

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SIENTIFIQUE

- -
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA-

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE
EN VUE DE L'OPTENTION DU DIPLOME DE MAGISTER EN BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE
ENVIRONNEMENTALE
OPTION

PHYSIOLOGIE DES ADAPTATION CHEZ LES VERTEBRES

L'EFFET D'UN CORTICO-BLOQUANT « LE KETOCONAZOLE » CHEZ
UN MODELE ANIMALE DEPRESSIF (RAT WISTAR).

PRESENTE PAR : ATTOUI NAWEL

DEVANT LE JURY

PRESIDENT : TAHRAOUI A PROFESSEUR UNIVERSITE BADJI-MOKHTAR-ANNABA.
EXAMINATEUR: BOULAKOUD PROFESSEUR UNIVERSITE BADJI-MOKHTAR-ANNABA.
BOSSLAMA ZIHAD MC UNIVERSITE BADJI-MOKHTAR-ANNABA.

DIRECTEUR DE MEMOIRE : BAIRI A MADJID MC UNIVERSITE BADJI-MOKHTAR-ANNABA.

ANNEE : 2009/2010

Sommaire

1 : Introduction.....	01
2 : Matériel et Méthode.....	03
2/1 : Matériel biologique.....	03
2/1/1 : Animaux d'élevage.....	03
2/1/2 : Condition d'élevage.....	03
2/1/3 : Lotissement des animaux.....	04
2/2 : Méthode.....	04
2/2/1 : protocole.....	04
2/2/3: Traitement.....	05
2/2/3/1 : Administration de ketoconazole.....	05
2/2/3/2 : Structure chimique de ketoconazole.....	05
2/2/3/3 : Effet du ketoconazole.....	06
2/4 : Teste de réponse non conditionnée(les tests classiques émotionnelle).....	07
Déf01 : test du labyrinthe en croix surélevé.....	07
Déf 02:test du labyrinthe en open field.....	09
2/4/1: Les variables mesurées.....	11
2/4/1/1 :L'open field.....	11
2/4/1/2 labyrinthe en croix surélevé.....	11
2/4/2 : Protocole expérimentale.....	12
3 : Résultats.	13
4 : Discussions :.....	24
4/1/1 : L'effet de ketoconazole :.....	24
4/1/2 : Effet de séparation :.....	24
4/2 : Comportement observes en l'open field :.....	24
4/3 : Comportement observes en labyrinthe en croix surélevé :.....	25
5 : Annexes.....	33
6 : Conclusion et perspectives.....	39
7 : Références bibliographique.	

Dédicace :

Je dédie ce mémoire en premier lieu a ma source d'amour cher marie *Yacine*, et ma belle fille *loudjaine*, qui me soutenu avec leur cœur et âme, que dieu le protège toujours.

A ceux que ont toujours été présents pour moi en allumant ma vie, mon père et mes chère frères et tout ma famille et la famille de mon marie.

A tous mes amis et mes collègues universitaire Sour tous (Hamida, kamilia, et wafa).

A tous ce que j'aime de prés ou loin.

Remerciement :

Je tiens à remercier **Mr Tahraoui abdelkrim** professeur à l'université d'Annaba qui m'a honoré en acceptant de présider ce jury qu'il trouve ici l'expression de ma profonde considération.

C'est un honneur d'être en cadré par **Mr Bairi abdelmajid** qu'il soit grandement remercié d'avoir accepté de diriger mon travail avec attention et intérêt, pour sa disponibilité ses conseils et l'aide précieuse qu'il m'a procuré ainsi que sa judicieuse orientation. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je souhaite également remercier **Mr Boulakoud** qui ma honoré par son examinations de ce travail, qu'il trouve ici l'expression de ma considération distinguée.

J'exprime ma gratitude et ma reconnaissance à madame **Bousslama zihad** pour sa direction judicieuse, ses suggestions utiles son professionnalisme et son examinations précieuse de ce travail.

Remerciement :

Je tiens remercier beaucoup **Mlle Merzoug sameha**, Maitre Assistante au centre Universitaire d'EL-TARF pour ses aide de précieuse, sa disponibilité, et ses encouragements.

-LISTE DES FIGURES :

N°	FIGURES	N° PAGE
01	Modèle d'une cage dans l'animalerie.	03
02	Structure chimique de ketoconazole.	05
03	Le labyrinthe en croix surélevé (plus maze) (1955).	08
04	Le labyrinthe en croix surélevé (plus maze) (1986).	08
05	Le champ ouvert (open field) (1934).	09
06	Le champ ouvert (open field) (2004).	10
07	Le champ ouvert (open field) (2006).	10
08	Protocole illustré de la méthodologie générale.	12
09	Locomotions moyenne dans l'open field chez tous les lots avant le traitement.	13
10	Temps passé dans labyrinthe en croix surélevé dans tous les lots avant le traitement.	14
11	Locomotions moyenne dans l'open field	15

	chez lot T et lot 1 après le traitement	
12	Temps passé dans labyrinthe en croix surélevé dans le lot T et le lot 1 avant le traitement.	16
13	Locomotions moyenne dans l'open field chez le lot 1 avant et après le traitement.	17
14	Temps passé dans labyrinthe en croix surélevé dans le lot 1 avant et après le traitement.	18
15	Comment réagir le cortico-bloquant « ketoconazole » sur l'axe du stress.	22

-LISTE DES TABLEAUX :

N°	TABLEAUX	N° PAGE
01	Paramètres comportementaux des tous les lots dans l'open field avant le traitement.	23
02	Paramètres comportementaux des tous les lots dans labyrinthe en croix surélevé. avant le traitement	24
03	Paramètres comportementaux de lot T et le lot 1 dans l'open field après le traitement.	25
04	Paramètres comportementaux de lot T et le lot 1 dans labyrinthe en croix surélevé après le traitement.	26
05	Paramètres comportementaux de lot 1 avant et après le traitement dans l'open field.	26
06	Paramètres comportementaux de lot 1 avant et après le traitement dans labyrinthe en croix surélevé.	27

RESUME

Résumé:

Notre travail est basé sur étudier les conduites émotionnelles relative à l'anxiété et la peur chez les rats.

Les résultats obtenues montre que les rats séparés (stressés) présentent une faible d'anxiété par rapport les rats témoins (contrôles) avant le traitement

Mais après le traitement avec le cortico-bloquant « ketoconazole »les rats stressés montre une fort d'anxiété comme les rats témoins.

Mots clés :

Conduites émotionnelles relative à l'anxiété – rats séparés- le cortico-bloquant « ketoconazole ».

Abstract:

Our work is based on to study the emotional conducts relative to the anxiety and the fear at rats.

Results gotten watch that the separated rats (stress) present a weak of anxiety by report rats witnesses (controls) before the treatment

But after the treatment with the cortico blocking " ketoconazole " rats stress watch a strong of anxiety as rats witnesses.

Key words:

Emotional conducts relative to the anxiety - separated rats - the cortico blocking " ketoconazole ".

تتركز دراستنا على دراسة الانفعالات العصبية و الخوف عند الفئران البيضاء .

حيث أن النتائج المحصل عليها أثبتت أن الفئران العصبية أظهرت عدم الق
بالفئران الطبيعية وهذا قبل معالجتها.

أما بعد معالجتها بالكيوكونازول أظهرت قلق شديد مثلها مثل الفئران الطبيعية .

الكلمات المفتاحية :

الانفعالات العصبية ، الفئران العصبية ، الكيوكونازول .

INTRODUCTION

01 : INTRODUCTION.

Chez la plupart des espèces de mammifères, le développement des jeunes est relativement incomplet à la naissance et se poursuit jusqu'à l'âge adulte

Au cours de ce développement postnatale, de nombreux facteurs environnementaux vont interagir avec les facteurs génétiques et ainsi programmer le devenir biologique de l'individu. Ces interactions agissent en particulier sur la mise en place du système nerveux et déterminent alors le devenir comportemental du sujet.

La dépression nerveuse est l'une des conséquences d'une condition stressante intense. Elle représente une maladie très répandue dont les retombées sur la vie sociale, professionnelle et affective ne sont pas banales. L'humeur dépressive est associée à une perturbation des aires cérébrales (hippocampe, cortex préfrontal et

amygdale) impliquées dans la cognition et la coordination des différents comportements.(Yakubu et al,2007).

Chez le rat, la dépendance aux facteurs environnementaux est très importante de la naissance jusqu' au sevrage. Ainsi, de très nombreuses études menées de puis les années 1950 ont permis d'établir l'influence prépondérante de plusieurs types de stimulations précoces sur les comportements à l'âge adulte.

Parmi ces stimulations, des travaux montrent l'importance des facteurs sociaux (**Gentsch et al., 1982**) l'influence du comportement maternel est également prépondérante dans la programmation neurobiologique et dans le devenir comportemental des jeunes (**Francis et al .,j 1996 ; 1999 ; Francis et Heaney, 1999 ; Liu et al.,j1997**).

Le stress de séparation mere/progeniture consiste à la séparation maternelle quotidienne des petites pendant la période qui s'étend de la naissance jusqu'au sevrage.

Les premiers travaux à l'origine de la procédure de datent principalement des années 1950 (**Daly, 1973**).

En particulier, les travaux de **Levine et al (1956)** ont permis d'établir le Handling postnatale comme stimulation précoce efficace pour modifier la réactivité émotionnelle à l'âge adulte chez le rat. Dans une revue de questions récente. **Levine (2000)** d'écrit l'origine, assez fortuit de la procédure actuelle de Handling postnatal. Alors qu'ils travaillaient sur la recherche d'un modèle animal des traumatismes précoces, ils mettent en place un protocole constitue de trois groupes de rats (**Levine et al., 1956**). Groupe 01 : lot témoin. Les rats 2^{ème} groupe doivent permettre de modéliser l'expérience d'un traumatisme précoce (isolés 3 minutes par jour) avec un choc électriques. 3^{ème} groupe manipulé (Handled animal), dont les animaux isolés sans choc électrique. Après analyse des résultats qui montrent que le Handling postnatal est devenu une stimulation précoce très étudiée principalement dans le domaine de la réactivité émotionnelle.

Les premiers travaux visant à évaluer les effets de Handling sur la réactivité émotionnelle ont été réalisé principalement par des mesures dans les tests de réponse

non conditionnée (les tests classique) exemple : (l'open field (**Hall et Witeman, 1951**), le labyrinthe en croix surélevé (**Daly, 1973**)).

Dans ce cadre, nous avons essayé d'apprécier la part du système corticotrope dans la mise en place et la maturation des comportements chez les rongeurs. A cet effet, le recours à un cortico-bloquant était nécessaire pour évaluer l'impact de l'inhibition de ce système de régulation dans des situations aversives (séparation mère-progénitures).

MATERIEL ET METHODE

02 : Matériel et méthode.

2/1 : Matériel biologique.

2/1/1 : Animaux d'élevage.

-Le matériel biologique que nous avons choisi est des rats albinos *Rattus rattus* de la souche Wistar (mâle), provenant de l'institut Pasteur d'Alger.

Ces rats sont des mammifères nocturnes de l'ordre des rongeurs. La puberté survient entre 50 et 60 jours après la naissance chez les deux sexes. Un rat peut vivre de 2 à 3 ans dépendant de la souche du sexe.

2/1/2 : Condition d'élevage.

-Les animaux sont élevés dans une animalerie chauffée à 21°C, 23°C ; dans des cages de dimension standard (40x28x18 cm), translucides en polyéthylène, qui sont nettoyées régulièrement, la litière composée de copeaux de bois est changée tous les deux jours. La nourriture apportée aux animaux est confectionnée sous forme de bâtonnets constitués de maïs, d'orge, de lais et de compléments vitaminé (GAE ; groupe Agricole de l'Est, oum Elbouaghi). Quant à l'eau de boisson, elle est présentée dans des biberons adaptés au cages.



Fig01 : modèle d'une cage dans l'animalerie.

