République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de MEDEA

Faculté des sciences

Mémoire de fin d'études

En vue l'obtention du Diplôme de MASTER en science biologie

Option : Biologie et Pathologie Cellulaire

Thème :

L'effet de l'accélération des saisons sur l'aspect morpho fonctionnel du tissu hépatique chez la gerbille (Gerbillus tarabuli), espèce désertique nocturne.

Présenté par :

-Melle ALILICHE Lila

Devant le jury composé de :

***-Président* : Mme ZEGHLOUL. N**

***-Examinateur* : Mr BENHAFRI. N**

***-Promotrice* : Mme MOUZAOI**

Année Universitaire : 2019/2020

Remerciements

Je tiens à remercier en tout premier lieu, Dieu de m'avoir donnée la bonne santé, la volonté, la force et le courage pour aller au bout de ce mémoire.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance à ma directrice de thèse, Madame MOUZAOI, pour avoir accepté de diriger mon travail. Je le remercie pour son implication, son soutien et ses précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je remercie vivement madame ZEGHLOUL. N , MAB à MEDEA, pour l'honneur

Qu'elle m'a fait en acceptant de présider le jury. Mon profond respect et mes remerciements vont à Monsieur BENHAFRI. N, MAA à MEDEA,

pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de faire partie du jury et d'examiner ce mémoire.

Je remercie tous les professeurs de département de Biologie.

Je voudrais exprimer plus particulièrement mes remerciements à mes parents pour

leurs éducation, leur générosité, leurs sacrifices, leurs précieux conseils. J'adresse un remerciement à mes sœurs, mes frères, toute ma grande et petite famille qui m'ont offert l'opportunité de faire ce mémoire, de m'avoir offert un environnement favorable à ce travail. Merci à vous tous d'être près de moi.

Enfin, je remercie toutes les personnes, famille, amis, qui directement ou indirectement ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicace

À mes parents, mes sœurs et mes frères.

À toute ma famille.

À tous mes amis.

Résumé

Les rythmes circadiens sont contrôlés par l'horloge centrale située dans le noyau supra chiasmatique de l'hypothalamus. Ils sont aussi imposés aux horloges périphériques localisées dans chaque organe, comme le foie.

Le foie est un organe important pour maintenir l'équilibre énergétique de l'organisme, il contrôle de nombreuses réactions biochimiques de façon rythmique, cependant le métabolisme hépatique est organisée d'une manière rythmique.

Les recherches antérieures ont montré l'intérêt des rythmes biologiques, et Lors d'une perturbation ou modification de ces rythmes (journaliers ou saisonniers), un déséquilibre du métabolisme hépatique est installé.

Pour notre part, nous nous sommes intéressées à l'étude l'effet de l'accélération des saisonnes sur l'aspect morpho fonctionnel du tissu hépatique chez la gerbille (*Gerbillus tarabuli*), espèce désertique nocturne.

Notre expérimentation consistera à administrer une accélération des saisons (4 semaines photopériode coutre 10hL/14hD et 4 semaines d'une photopériode longue14hL/10hD Pendent 8 semaine). aux animaux pour évaluer son impact sur l'architecteur du tissu hépatique, indicateurs de l'homéostasie métabolique.

Mots clés : *gerbillus tarabuli*, tissu hépatique, rythmes circadiens.

Abstract

Circadian rhythms are controlled by the central clock located in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. They are also imposed on peripheral clocks located in each organ, such as the liver.

The liver is an important organ for maintaining the energy balance of the organism, it controls many biochemical reactions in a rhythmic way, however the hepatic metabolism is organized in a rhythmic way.

Previous research shown the interest of biological rhythms, and When a disturbance or modification of these rhythms (daily or seasonal), an imbalance of hepatic metabolism is installed.

For our part, we were interested in the study of the effect of seasonal acceleration on the morpho-fonctional aspect of liver tissue in the gerbil (Gerbillus tarabuli), a nocturnal desert species.

Our experiment will consist in administering an acceleration of the seasons to the animals and in evaluating its impact on the l'architectur of the hepatic tissue, indicators of the metabolic homeostasis.

