, modèle du diabète non insulino-dépendant humain. [Doctorat Es Sciences Naturelles]. Alger, USTHB.
- KOHLER, E. & KNOSPE, S. (1980).- Glucose metabolism and responsiveness of muscle to insulin during the development of diabetes in sand rats. *Endokrinologie*, **75**, 225-234.
- LIU, C. & SHU, C. (1996).- Morphological studies of the adrenal zona glomerulosa cells and thyroid and pituitary glands in streptozotocin-induced experimental diabetic rats. *Chung Hua Ping Li Hsueh Tsa Chih. Dec.*, **25** (6), 358-360.
- MALENDOWICZ, L.K. (1986).- Sex differences in adrenocortical structure and function XII. The effects of gonadectomy and testosterone or oestradiol replacement on mitotic activity of the rat adrenal cortex. *Exp. Clin. Endocrinol.*, **87**, 26-30.
- MALENDOWICZ, L.K. (1992).- ACTH - induced ultrastructural changes in the zona fasciculata of the hamster adrenal cortex. Intraadrenal thrombi regulator of corticosteroid secretion. *Histol. Histopath.*, **7**, 57-62.
- MARQUIE, G., PETKOV, P. & DUHAULT, J., (1980).- Diabetic syndrome in sand rat (*Psammomys obesus*) with special reference to the pancreas : XVII. Annual meetings of the European association of the study of the diabetes. *Diabetologia*, **19**, 254.
- MARQUIE, G. (1981).- Insulin dependant diabetes, the later phase of the disease in sand rats. Abstract, *Diabetologia*, **21**, 266.
- MURRAY DAVIS, S.A.K. & GRAY, V. (2003).- ACTH and adrenocortical gap junctions. *Microsc. Res. Tech.*, Jun 15, **61** (3), 240-246.
- OBUT, T.A. (1998).- Dehydroepiandrosterone, reticular area of adrenal cortex and resistance to stress and disease. *Vest Ross Akad. Med. Nank.*, **10**, 18-22.
- PASQUALI, R., VICENNATI, V. & GAMBINERI, A. (2002).- Adrenal and gonadal function in obesity. *J. Endocrinol. Invest.*, Nov., **25** (10), 893-898.
- PRANGE, H.D., SCHMIDT, N.K. & HACKEL D.B. (1968).- Care and breeding of the fat sand rat (*Psammomys obesus*) Cretzschmar. *Lab. Animal. care*, **18**, 2, 170-181.
- PETTER, F. (1961).- Répartition géographique et écologie des rongeurs désertiques de la région paléarctique. *Mammalia*, Ser. A, 3479.
- REYNOLDS, E.S. (1963).- The use of lead citrate at high pH as electron opaque stains in electron microscopy. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **17**, 208-212.

Stress nutritionnel chez *Psammomys obesus*

- SCHMIDT-NIELSEN, K., HAINES, M.B. & HACKEL, D.B. (1964).- Diabetes mellitus in the sand rat induced by standard laboratory diets. *Sciences*, **143**, 681-691.
- SCHNEIDER, EG. & ROBINSON, TV. (1991).- Insulin prevents glucose induced inhibition of angiotensin II – stimulated aldosterone secretion. *Horm. Metab. Res.*, **23**, 203-208.
- SHAFRIR, E. (1995).- Development consequences of insulin resistance : Lessons from animals with hyperinsulin. *Diabetes and metabolism*. Paris, **22**, 122-131.
- SIEDEL, J., SCHLUMBERGER, H., KLOSE, S. & ZIEGENBORN, J. (1981).- Boehringer Vannheim GmBH., *Clin. Chem. Clin. Biochem.*, **19**.
- STUNKARD, A.J. (1988).- Obesity: risk factors consequences and control. *Medical journal of Australia*, **148**, 522-527.
- TRINDER, P. (1969).- Determination of glucose in blood using glucose oxydase with an alternative oxygen acceptor. *Ann. Clin. Biochem.*, **6**, 24-27.
- WATSON, M. (1958).- Staining of tissue sections for electronic microscopy with heavy metals. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **4**, 475-478.
- WIDE & PORATH, J., (1966).- Radioimmunoassay of proteins with the use of sephadex coupled antibodies. *Biochem. Biophys. Acta.*, **130**, 257-260.
- WILKE, R.A. & HILLARD, C.J. (1994).- Decreased adrenal medullary catecholamine release in spontaneously diabetic BB-Wistar rats. Role of hypoglycaemia. *Diabetes*, May, **43** (5), 724-729.
- ZAMFIR, C.L., IRIMICA, L., INDREI, A., INDREI L.L., TRANDAFIRESCU, M. & CARJA. (2002).- The cell interaction mechanisms and specific reactions in zona fasciculata cells from the adrenal gland. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, Apr-Jun, **107** (2), 273-275.
- ZIVE, E. & SHAFRIR E. (1995).- *Psammomys obesus* : nutritionally induced NIDDM – Like syndrome on the thrifty gene. Back round. *Diabetes. Biochem. Israel*, **25**, 285-300.