2/1/3 : Lotissement des animaux.

-Après une période de séparation (5 min, 30 min, 1h) de temps, pendant une semaine, nous avons choisi (20) mâles repartis en 04 lots expérimentaux : lot témoin (t), lot séparé 05 min, lot séparé 30min, lot séparé 01 heure. Les animaux restent sans traitement jusqu'à attendre l'âge adulte pour pouvoir leur passer le de l'open field et au labyrinthe en croix surélevé.

2/2 : Méthode.

Notre procédure consiste à retirer les petits dans une cage à part. La durée d'isolement est 05min, 30min, 01h, de temps pendant 07 jours de 1^{er} jour jusqu'au 7^{ème} jour (le jour 0 étant le jour de la naissance).

Après la dernière minute de séparation, les petits sont remplacés dans leur cage, pendant ce temps, les petits du groupe contrôle sont laissés tranquilles et ne sont pas dérangés qu'une fois par semaine au cours de nettoyage des cages.

Après l'adaptation de 03 moins on fait les tests de réponse non conditionné (classique), avec les calcules ; de défécation. Ensuite le traitement des rats séparé avec le corticobloquant « le ketoconazole » suivi des mêmes tests comportementaux.

2/2/1 : Protocole.

Tous les animaux, témoin compris, passent par les deux dispositifs pendant 30 minutes pour l'adaptation (pré-test). Ce pré-test est utilisé pour harmoniser la réaction primaire envers le dispositif. Les écarts observés par la suite ce sont dus à l'accommodation des animaux aux dispositifs comportementaux.

Pratiquement sont divisés les lots en 04 groupes :

1^{er} groupe : Ce sont les rats témoins ou bien contrôles (T). (Lot T).

2^{ème} groupe : Ce sont les rats séparés 05 minutes à ces mères chaque jour pendant une semaine (Lot5).

3^{ème} groupe : Ce sont les rats séparés 30 minutes à ces mères chaque jour pendant une semaine (Lot30).

4^{ème} groupe : Ce sont les rats séparés 01 heure de temps à ces mères chaque jour pendant une semaine (Lot1).

Le trouble qui indique ce modèle (Handling postnatal maternel) a la validité du visage avec quelques traits chimiques comme : les antifongiques de l'azole de spectre général utilisés pour le traitement superficiel et mycoses systémiques embryotoxicité et tératogénicité ont été rapportés dans quelques études quant ces drogues sont administrées à hauts doses aux rats enceintes. Exemple : (Fluconazole ; Ketoconazole) (Vanessa Christiane et Gínlhermino-Pereira, 2008).

2/2/3: Traitement.

2/2/3/1 : Administration de ketoconazole.

C'est un antifongique, dont l'effet secondaire principal réside dans sa capacité à inhiber le système corticotrope leur agissant sur les récepteurs glucocorticoïdes. (Vanessa Christiane et Gínlhermino-Pereira, 2008).

2/2/3/2 : Structure chimique de ketoconazole.

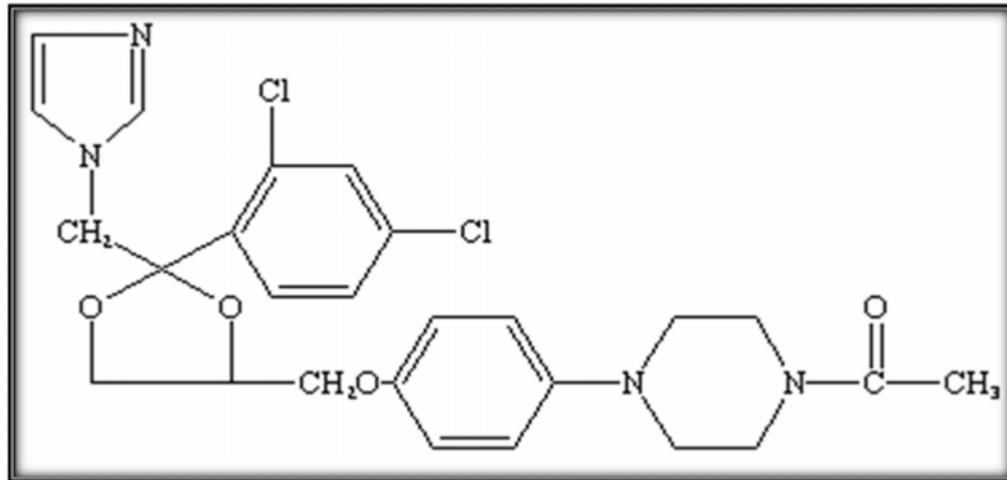


Fig. 02 : Structure chimique de ketoconazole (Vanessa Christiane et Gnlhermino-Pereira, 2008).

02/2/3/3 : Effets du ketoconazole.

-Le ketoconazole est généralement réalisé comme :

Inhibe la sécrétion de l'Androgène surrénale humain à la dose de 600mg par jour oralement.

Bloque la synthèse d'Adrenocorticosteroides.

Utilisée à forte dose est considéré comme drogue. (**vanessa cristiane et gnlhermino pereira 2008**).

baisse la testostérone plasmatique à une dose de 24 mg/kg/pv.

Il diminue le nombre du sperme et on augmente la proportion de sperme anormal, si le traitement est effectif durant 07 jours.

Le sperme paraît être affecté des 03 jours après une seule dose de ketoconazole.

Il est utile dans le traitement du cancer de la prostate avancé. (**M.S Marty ; J. W CRISSMAI .et al. ; 2001**).

La dose de ketoconazole utilisée est 200mg/kg/pv pendant 05 jours et par gavage. Cette dose est considérée comme élevée si l'on se réfère à l'active Anti-fongique. Elle est nécessaire pour entraîner un effet cortico-bloquant. (**vanessa cristiane et gnlhermino pereira 2008**).

2/4 : Tests de réponse non conditionnée(les tests classiques émotionnelle)

La principale catégorie de ces tests est celles des tests d'exploration. De façon générale, ces tests consistent à confronter l'animal à une situation nouvelle provoquant des réponses comportementales non conditionnées. L'animal peut être confronté de façon forcée à cette situation. C'est le cas du labyrinthe en croix surélevé et l'open field, (curiosity selon Berlyne, 1950).

Test du labyrinthe en croix surélevé.

En forme de croix, et surélevé de 50cm au-dessus du sol.il comprend 4(quatre) bras de50cm de longueur et de10cm de largeur. Deux bras opposés sont fermés par des parois verticales de45cm de hauteur, les deux autres étant ouverts sur le vide et de ce fait ,anxiogènes, l' animal est placé au centre de la croix et peut accéder librement à l' ensemble des quatre bras, pendant10mn, le comportement de l' animal dans le dispositif est filmé à l' aide d une caméra vidéo, on mesure en suite le nombre d entrées dans les bras ouverts et dans les bras fermés, ainsi que le temps passé dans

chacun de ces bras, un faible nombre d'entrées et un temps court passé dans les bras ouverts sont considérés comme des **indices d'anxiété** (lister,1987)

Ceci nous permet de mesurer l'état d'anxiété de l'animal expérimenté (anxiété liée à la confrontation avec **une situation nouvelle**).**(voir figure 03,04 page 08)**



Fig03 : Le labyrinthe en croix surélevé (Elevated Plus maze)
(Montgomery, 1955)

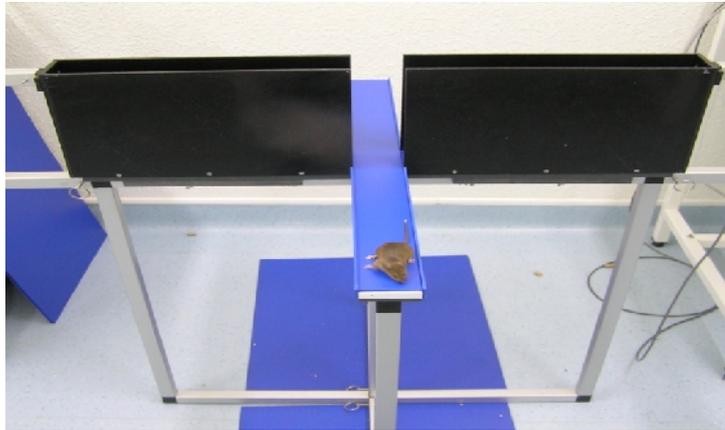


Fig04 : Le labyrinthe en croix surélevés (Elevated Plus maze) (Pellow and File, 1986)

Test de l'open field.

-Il évalue l'aptitude de l'animal à pénétrer et à explorer un territoire nouveau et socialement marqué alors que l'accès à son propre territoire est possible (**hamidou 1994**) le dispositif est constitué d'une enceinte de petites dimensions reliée par deux couloirs très courts à deux compartiments A et B, plus grands et d'égales dimensions (35x25x35cm).

Ceci nous permet de mesurer la néophobie sociale, et mesurer des différences de réaction émotionnelle chez le rat. (Voir figure 05, 06 et 07 page 09 et 10).



Fig 05: Le champ ouvert (Open field) (Hall., 1934)

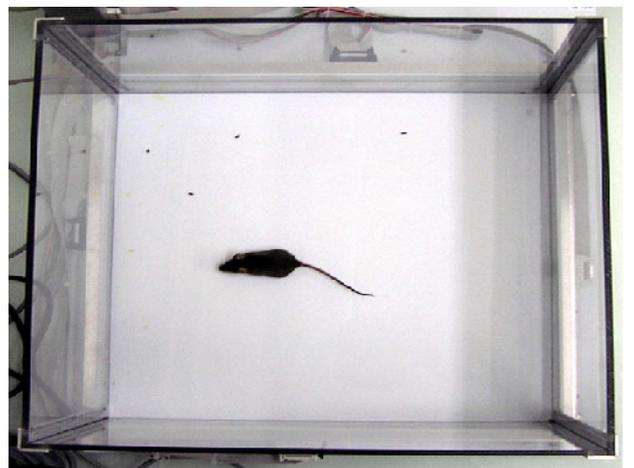


Fig 06 : Le champ ouvert (Open field) (Dulawa et al., 2004)



Fig 07 : Le champ ouvert (Open field) (Saxe et al., 2006)

2/4/1: Les variables mesurées.

2/4/1/1 :L'open field.

-le nombre de partie périphérique, et le nombre d'entrée dans la partie centrale, ces deux indices cumulés nous donnent l'indice de locomotion totale dans le dispositif (l'indice de réactivité émotionnelle).

-le nombre défécation et le temps d'immobilité, ces paramètre est a notre sens intéressant pour évaluer la réactivité émotionnelle puisqu'il représente la principale réaction défensive chez les lignées des rats de laboratoire, comme souligné (**denenberg1969**). Ces paramètres qui caractérisent initialement tout animal placé dans une situation menaçante ou potentiellement menaçante, avant la locomotion ou tout autre variable.

2/5/1/2:labyrinthe en croix surélevé.

-parmi les variables classiques, nous avons mesuré le temps passé dans les différentes parties du dispositif, les nombres d'entrées dans les bras fermés et dans les bras ouverts. A partir de ces données, nous avons calculé le nombre total d'entrées dans les bras, de plus, pour obtenir une mesure de la locomotion totale plus précise. (**Dawson et al, 1995 ; Weiss et al; 1998**).

-le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts sont généralement calculés par rapport au nombre d'entrées totale au temps total dans les bras (ouverts, fermes) afin de rendre compte de « l'anxiété »indépendamment de la locomotion (**pellow et al; 1985**).

2/4/2 : PROTOCOLE EXPERIMENTALE.