ملخص

إن التحكم في الإيقاعات اليومية يتم بواسطة الساعة المركزية الموجودة في النواة فوق التصالبة في منطقة ما تحت المهاد. كما أنها تُفرض على الساعات المحيطية الموجودة في كل عضو ، مثل الكبد. وهذا الأخير هو عضو مهم للحفاظ على توازن الطاقة للكائن الحي، فهو يتحكم في العديد من التفاعلات البيوكيميائية بطريقة إيقاعية، زد على انه يقوم بتنظيم عملية التمثيل الغذائي الكبدي بطريقة إيقاعية.

هذا وقد أثبتت البحوث السابقة أهمية الإيقاعات البيولوجية ، وفي حال ما حدث اضطراب أو تعديل لهذه الإيقاعات (يوميًا أو موسميًا) يتم حدوث خلل في التمثيل الغذائي الكبدي.

وفي دراستنا هذه، اهتممنا بدراسة تأثير التسارع الموسمي على الجانب الوظيفي لأنسجة الكبد في الجربيل (Gerbillus tarabuli) ، وهي أنواع صحراوية ليلية، وتتوقف تجربتنا هذه على إدارة تسارع المواسم لهذه الحيوانات، ثم نقوم بتقييم تأثيرها على هندسة الأنسجة الكبدية، وكذا تأثيرها على مؤشرات التوازن الأيضي.

Sommaire

Introduction……1

Rappels bibliographiques

I. Les rythmes biologiques ……..……2

II. Rythme circadien ……..……..……2

II.1. Paramètres des rythmes biologique ……..……2

II.2. Composants d'un rythme biologique…….3

II.2.1. Composante endogène ……...……..3

II.2.2. Composante exogène ……...……4

II.3.L'horloge biologique circadienne ……..…..…4

II.3.1.horloge centrale…….…….5

II.3.2. L'horloges périphériques…….…….6

II.4. Synchronisation et désynchronisation des rythmes circadiens …….……6

II.4.1. Synchronisation…….……6

II.4.2. désynchronisation …….……6

III. Le foie …….……8

III-1 Anatomie du foie…….……8

III.1.1 Vascularisation ……..9

III.2. Structure du foie ……..…10

III.2.1 Les différentes unités anatomiques ou fonctionnelles du foie……10

a)- le lobule hépatique…….……10

b)- Le Lobule portal ……....…10

c) -L'acinus hépatique …….....…10

III.3.Composition cellulaire du foie ……..…..…12

a)- Les cellules parenchymateuses ……..…12

b)- Les cellules non parenchymateuses ……..……..12

IV. Les différentes fonctions hépatiques ……..……14

V. Rythmicité circadienne du foie ……15

Protocole experimental

I. Modèle biologique…….……..…….18

Résultats Discussion

I. Discussion…….……..…….21

Conclusion……..……25

Références Bibliographique…….…….27

ABRIVIATIONS

ADN: Acide Désoxyribonucléique

BMAL: Brain and Muscle ARNt-Like Protein 1

CE: les Cellules Endothéliales

CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

CRY 1 et 2: Cryptochrome

LSEC: Les Cellules Endothéliales Sinusoïdales du Foie

NK: Natural Killer

NSC: Noyau Suprachiasmatique

PAF : Paraformaldehyde

PER: Period

SNC: Système Nerveux Centrale

SVS: Système Vasculaire Sinusoïdal

VCL: Veine Centro-Lobulaire

VP: Veine Porte

Liste des Figure

Figure 1: Paramètres caractéristiques d'une fonction rythmique (d'après Touitou et Haus, 1994).

Figure 2: Synchronisation du système circadien et ses différentes voies afférentes (Dispersyn et al., 2010).

Figure 3: Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne de (Nakao et al., 2015)

Figure 04 :Synchronisation et désynchronisation des rythmes circadiens (Challet, 2009).

Figure 05: Anatomie générale du foie (Brooker, 2001).

Figure 06: Anatomie du foie et vascularisation. (Walter *et al.*, 2008).

Figure 07: Organisation structurelle et fonctionnelle du foie (Fontana, 2014).

Figure 08: Organisation du lobule hépatique D'après (Maher 1997; Malarkey, Johnson et al. 2005).

Figure 09: Localisation des différents types cellulaires constituant le foie (Tso & McGill, 2003).