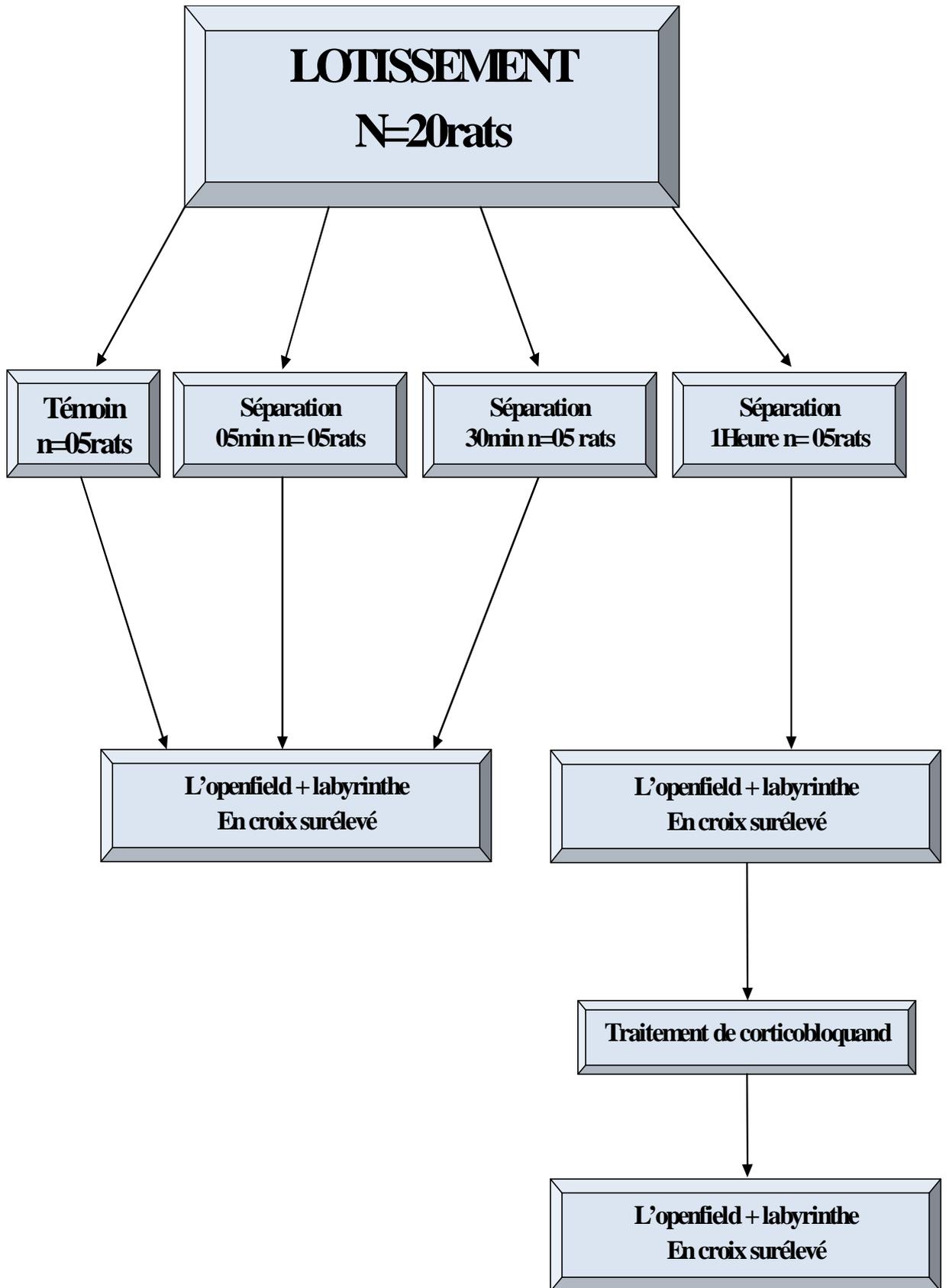
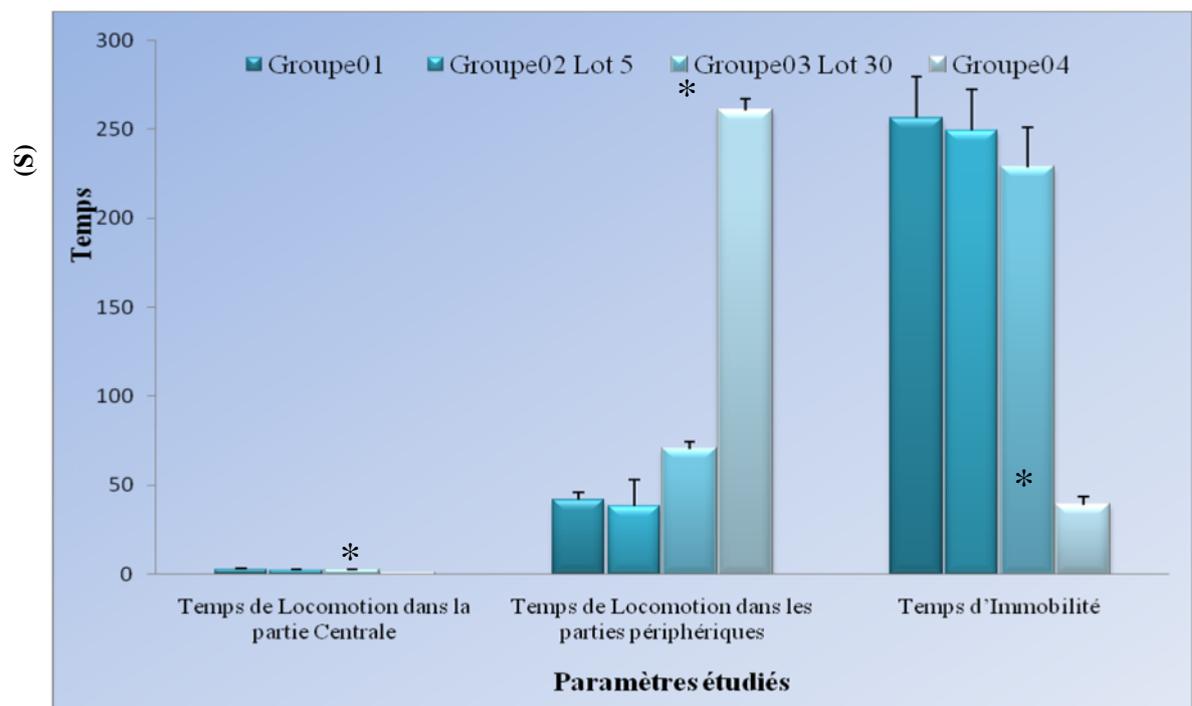


Fig08. Protocole méthodologie expérimentale.

RESULTATS

03 : Les résultats se forment des histogrammes.



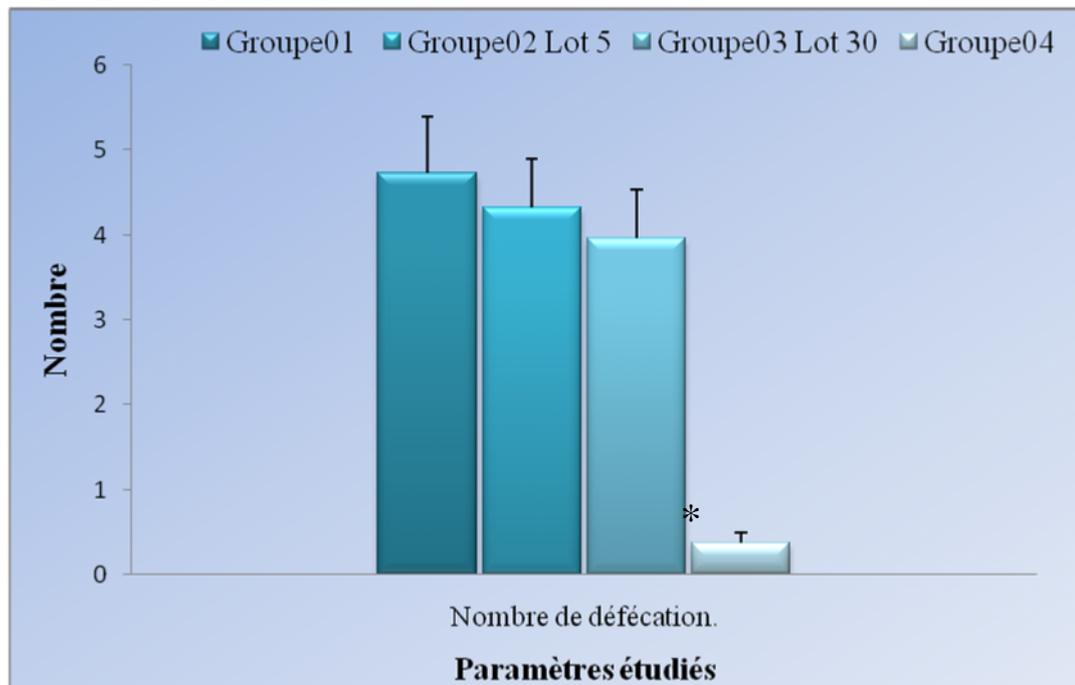


Figure 09 : Locomotions moyenne dans l'open field chez tous les lots. (Voir tableau 01 page 23)

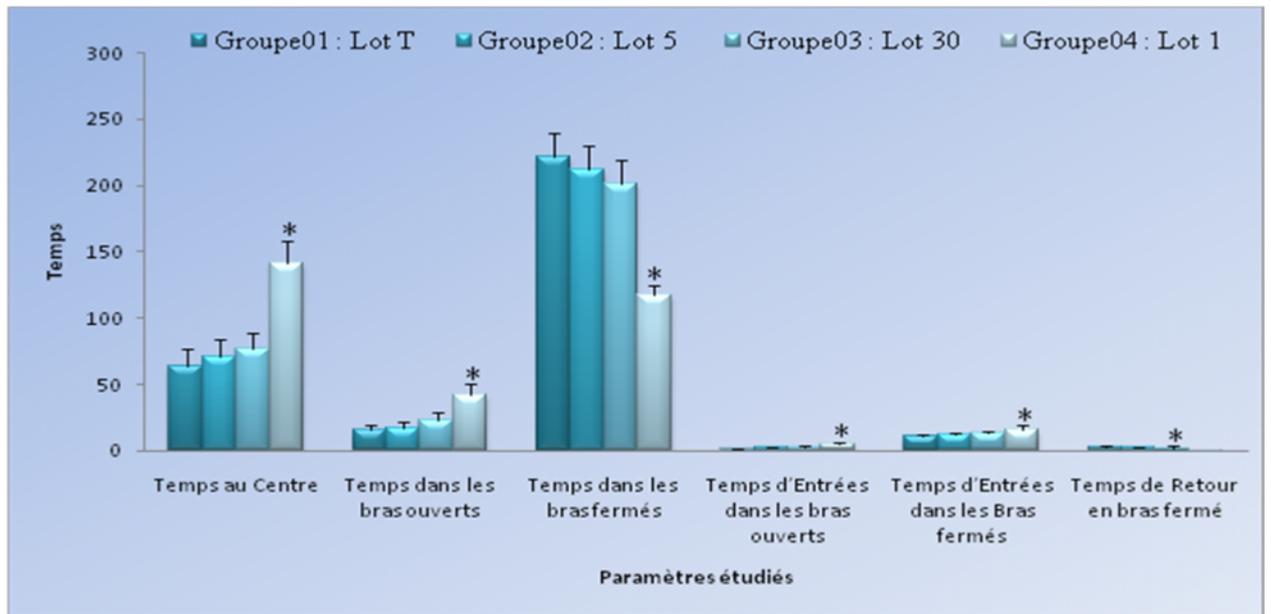
Statistique : Test de Student (*p < 0.05). Les résultats sont exprimés en (moyennes \pm écart type). Les temps sont donnés en secondes.

*existe une différence signif \Rightarrow Lot T vs Lot 1 (p > 0.05).

On remarque qu'il existe une différence significative très clair entre les rats de groupe 01 (T) et les rats de groupe04 (S3) mais ce différence n'existe pas avec les autre deux groupe.

Et aussi les du groupe 04(S3) restes plus de temps dans la partie périphérique et le moins du temps immobilité a l'inverse du les autre groupe.

(S)



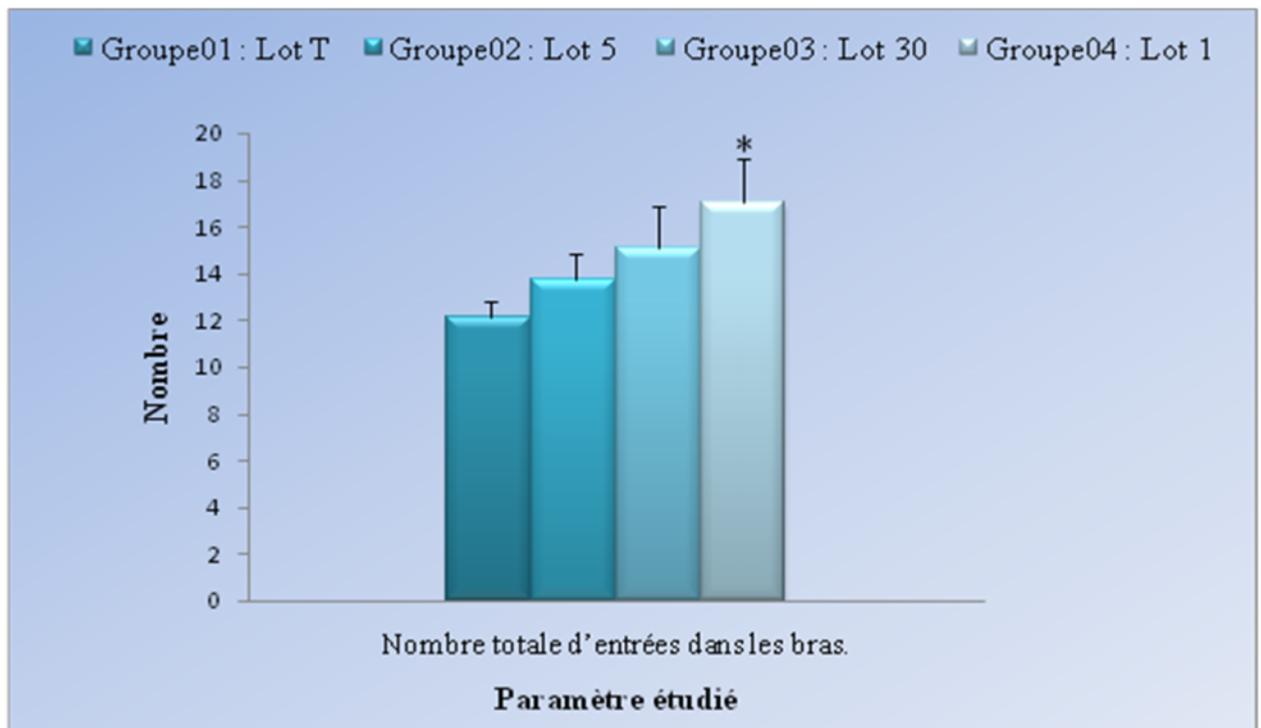


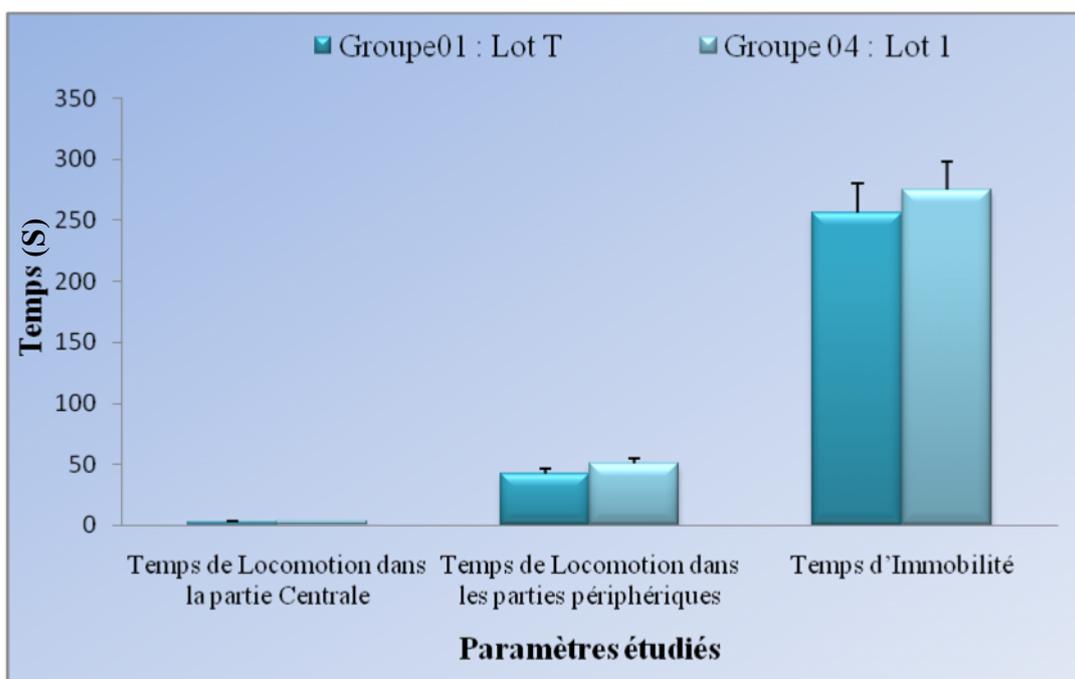
Figure 10 : Temps passé dans labyrinthe en croix surélevé dans tous les lots.
(Voir tableau 02 page 24)

Statistique : Test de soudent (* $p < 0.05$). Les résultats sont exprimés en (moyennes \pm écart type). Les temps sont donnés en secondes.

*existe une différence signif \longrightarrow Lot T vs Lot 1 ($p > 0.05$)

On remarque qu'il existe une différence significative très clair entre les rats de groupe 01 (T) et les rats de groupe04 (S3) mais ce différence n'existe pas avec les autre deux groupe.

Et aussi les du groupe 04(S3) restes plus de temps dans le bras ouverts et le moins du dans les bras fermés a l'inverse du les autre groupe.



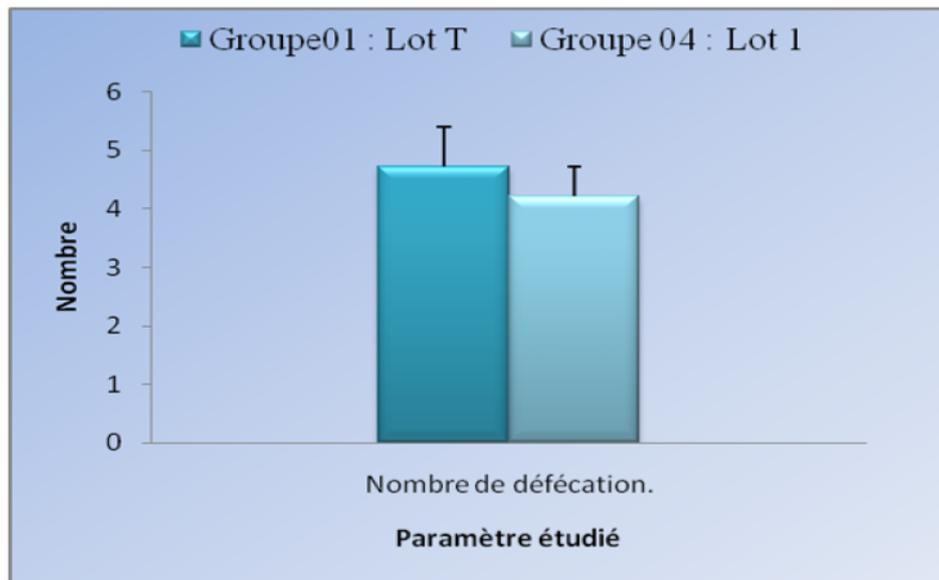


Figure 11: Locomotions moyenne dans l'open field chez le lot T et le lot 1. (Voir tableau 03 page 25)

Statistique : Test de Student (*p < 0.05). Les résultats sont exprimés en (moyennes ± écart type). Les temps sont donnés en secondes.

Après le traitement il n'existe pas des différences significatives entre les deux groupe (T) et (S3)