Figure 10: principale fonctionne de foie (Histophysiologie du Foie L2 Santé ex PCEM2).

Figure 11: Schéma représente Rythmicité circadienne du foie d'après Gi Hoon Son et al .,2011

Figure 12: Photographie de *Gerbillus tarabuli.*

Figure 13: Schéma représente la Technique opératoires

Liste des Tableaux

Tableau I: Abondances des différents types cellulaires hépatiques (Benhamou, 2008).

Introduction

Introduction

L'accélération saisonniers c'est une accélération du rythme biologiques de développement d'un organisme ou d'un métabolisme.

Les rythmes journaliers et saisonniers observés dans les processus biologiques, physiologiques et comportementaux sont une donnée fondamentale de tous les êtres vivants, végétaux et animaux, de l'organisme unicellulaire à l'homme. Ces rythmes reflètent la nécessité pour ces processus de se produire de manière optimale à un moment précis du jour ou de l'année. Le cycle veille/sommeil, le cycle d'activité locomotrice (diurne ou nocturne selon les espèces **(TOUATI, 2010).**

Le système circadien est un réseau multi-oscillant, formé d'une horloge principale dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus(NSC), qui préside à la rythmicité et à l'organisation temporelle des fonctions métaboliques, physiologiques et comportementales. L'adaptation de l'organisme à son environnement implique sa remise à l'heure constante sur le cycle solaire de 24 h, ce qui est assuré principalement par le mécanisme de la synchronisation photique et de nombreuses horloges secondaires (périphériques) identifiées dans la majorité des tissus périphériques, dont le plus étudié est que le foie **(Hastings et al.,2003 ; TOUITOU, 2011).** Les processus physiologique spécifique à cet organe obéissent à une synchronisation interne permettant un ajustement de ses activités à des moments de la journée utiles pour l'organisme. Le foie utilise ce système pour fabrique les changements récurrents de la fonction systémique et de l'environnement de façon proactive **(REINKE, ASHER., 2016).**

La présente vise à rechercher l'effet de l'accélération des saisonnes sur l'aspect morpho fonctionnel du tissu hépatique chez la gerbille (*Gerbillus tarabuli*), espèce désertique nocturne.

Il sera plus particulièrement centré sur les rappels bibliographiques.

Rappels Bibliographiques

I. Les rythmes biologiques

Les rythmes biologiques sont décrits à tous les niveaux d'organisation du monde vivant et permettent aux organismes non seulement de réagir aux variations environnementales prévisibles, mais également d'anticiper ces variations écosystème, population, individus, systèmes d'organes, organes isolés, tissus, cellules et fractions subcellulaires**.** Un rythme biologique est constitué de suites de variations physiologiques, métaboliques ou comportementales déterminant en fonction du temps des oscillations de forme reproductible **(Aton et Herzog, 2005 ; Touitou, 1994 ; Touitou, 1999).** Les rythmes biologiques sont des fonctions périodiques et peuvent être modélisés par une fonction sinusoïdale **(Haus et Touitou 1994).**

Le cycle activité/sommeille, le cycle d'activité locomotrice (diurne ou nocturne selon les espèces), les cycles métaboliques, le cycle d'hibernation, la sécrétion hormonale.

II. Rythme circadien

Au sein de l'organisme, il existe différents types de rythmes. Celui auquel nous attacherons le plus d'importance est lié au rythme journalier d'alternance lumière/obscurité d'une période de 24h. On le nomme rythme circadien (du latin circa: environ et dies: un jour), est utilisé pour décrire un phénomène qui se répète de façon cyclique, avec une période *Tau* proche de 24 h (comprise entre 20 et 28 h) **(Tahara et Shibata, 2013; Leopold et Andreelli, 2017).** Les 24 heures sont divisées en:

- Un jour subjectif: qui correspond à la période du rythme circadien où l'animal se comporte comme s'il faisait jour (phase de repos pour un animal nocturne, phase d'activité pour les espèces diurnes).
- Une nuit subjective : correspondant à la période du rythme circadien où l'animal se comporte comme s'il faisait nuit.