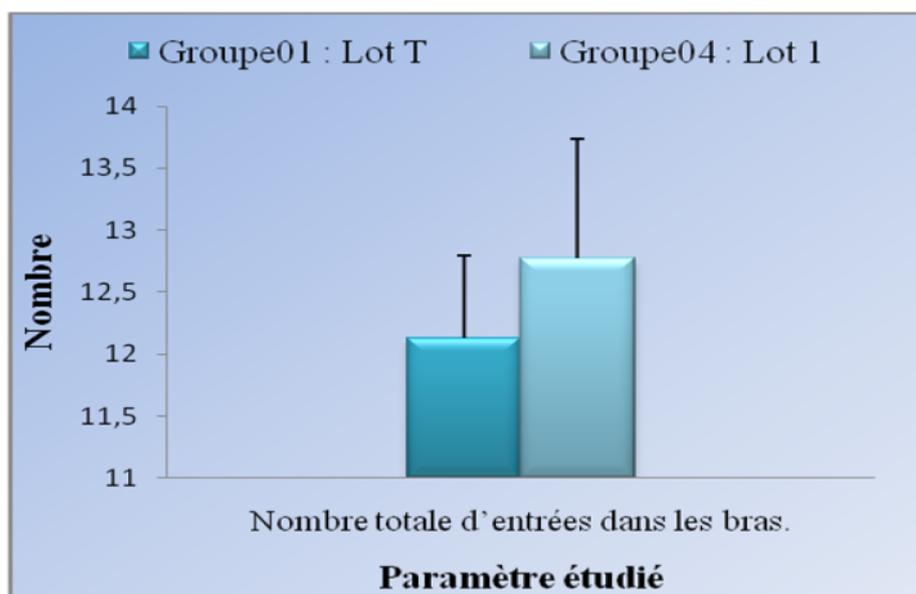
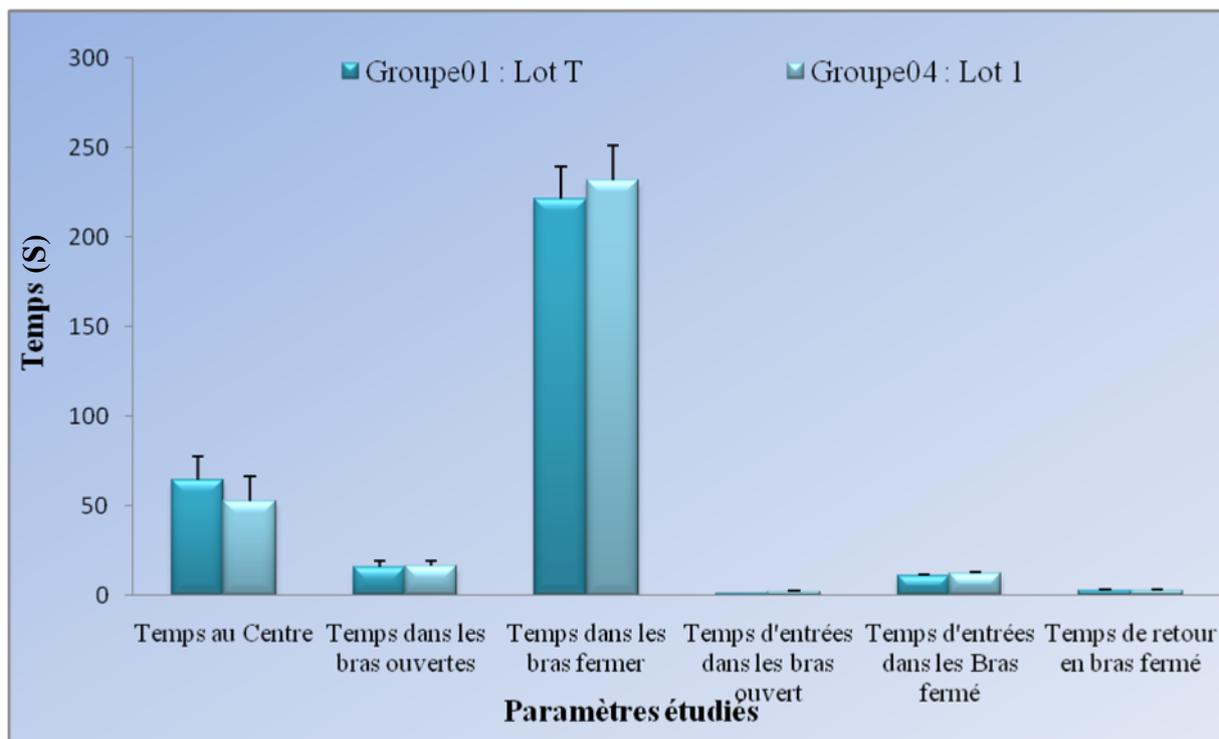
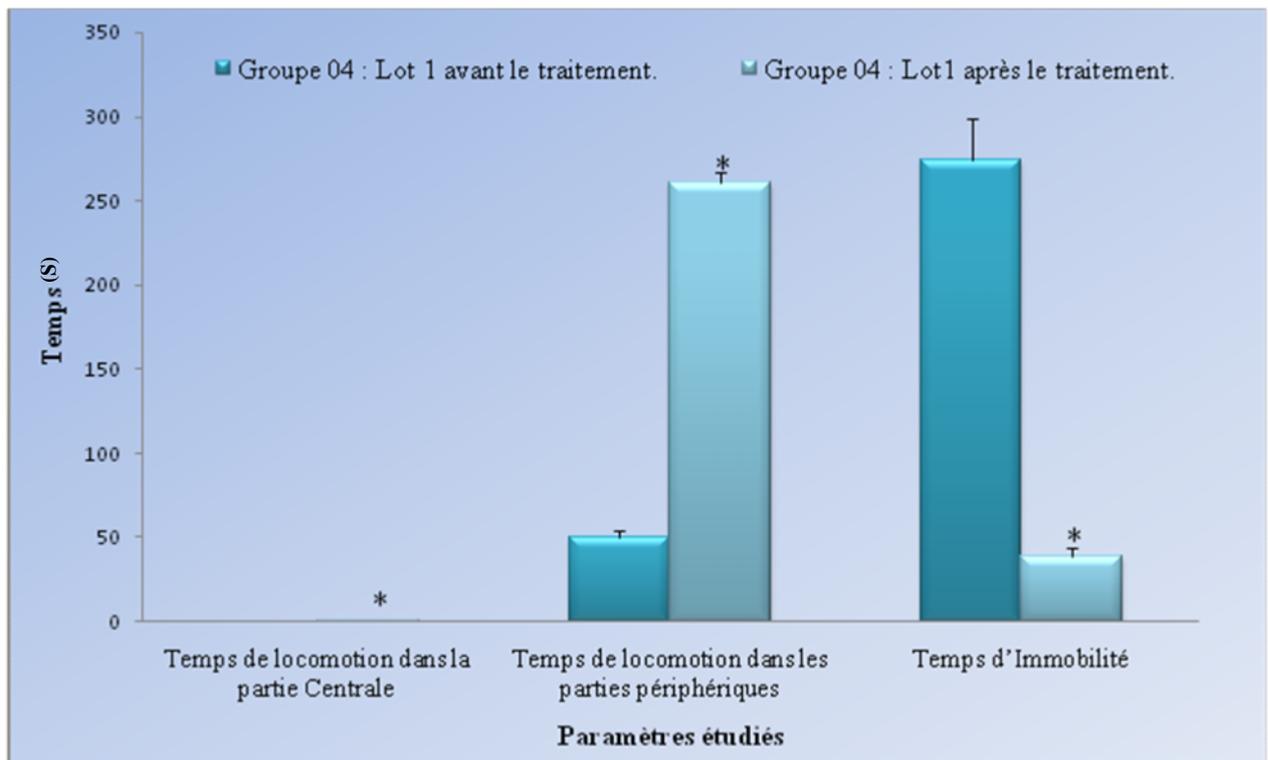


Figure 12 : Temps passé dans labyrinthe en croix surélevé dans le lot T et le lot. (Voir tableau 04 page 26)

Statistique : Test de soudent (*p < 0.05). Les résultats sont exprimés en (moyennes ± écart type). Les temps sont donnés en secondes.

Après le traitement il n'existe pas des différences significatives entre les deux groupes (T) et (S3).



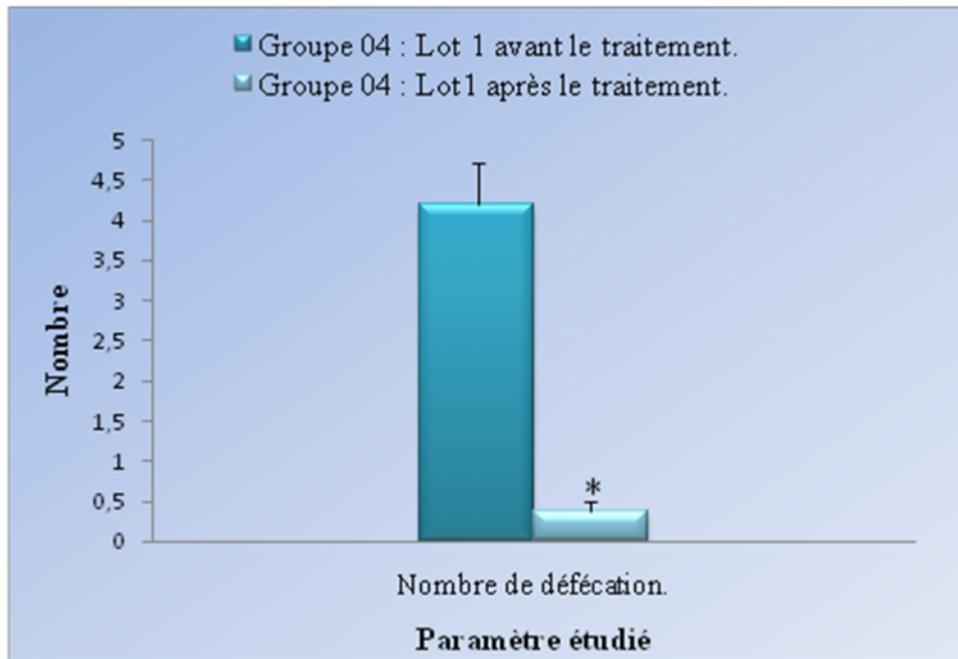


Figure 13: Locomotions moyenne dans l'open field dans le lot 1 avant et après le traitement. (Voir tableau 05 page 27)

Statistique : Test de Student (* $p < 0.05$). Les résultats sont exprimés en (moyennes \pm écart type). Les temps sont donnés en secondes.

*existe une différence significative \implies Lot T vs Lot 1 ($p > 0.05$).

Dans le même groupe 04 (S3) avant et après le traitement la différence significative est très claire.

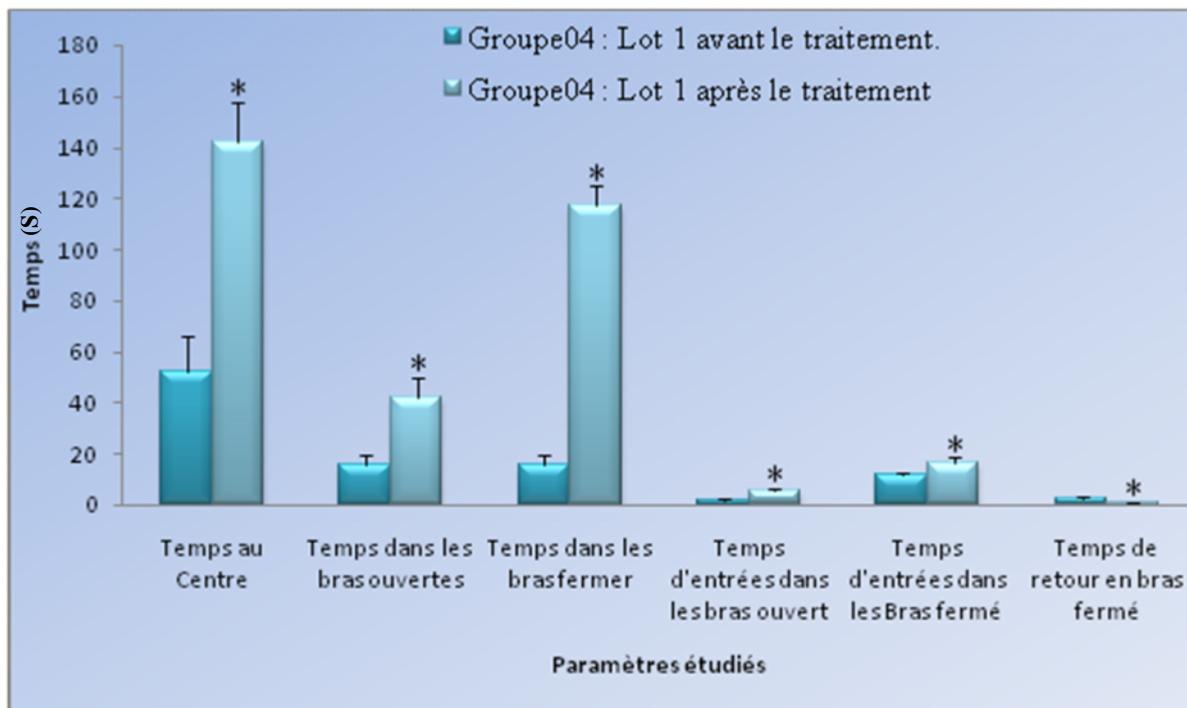




Figure 14: Temps passé dans labyrinthe en croix surélevé dans le lot 1 avant et après le traitement. (Voir tableau 06 page 28)

Statistique : Test de soudent (*p < 0.05). Les résultats sont exprimés en (moyennes ± écart type). Les temps sont donnés en secondes.

*existe une différence significative \implies Lot T vs Lot 1 ($p > 0.05$)

Dans le même groupe 04 (S3) avant et après le traitement la différence significative est très claire.

DISCUSSION

04 : Discussions.

4/1/1 :L'effet de ketoconazole.

Le ketoconazole joue un rôle de changement de comportement dans l'axe corticotrope et relais engages via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien(HHS) (Buttar,HS..Moffatt,J.H et al. ;1989).

4/1/2 :L'effet de séparation.

Au cours des études de (Levin et collaborateurs ;1956) constatent de façon quasiment systématique que les animaux séparés a ces mère au cours de la naissance présentent une réactivité émotionnelle plus faible(baisse d'anxiété) que les animaux témoin (contrôles)(forte d'anxiété).Cette série de travaux devenue une stimulation précoce très étudiée principalement dans le domaine de la réactivité émotionnelle (Levin et al. ;1956)(Adamec,R ;E et Shallow,T ;1993).Pour étudier les réactivité émotionnelle on fait deux neveux tests de réponse non conditionnée (les tests classique émotionnelle open field et labyrinthe en croix surélevé).

4/2 : Comportement observes en l'open field.

Les résultats du test à l'open field montrent une évolution des comportements différents entre les groupes témoin et les groupes séparés (stressés).

Des observations montrent que le temps passe dans la partie centrale et périphérique indiquent une baisse d'anxiété le temps des immobilités élevé et le nombre de défécation plus élevé représentent la principale réaction défensives chez les rats (Denenberg. ; 1969).Ces paramètre caractérisent initialement tout animal placé dans une situation menaçante ou potentiellement menaçante (Hall. ; 1934) (Beniest-Noirot,E ;1958).Par contre le temps passé dans les coins représente une zone de sécurité (Vallée et al . ; 1997).

Les résultats que nous avons obtenus avant le traitement montrent qu'il n'y a pas une différence significative entre le lot T et les lots traités lot5et lot30 (qui séparé 05minutes et 30minutes) .Par contre une différence significative est conter entre le lotT et le lot 1(qui séparé 1heur de temps).

Ces animaux ont manifestés des signes d'anxiété plus faible, ils ont passé moins de temps dans la partie central(lot1 $0,53\pm 0,03$ VS lot T $2,43\pm 0,56$), d'immobilité(lot1 $38,81\pm 4,87$ VS lot T $256,57\pm 23,35$), Et plus de temps dans la partie périphérique(lot1 $260,78\pm 6,46$ VS lot T $41,66\pm 4,31$) aussi le nombre de défécation élevé(lot1 $0,37\pm 0,12$ VS lot T $4,73\pm 0,67$) .Ce comportement indicateur d'un état de stress avancé, confirme l'importance de la relation mere-progeniture. (**Berwaerts ;J. ;Verhelst,Jet al. ;1999**).

Alors que le traitement au ketoconazole rétablît la valeur pour les ramenu à celles du te témoin (lot T).temps dans la partie centrale (lot1 $2,87\pm 0,73$ VS lotT $2,43\pm 0,56$), temps d'immobilité (lot1 $274,66\pm 23,98$ VS lotT $256,57\pm 23,35$), et dans la partie périphérique (lot1 $50,04\pm 0,73$ VS lot T $41,66\pm 4,31$) et aussi le nombre de défécation (lot1 $4,21\pm 0,51,98$ VS lot T $4,73\pm 0,67$).Ce traitement met en évidence la mise en jeu de l'axe corticotrope dans les définitions d'un comportement. Ces relais engages via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien(HHS) semble induire en changement de comportement face à une situation stressante Bien que les travaux ayant utilisier le ketoconazol sont le plus soupent les relations avec l'axe gonadotrope (**Peterson ; C.M.Schuppert ; K et al. ;1993**).L' étude des modifications du comportement par le ketoconazole n'a pas bénéficié des études et travaux confirmés. .

4/3 : Comportement observés en labyrinthe en croix surélevé.

L'analyse des variables classiques obtenus dans a labyrinthe en croix surélevé montre que les animaux séparés (stressés) restent plus de temps dans la partie centrale et les bras ouverts. Selon (**Cruz et al . ; 1994**) ces temps élèves indiquent un état d'anxiété et chez les rongeurs.

A l'inverse, pour les animaux témoins restent plus de temps dans les bras fermés et le nombre de défécation élevé qui représente une forte d'anxiété (stressé). (**Cruz et al . ; 1994**)

Des observations montrent aussi que le nombre d'entrées dans les bras fermés est considéré comme un indice de locomotion (**Cruz et al. ; 1994, Rodgers et Johnson. ;1995**)

Globalement, les variables classiques que nous avons relevées montrent une baisse d'anxiété chez les animaux séparés (non stressés) et une forte d'anxiété chez les animaux témoin (stressé) (**Meerlo et al. ; 1999, Ploj et al. ;1999**).

Les résultats que nous avons obtenues avant le traitement montre aussi qu'il n'y a pas une différence significative entre le lotT et les lot5, lot30. Par contre une différence significative est constatée entre le lotT et le lot1.

Ces animaux ont manifestés des signes d'anxiété plus faible, ils ont passé plus de temps dans les bras ouverts (lot141,88±8,19 VS lotT15,47±3,98) et le centre (lot1141,95±16,11 VS lotT64,21±13,11) et moins de temps dans les bras fermés (lot1117,15±7,93 VS lotT221,37±18,29). Ce comportement aussi indicateur d'un état de stress avancé, confirme l'importance de la relation mère-progéniture. (**Berwaerts ;J. ;Verhelst,Jet al. ;1999**).

Alors que le traitement au ketoconazole rétablit la valeur pour les ramenu à celles du témoin (lot T). Tel que dans les bras ouverts (lot116,13±3,29 VS lotT15,47±3,98) et le centre (lot152,49±13,76 VS lotT64,21±13,11) et dans les bras fermés (lot1232,17±19,07 VS lotT221,37±18,29).

Dans ce traitement aussi le ketoconazole met en évidence la mise en jeu de l'axe corticotrope dans les définitions d'un comportement. Ces relais engagés via l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien(HHS) semble induire un changement de comportement face à une situation stressante. Bien que les travaux ayant utilisé le ketoconazole sont le plus souvent les relations avec l'axe gonadotrope (**Peterson ;C.M.Schuppert ;K et al. ;1993**). L'étude des modifications du comportement par le ketoconazole n'a pas bénéficié des études et travaux confirmés .

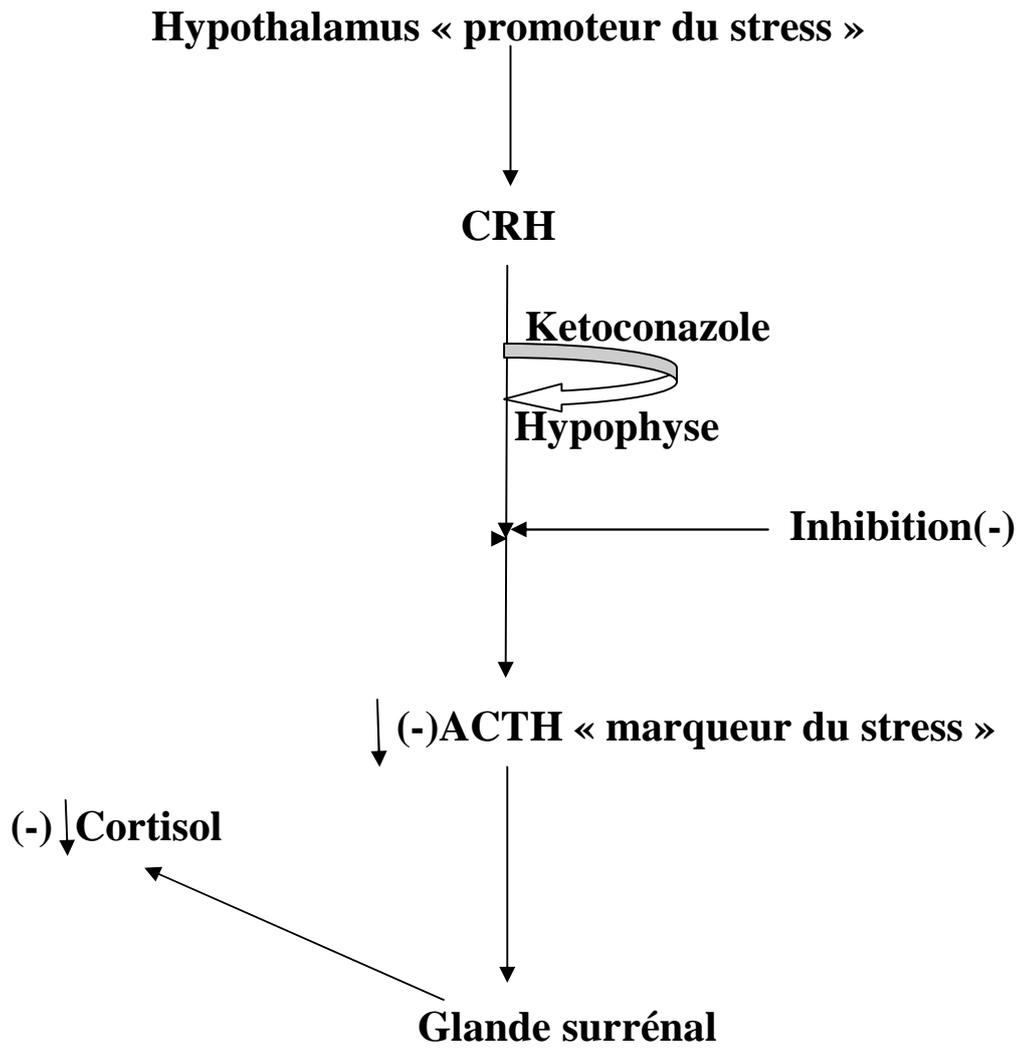


Fig15: comment réagir le corticobloquant « ketoconazole » sur l'axe du stress.

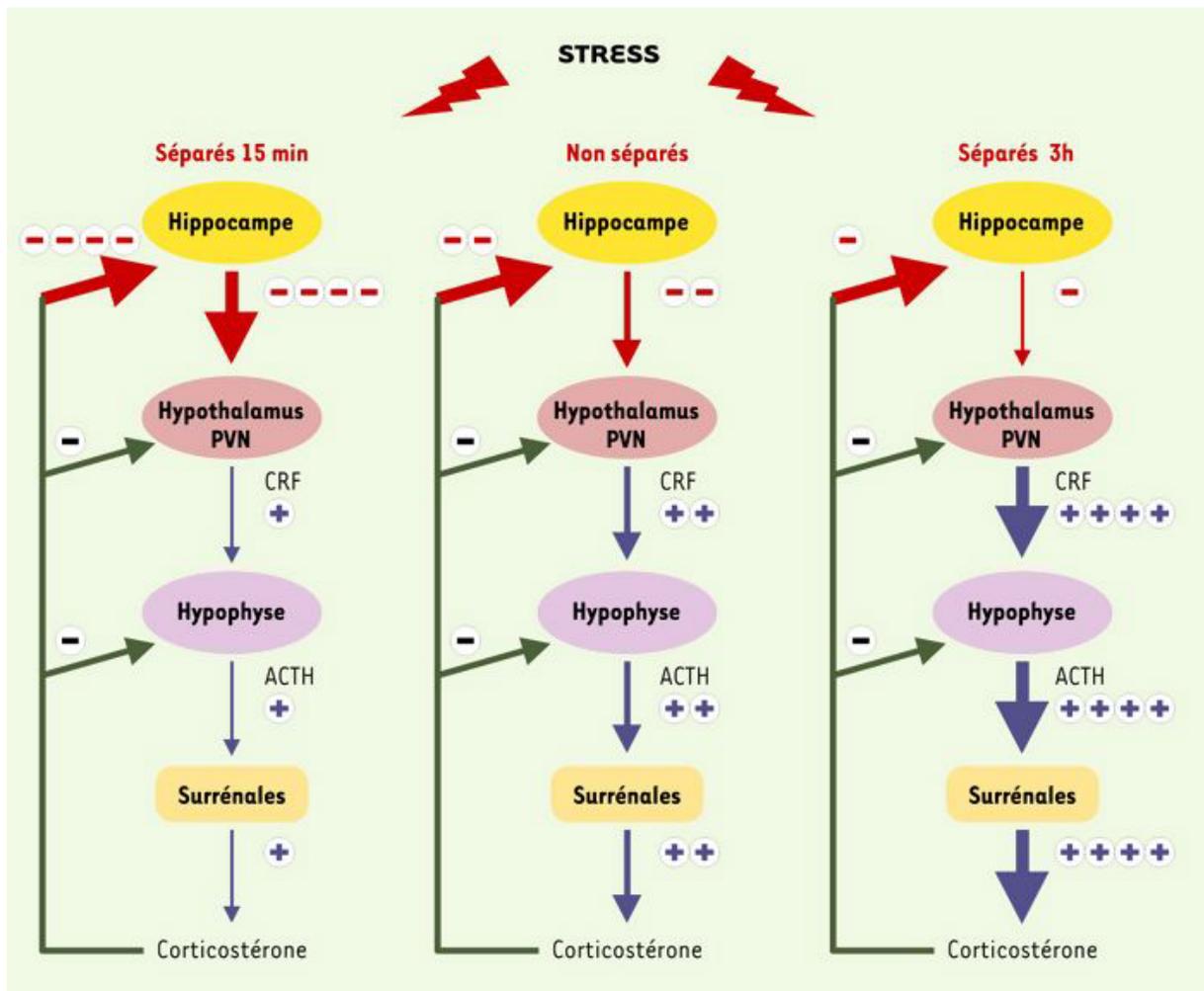
(Pursley,TJ. ;Blomquist ;I.K. ;et al ;1996)