II.1. Paramètres des rythmes

Quatre paramètres caractérisent un rythme biologique (figure 01) :

a. **la période:** représente la durée d'un cycle complet de la variation rythmique étudiée.
b. **Le mésor :** est le niveau moyen ajusté du rythme correspondant à la moyenne arithmétique lorsque les données (prélèvements sanguins par exemple) sont équidistantes et couvrent un cycle complet.

c. **L'amplitude :** correspond à la moitié de la variabilité totale. C'est donc la moitié de la différence entre le pic et le creux d'une fonction étudiée.
d. **L'acrophase** : valeur maximum de la variable étudiée en fonction du temps, utilisée pour l'approximation du rythme.

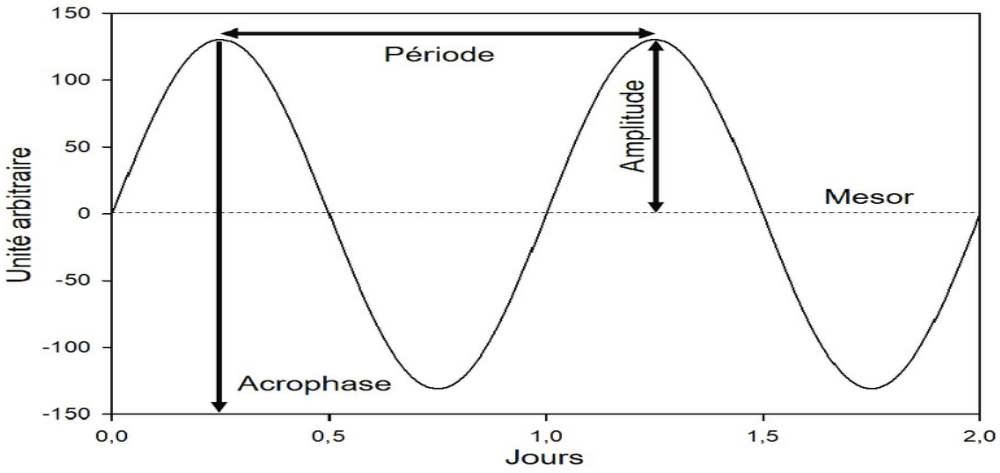


Figure 1: Paramètres caractéristiques d'une fonction rythmique **(d'aprèsTouitou et Haus, 1994).**

II.2. Composants d'un rythme biologique

II.2.1. Composante endogène

Une caractéristique fondamentale de l'horloge biologique circadienne est que son activité rythmique est endogène, c'est-à-dire, que ce rythme lui est propre (interne) et non imposé par l'environnement.

Par conséquent, les rythmes circadiens continuent de s'exprimer avec un rythme proche de 24 heures, La manifestation endogène de l'horloge a été initialement observée chez l'homme au milieu du vingtième siècle par les expériences « hors du temps » bien connue de Michel Siffre **(Siffre, 1965)** et de Nathaniel Kleitman **(Kleitman, 1963).**

En effet, le rythme endogène de l'horloge endogène est légèrement différent de 24 heures (en moyenne de 24,2 heures chez l'humain, il est compris entre 23,5 et 24,5 heures chez le sujet sain) **(Czeisler et al., 1999; Duffy et al., 2001).**

II.2.2. Composante exogène

La composante exogène correspond aux différentes alternances de notre environnement : nuit-jour, veille sommeil, chaud-froid, saisons…

Ces facteurs de l'environnement, appelés synchroniseurs (zeitgeber), donneurs de temps ou encore agents d'entraînement, ne créent pas les rythmes biologiques mais les modulent c'est-à-dire les entraînent sur une période de 24 h **(Touitou, 2006)**.

exemples concernent la suppression de la sécrétion de mélatonine par la lumière **(LEWY et al., 1980).**

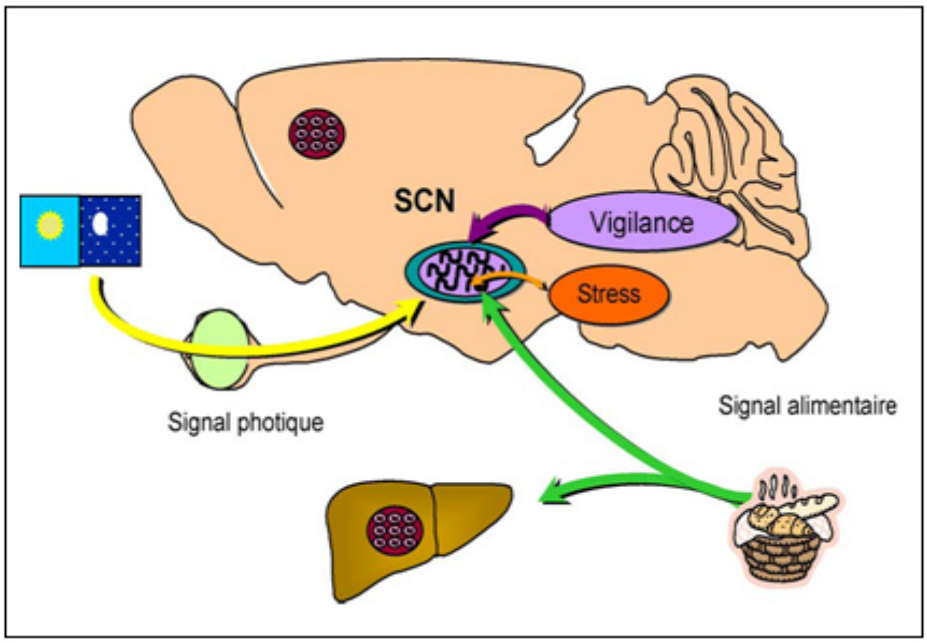


Figure 2 : Synchronisation du système circadien et ses différentes voies afférentes **(Dispersyn et al., 2010).**

II.3.L'horloge biologique circadienne

L'horloge circadienne est au cœur de la rythmicité d'un ensemble de fonctions physiologiques biologiques, et de leur expression tout au long des 24 heures : succession de l'éveil et du sommeil, sécrétion d'hormones métaboliques, contrôle de la température corporelle, division des cellules, et contrôle cycle cellulaire, etc. **(Moore et Eichler, 1972)**.

II.3.1. Horloge centrale

L'Horloge principale (ou centrale), se trouve dans les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus du cerveau **(Moore et Eichler, 1972)**.

Comprend trois éléments principaux : une voie de synchronisation lumineuse (axe rétino-hypothalamique), un oscillateur moléculaire ayant une période d'environ 24 heures, et des voies sortantes vers des fonctions physiologiques rythmiques.

Depuis une dizaine d'années, on sait que l'oscillateur circadien est contrôlé chez les mammifères par un ensemble de gènes (les gènes horloges), qui codent en grande majorité pour des facteurs de transcription. L'oscillation est le résultat de boucles d'autorégulation transcriptionnelles et post-traductionnelles relativement complexes dans lesquelles les facteurs de transcriptione CLOCK et BMAL1(sont au coeur des horloges moléculaires :ils dimérisent ensembles pour activer la transcription d'autres gènes d'horloge, dont les gènes Period (Per1-2) et Cryptochrome (Cry1-2) activent la transcription des gènes Per1, Per2, Cry1 et Cry2); les protéines PER et CRY, en s'associant, inhibent ensuite l'activité du complexe CLOCK et BMAL1 **(Dunlap, 1999 ., Teboul et Delaunay, 2009).**