Le stress prénatal modifie la réponse de l'axe corticotrope à une dose modérée d'alcool lors de l'adolescence chez des rats mâles

Les animaux stressés lors de la période prénatale présentent une plus grande réactivité comportementale au stress (Vallee *et al.*, 1997) ainsi que des altérations de l'activité de l'axe corticotrope (Maccari *et al.*, 1995). L'axe corticotrope est un composant majeur de la réponse au stress, et des modifications expérimentales de l'activité de cet axe sont associées à des modulations de la consommation spontanée d'éthanol chez le rat (Lamblin & De Witte, 1996; Fahlke & Hansen, 1999; Koenig & Olive, 2004). Une atténuation de la réponse de l'axe corticotrope après une administration d'éthanol a été décrite dans des populations humaines comportant un haut risque de développer des comportements d'abus vis-à-vis de l'éthanol (Schuckit *et al.*, 1987; Schuckit *et al.*, 1988; King *et al.*, 2006). Dans ce cadre, nous avons exploré la réponse de l'axe corticotrope d'animaux adolescents à une dose modérée d'alcool (1.5 g/kg). Nos résultats indiquent que l'alcool induit une puissante activation de l'axe corticotrope. Cependant, le stress prénatal atténue la réponse hormonale à l'alcool (Van Waes *et al.*, 2006). Ainsi, 60 minutes après l'administration d'alcool, l'élévation des taux d'ACTH et de corticostérone est atténuée chez les mâles adolescents stressés en période prénatale

Il existe plusieurs modèles de séparation mère/nouveau-né chez le rat. Ils diffèrent par le temps de séparation (15 min, 3 h, 6 h, 24 h), ainsi que par l'âge (du 2^e au 21^e jour de vie) et le sexe des petits au moment de cette séparation. Les modifications induites sont différentes selon le protocole de séparation utilisé.

S. Levine fut le premier, en 1957, à montrer que des rats nouveau-nés pris et isolés de leur mère quelques minutes par jour étaient plus résistants lorsqu'ils étaient soumis à la répétition d'un stress au cours de leur vie adulte. Une séparation de 15 minutes par jour pendant 14 ou 22 jours entraîne des résultats identiques. Cette séparation entraîne également une protection contre les déficits cognitifs liés à l'âge, une diminution de l'anxiété et une augmentation du rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes sur l'hippocampe et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHPS) du stress (Figure 16).



L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien du stress (HHPS) est activé chez tous les animaux lors d'une exposition au stress. Une libération accrue de CRF hypothalamique en résulte tout d'abord, suivie par celle d'ACTH hypophysaire et de corticostérone à partir des glandes surrénales. La corticostérone exerce alors un rétrocontrôle négatif sur l'hippocampe, l'hypothalamus et l'hypophyse, situation observée chez les rats non séparés. L'hippocampe exercerait un effet inhibiteur sur la synthèse de CRF par 1, dont les mécanismes restent à déterminer. Le rétrocontrôle négatif de la corticostérone est augmenté chez les rats séparés pendant 15 min. Les sécrétions diminuées d'ACTH et de corticostérone à la suite d'un stress seraient liées à une augmentation des récepteurs des glucocorticoïdes dans l'hippocampe. Le rétrocontrôle négatif de la corticostérone est diminué chez les rats séparés pendant 3 h au moins. Les réponses accrues en ACTH et en corticostérone après un stress seraient liées à une diminution des récepteurs des glucocorticoïdes dans l'hippocampe et à une augmentation de la quantité d'ARNm du CRF dans l'hypothalamus. ACTH: *adrenocorticotropie hormone*; CRF: *corticotropin releasing factor*; PVN: noyaux paraventriculaires.

Des altérations fonctionnelles similaires ayant été décrites dans le cas de la dépression chez l'homme, il a été suggéré que ces modèles de séparation permettraient de modéliser certaines formes de dépression. De nombreuses études ont porté sur l'axe HHPS, dont l'activité est physiologiquement faible pendant les premiers jours de la vie. Il est possible que la suractivation de l'axe HHPS dès la naissance puisse conduire à des effets néfastes à long terme. Une hyposensibilité des systèmes dopaminergiques, impliqués dans les phénomènes de dépendance et dans les états dépressifs, a également été mise en évidence. En effet, une séparation de la mère de 6 h entre le 5^e et le 6^e jour entraîne une réponse comportementale diminuée aux amphétamines et aux agonistes dopaminergiques, malgré une augmentation apparente de la fonction dopaminergique dans le système mésolimbique, au niveau du noyau accumbens.

Si la plupart des travaux ont été effectués sur des rats mâles adultes, quelques données ont été publiées chez des femelles. Celles-ci semblent moins sensibles que les mâles à certaines modifications induites par une séparation maternelle précoce de 3 h par jour entre les 2^e et 21^e jours. Elles sont notamment moins sensibles au stress que les rats mâles [14], semblent moins anxieuses dans un environnement nouveau et manifestent un moindre caractère phobique face à la nourriture. Elles sont également moins sensibles que les mâles aux effets analgésiques et de tolérance à la morphine. Un modèle de séparation mère/nouveau-né de 3 h par jour, du lendemain de la naissance au 14^e jour de vie, a été particulièrement étudié par l'équipe de M.J. Meaney. Il présente l'intérêt d'appliquer des stress répétitifs et de situer la période de stress pendant la croissance cérébrale maximale du nouveau-né (5^e au 15^e jour de vie).

Les animaux devenus adultes montrent une réaction comportementale exacerbée face à différents stress, ainsi qu'une anxiété et une peur accrues face à différents environnements nouveaux. Ils développent une préférence à l'alcool et une augmentation de réponse de l'axe HHPS au stress. Toutes ces modifications étant supprimées par un traitement prolongé par les antidépresseurs, ce modèle a donc été proposé comme un modèle dit de dépression .

D'autres systèmes neuronaux sont perturbés. Une diminution de la quantité des récepteurs GABA_A et des sites de fixation des benzodiazépines (sites d'action des anxiolytiques), ainsi qu'une augmentation de la libération de noradrénaline face au stress pourraient expliquer l'anxiété accrue des rats soumis à une séparation. Enfin, une diminution de l'expression du transporteur de la dopamine est observée ainsi qu'une hypersensibilité aux

effets de différents psychostimulants et au syndrome de sevrage à la morphine. Cela indique que ce stress précoce perturbe les systèmes dopaminergiques et opioïdiques, qui ont un rôle important dans les phénomènes de récompense et de dépendance. Plus récemment, une variante du modèle de séparation 3 h a été développée. Le nouveau-né est non seulement séparé de sa mère, mais également de ses congénères pendant 3 h par jour du 1^{er} au 14^e jour. Une priorité a été donnée à l'étude des systèmes neuropeptidiques, en particulier de type enképhalinergique et cholécystokinergique (CCKergique). Les recherches effectuées en neurosciences ces dix dernières années montrent en effet que ces neuropeptides se comportent comme des modulateurs de l'information neuronale et qu'ils sont impliqués dans le développement cérébral et dans certains processus cognitifs. Ces caractéristiques leur confèrent donc un intérêt potentiel original en thérapeutique.

Des données de la littérature montrent que le système opioïdique est, chez le rongeur comme chez le singe, très impliqué dans la mise en place des relations entre la mère et le petit. Les opioïdes entraînent ainsi des effets renforçateurs positifs (ils favorisent un comportement d'approche ou de consommation) dès le plus jeune âge: l'allaitement induit une libération d'opioïdes chez le nouveau-né, ce qui lui permettrait de considérer la tétée comme ayant des propriétés de récompense et favoriserait les associations entre la mère, la tétée et l'état de récompense. La cholécystokinine (CCK), quant à elle, coordonne la digestion, le métabolisme et la croissance de l'enfant en développement, et semble également participer aux aspects non nutritifs des relations entre l'enfant en développement et sa mère].

Une séparation mère/nouveau-né pourrait conduire chez l'animal à un dysfonctionnement de l'activité des systèmes neuropeptidiques, avec des perturbations dans la formation d'associations entre les liens maternels et l'état de récompense. Les rats mâles séparés de leur mère pendant l'enfance ne présentent à l'âge adulte aucune modification de l'activité locomotrice, du rythme circadien ou de la mémoire de travail. En revanche, ils se montrent plus anxieux dans certains environnements nouveaux. Cette anxiété accrue est supprimée par le L365,260, un antagoniste sélectif des récepteurs CCK2 ayant des propriétés anxiolytiques

À travers cet aperçu des données de la littérature, on entrevoit la notion de vulnérabilité à des troubles comportementaux créée par des stress précoces, comme une longue séparation mère/nouveau-né chez l'animal. Ces derniers modèles engendrent des perturbations telles qu'une augmentation de l'anxiété et de la dépendance aux

psychostimulants. Les analyses neurobiologiques effectuées chez l'animal adulte montrent que de nombreux systèmes neuronaux (hormones du stress, dopamine, noradrénaline, GABA, peptides) de certaines structures du système limbique sont perturbés. Des études sur l'impact d'un stress précoce sur le développement cérébral devraient permettre de mieux comprendre l'incidence de ce type de stress sur le comportement mental pathologique, sans négliger l'importance de facteurs déclenchants susceptibles de faire basculer l'individu de la vulnérabilité à la pathologie . La mise en place de modèles prenant en compte ces facteurs permettrait d'accéder à une meilleure connaissance des intrications entre vulnérabilité, facteurs déclenchants et pathologie, contribuant ainsi à une meilleure prévention/prédiction des troubles mentaux et, à plus long terme, à une mise en place de stratégies thérapeutiques alternatives.

ANNEXE

03 : les résultats se forment des tableaux.

3/1 : l'open field.

Tableau 01 : paramètres comportementaux des tous les lots dans l'open field.

Lots	Groupe01 : Lot T	Groupe02 : Lot 5	Groupe03 : Lot 30	Groupe04 : Lot 1
Paramètres étudiés				
Temps de locomotion dans la partie Centrale	2,43±0,56	2,27±0,49	2,11±0,33	0,53±0,03*
Temps de locomotion dans les parties périphériques	41,66±4,31	38,01±14,99	70,47±4,23	260,78±6,46*
Temps d'Immobilité	256,57±23,35	249,37±23,41	228,43±22,87	38,81±4,87*
Nombre de défécation.	4,73±0,67	4,33±0,57	3,97±0,56	0,37±0,12*

Statistique : Test de Student (*p < 0.05). Les résultats sont exprimés en (moyennes ±écart type). Les temps sont donnés en secondes.

*existe une différence significative \implies Lot T vs Lot 1 (p>0.05).

3/2 : labyrinthe en croix surélevé.

Tableau 02 : paramètres comportementaux des tous les lots dans croix surélevé.

Lots Paramètres étudiés	Groupe01 : Lot T	Groupe02 : Lot 5	Groupe03 : Lot 30	Groupe04 : Lot 1
Temps au Centre	64,21±13,11	71,33±13,05	76,37±12,98	141,95±16,11*
Temps dans les bras ouverts	15,47±3,98	17,37±4,09	23,17±6,15	41,88±8,19*
Temps dans les bras fermés	221,37±18,29	211,47±18,17	201,39±18,06	117,15±7,93*
Temps d'Entrées dans les bras ouverts	1,17±0,23	2,46±0,25	3,08±0,98	5,37±1,39*
Temps d'Entrées dans les Bras fermés	11,07±0,76	12,09±0,99	13,17±1,28	16,46±2,58*
Temps de Retour en bras fermé	2,73±0,66	2,47±0,53	2,03±1,77	0,88±0,03*
Nombre totale d'entrées dans les bras.	12,13±0,67	13,77±1,09	15,11±1,77	17,09±1,87*

Statistique : Test de soudent (*p < 0.05). Les résultats sont exprimés en (moyennes ±écart type). Les temps sont donnés en secondes.

*existe une différence significative \implies Lot T vs Lot 1 (p>0.05)

04 : Les résultats ; après le traitement

4/1 : Tableaux des résultats.

4/1/1 :L'open field.

Tableau 03 : paramètres comportementaux de lot T et le lot 1 dans l'open field.

Lots Paramètres étudiés	Groupe01 : Lot T	Groupe 04 : Lot 1
Temps de locomotion dans la partie Centrale	2,43±0,56	2,87±0,73
Temps de locomotion dans les parties périphériques	41,66±4,31	50,04±4,56
Temps d'Immobilité	256,57±23,35	274,66±23,98
Nombre de défécation.	4,73±0,67	4,21±0,51

Statistique : Test de Student (*p 0.05).Les résultats sont exprimés en (moyennes ±car type).Les temps sont donnés en secondes

4/1/2 : labyrinthe en croix surélevé.

Tableau 04 : paramètres comportementaux de lot T et le lot 1 labyrinthe en croix surélevé.

Lots	Groupe01 : Lot T	Groupe04 : Lot 1
Paramètres étudiés		
Temps au Centre	64,21±13,11	52,49±13,76
Temps dans les bras ouvertes	15,47±3,98	16,13±3,29
Temps dans les bras fermer	221,37±18,11	232,17±19,07
Temps d'entrées dans les bras ouvert	1,17±0,23	2,03±0,37
Temps d'entrées dans les Bras fermé	11,07±0,76	11,97±0,89
Temps de retour en bras fermé	2,73±0,66	2,63±0,46
Nombre totale d'entrées dans les bras.	12,13±0,67	12,77±0,97

Statistique : Test de Student (*p 0.05).Les résultats sont exprimés en (moyennes ±ecar type).Les temps sont donnés en secondes.

4/1/3 :L'open field.

Tableau 05: paramètres comportementaux de lot 1 avant et après le traitement dans l'open field.

Lots	Groupe 04 : Lot 1 avant le traitement.	Groupe 04 : Lot1 après le traitement.
Paramètres étudiés		
Temps de locomotion dans la partie Centrale	2,87±0,73	0,53±0,03*
Temps de locomotion dans les parties périphériques	50,04±4,56	260,78±6,46*
Temps d'Immobilité	274,66±23,98	38,81±4,87*
Nombre de défécation.	4,21±0,51	0,37±0,12*

Statistique : Test de Student (*p < 0.05). Les résultats sont exprimés en (moyennes ±car type). Les temps sont donnés en secondes.

*existe une différence significative \implies Lot 1 (avant traitement) vs Lot 1 (après le traitement) (p>0.05).

4/1/4: labyrinthe en croix surélevé.

Tableau 06: paramètres comportementaux de lot 1 avant et après le traitement dans labyrinthe en croix surélevé.

Lots Paramètres étudiés	Groupe04 : Lot 1 avant le traitement.	Groupe04 : Lot 1 après le traitement
Temps au Centre	52,49±13,76	141,95±16,11*
Temps dans les bras ouvertes	16,13±3,29	41,88±8,19*
Temps dans les bras fermer	16,13±3,29	117,15±7,93*
Temps d'entrées dans les bras ouvert	2,03±0,37	5,37±1,39*
Temps d'entrées dans les Bras fermé	11,97±0,89	16,46±2,58*
Temps de retour en bras fermé	2,63±0,46	0,88±0,03*
Nombre totale d'entrées dans les bras.	12,77±0,97	17,09±1,87*

Statistique : Test de Student (*p < 0.05). Les résultats sont exprimés en (moyennes ±écart type). Les temps sont donnés en secondes.

*existe une différence significative \implies Lot 1(avant le traitement) vs Lot 1(après le traitement) (p>0.05).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

6 : Conclusion et perspectives.

Les travaux sur le comportement animal mettent en avant tous les systèmes Neuro-Endocriniens.

L'utilisation d'un cortico-bloquant nous a permis de mettre en valeur le rôle de l'axe corticotrope dans les changements des comportements hérités. Les états défensifs est anxieux sollicitent, en évidence, d'autres systèmes en relation avec l'homéostasie (le système Immunitaire, gonadotrope, etc.....)

A partir de ces résultats, il serait souhaitable d'étudier les thèmes suivants :

- Augmenter le nombre de tests en fonction de l'âge de la séparation.
- Choisir d'autres doses en relation avec les effets déprimants et/ou anxiolytiques de ketoconazole.

Références Bibliographiques

07: References Bibliographiques.

- Adamec,R.E.; and Shallow,T.:(1993):** Lasting effects on rodent anxiety of a single exposure to a rat.Physiology and behavior. **54**,411-412.
- Benist-Noiroot,E.:(1958):**Analyse du comportement dit centre national de la recherche scientifique, *Paris*, **7**.
- Berlyne,D.E.(1950) :** Novelty and curiosity as déterminant of exploration behavior.*Brj psycho*. **41**,68,80.
- Berwaerts,J.;Verhelst,J.;Mahler,C. and Abs,R.:(1999):** Cushing's syndrome in Pregnancy treated by ketoconazole:case report and review of the Literature. *Gynecol.Endocrinol*. **13**,175-182.
- Bifulco A, Harris T, Brown GW.** Mourning or early inadequate care? Reexamining the relationship of maternal loss in childhood with adult depression and anxiety. *Dev Psychopathol* 1992; 4: 433-49.
- Buttar,H.S.;Moffatt,J.H. and Bura,C.(1989):**Ppregnancy outcome in ketoconazole-

treated rats and mice. *Teratolog.* **39**,444.

-Canetti L, Bachar E, Galili-Weisstub E, De-Nour AK, Shalev AY.

Parental bonding and mental health in adolescence. *Adolescence* 1997; 32: 381-94.

-Cruz,A.P.,Frei,F, AND Graeff,FG(1994):Ethopharmacological analysis of rat

behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacol biochem behave.* **49**.171-176.

-Daly,M.(1973):Early stimulation of rodents:a critical review of present

interpretation. *Brj psycho.* **64**.435-460.

-Dawson, G.R., Crawford,S.P.J, Collinson,N., Iversen,S.D. & Tricklebank, M.D.

(1995) :

Evidence that the anxiolytic-like effects of chlordiaz epoxide on the elevated plus maze are confounded by increases in locomotor activity. *Psychopharmacology(Berl).* **118**,316-323.

-Denenberg, V.H. (1969) :open field behavior in the rat:What does it mean? *AnnN.Y*

Acad Sci .**159**.852-859.

-Dulawa.S.C.;Holi.C.K.K.A.;Gundersen.B.;Hen.R(2004):Effects of chronic

fluoxetine in animal models of anxiety and depression

*Neuropsychopharmacology. Jul;29(7)*1321-30.

-Expertise collective. Facteurs de risque familiaux. Troubles mentaux.

Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Paris: Éditions Inserm, 2002 : 233-49.

-Francis,D., Diorio,J., Laplante,P., Weaver,S., Seckl,J.R. and Meaney,M.J. (1996):

The role of early environmental events in regulating neuroendocrine development.

Moms,pups, stress,and glucocorticoid receptor. *Ann NY.A cad Sci* .**794**,136-152.

-Francis,D., Diorio,J., Liu,D. and meaney,H.J. (1999): Nongenomic transmission across

generations of maternal behavior and stress reponses in the rat .*Science.* **286**,1155-1158.

-Francis,D.D. and Meaney,M.J. (1999): Maternal care and the development of stress

reponses *Curr Opin Neurobiol.* **9**,128-134.

-Hall,C.S. (1934) : Emotional behavior in the rat.1.Defaecation and urination as measures

of individual differences in emotionality. *J.Comp psycho.* **18**,385-403.

-Hall,C.S. and Whiteman,PH. (1951) :the effects of in fantil stimulation upon later

emotional stability in the mouse. *J Comp physiol.* **44**,61-66.

-**Hall FS.** Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences. *Crit Rev Neurobiol* 1998; 12: 129-62.

-**Hamidou-A- (1994) :** Analyse des interaction entre l'animal et son environnement physique et social:exemple d'un mutant neurologique,la souris-staggerer,these de Doctoral,université de naney.

-**Levine,S. (1956):** A furthe study of infantile handling and adulte avoidance learning. *JPers* .**25**,70-80.

-**Levine,S. (2000):** influence of psychological variables on the activity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol* .**405**,149-160.

-**Levine S.** Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science* 1957; 126: 405.

-**Lister,R.G. (1987) :**the use of a plus-maze to measure anxiety in mouse psychopharmacology.

-**McEwen BS. Stress, adaptation and disease. Allostasis and allostatic load.** *Ann NY Acad Sci* 1998; 940: 22-44.

-**Montgomery, K.C., (1955):** The relationship between fear induced by novel stimulation exploratory, behavior. *J.Comp.Physiol.* **48**,254-260.

-**M.S.Marty, J.W.Crissman, et E.W.Carney (2001) :** Evaluation du pubertal début Essai Viril détecter des Testosterone et des Inhibiteurs de la biosynthese du steroide dans le rats.

-**Meerlo,P., Horvath,K.M., Nagy,G.M., Bohus,B. and Koolhaas,J.M. (1999):** The influence of postnatal handling on adult neuro endocrine and behavioural stress reactivity *J Neuroendocrinol.* **11**,925-933.

-**Pellow.S.;File.S.E(1986):**Anxiolytic and anxiogenic drug effect on exploratory activity in an elevated plus maze:a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol.Biochem.Behav.***24**,525.

-**Peterson,C.M.;Schuppert,K.;Kelly,P.C. andPappagianis,D.(1993):**Coccidioidomycosis and pregnancy. *Obstet.Gynecol.Surv.* **48**,149-156.

-**Pollow,S., Chopin,P., File,S.E. and B rileg,M. (1985):** Validation of emotions behave brinSci .**5**,407-422.

- Pursley,T.J.;Blomquist,I.K.;Abraham,J.;Andersen,H.F.andBartley.J.A.(1996):**
Ketoconazole induced congenital anomalies in three infants.*Clin.Infect.Dis.***22**,336-340.
- Rodgers,R.J. (1997):** Animal models of anxiety Iwhere next? *Behav pharmacol* 8,477-496, *discussion* .497-504.
- Spitz RZ.** Anaclitic depression: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions of early childhood. *Psychoanal Stud Child* 1946; 2: 313-7.
- Vallée,M., Mayo,W., Dellu,F., Le Moal,M., Simon,H. and Maccari,S. (1997):** Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring:correlation with stress-induced corticosterone secretion.*J Neurosci* .**17**,2626-2636.
- Vanessa Cristiane de Santana Amaral and Guilhermino Pereira Nunes Junior (2008):** Unidade U Niversitária de Ciencias e Tecnológicas:Universidade Estadual de Goiás.Departamento de Ciencias Fisiologicas;Laboratorio de Teratogenese Experimental;Universidade Federal de Goiás. Brazil.
- Watsons et Mackin P. (2006):** HPA axis function in mood disorders psychiatry **5(5)**:166-170.
- Weiss,S.M., Wads worthe,G., Fletcher,A. and Dourish,C.T. (1998):** Utility of ethological analysis to overcome locomotor confounds in elevated meze models of anxiety *Neurosci biobehav rev* .**23**,265-271.
- Yakubu .MT, Akanji MA et Oladiji AT (2007):** Male sexual dysfunction and methods used inassessing medicinal plants witch a phrodisiac potentials.*Pharmacognosy Reviens* .**1(1)**:49-56.
- Saxe.MD.;Battaglia.F.;Wang.JW.;Malleret.G.;David.DJ.;Monckton.JE.; Garcia.AD.;Sofroniew.MV.;Kandel.ER.;Santarelli.L.;Hen.R.;Drew.MR(2006):**Ablati of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus.*Proc.Nat Acad Sci USA*,103(46):17501-6.Epub 2006 Nov 6.