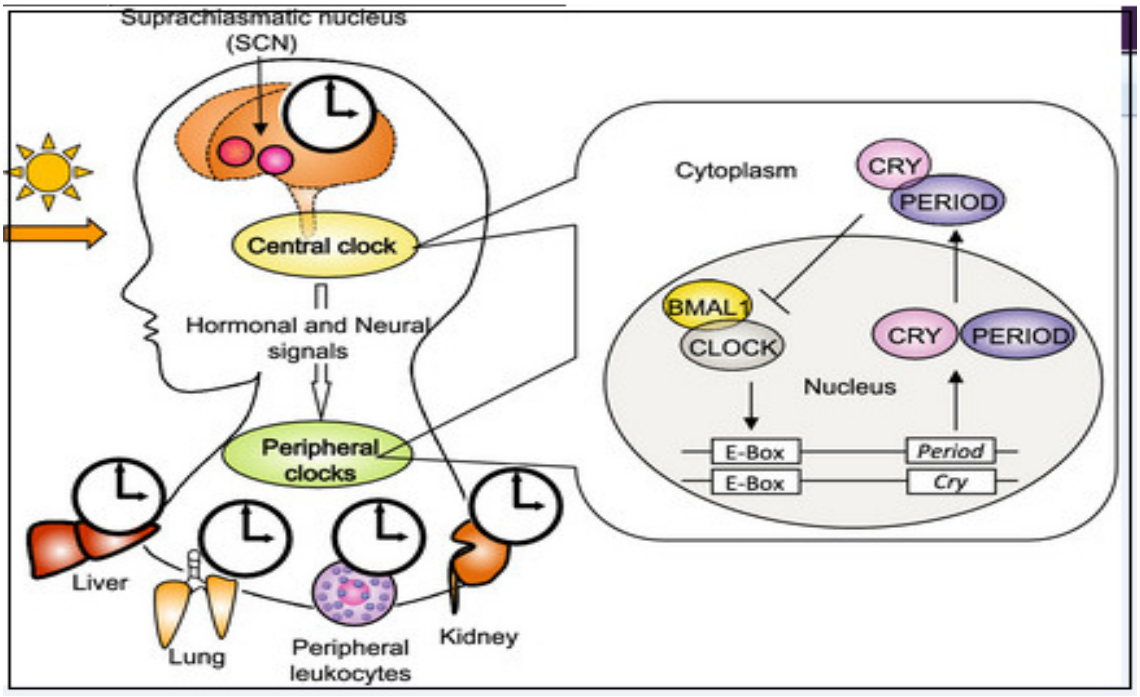


Figure 3: Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne de **(Nakao et al., 2015)**.

II.3.2. L'horloges périphériques

Les horloges périphériques, situées dans presque tous les tissus de l'organisme, tels que la rétine, le foie, le cœur, le poumon, la peau **(Léger et al., 2019).** Les gènes horloges sont exprimés non seulement dans les NSC mais également dans les tissus périphériques. L'organisme est donc sous le contrôle non pas d'une unique horloge centrale mais d'un système d'horloges **(Teboul et Delaunay, 2009).**

Ses horloge Sont synchronisé par des signaux contrôle directement ou indirectement par le NSC : rythmes de prise de nourriture, hormones cycliques, cycle de la température corporelle (système nerveux périphérique).

II.4. Synchronisation et désynchronisation des rythmes circadiens

II.4.1. Synchronisation

Les différents rythmes biologiques circadiens ne sont pas indépendants, ils sont liés les uns aux autres par de multiples liens. Lorsque notre vie est régulière, tous les rythmes sont harmonieusement synchronisés : on dit qu'il y a une synchronisation des rythmes biologiques **(Léger et al., 2009).** Synchronisent tous les processus physiologiques et comportementaux à l'alternance jour-nuit. L'oscillation entre les deux phases de veille/sommeil est associée à une alternance entre prise alimentaire et jeûne, entre stockage et utilisation énergétique, dans le but d'optimiser l'homéostasie énergétique sur le nycthémère. **(Leopold et Andreelli, 2017)**

Chez les mammifères, c'est le cycle lumière-obscurité qui est le synchroniseur le plus puissant de l'horloge interne **(Léger et al.,2019).**

II.4.2. désynchronisation

Lorsque l'harmonisation de l'horloge biologique n'existe plus, l'organisme se désynchronise. Le phénomène de désynchronisation a deux origines possibles :

L'une est d'origine externe lorsqu'elle est liée aux facteurs de l'environnement (désynchronisation externe) : soit parce que l'horloge biologique fonctionne à contre-courant de l'environnement comme dans le décalage horaire, le travail posté, le travail de nuit, soit parce que les signaux environnementaux sont mal ou pas perçus comme chez l'aveugle par l'horloge.

L'exemple le plus caricatural de la désynchronisation est représenté par le décalage horaire vécu par un voyageur effectuant un vol transméridien de plus de trois fuseaux horaires :

il y a alors inadéquation entre le fonctionnement de son horloge biologique et l'horloge astronomique **(WATERHOUSE et al., 2005 ; WATERHOUSE et al., 2005).**

L'autre est d'origine interne quand elle n'est pas liée à des modifications de l'environnement (désynchronisation interne) mais résulte d'une perturbation de l'horloge en liaison avec une pathologie **(Touitou, 2006)**, et induit des troubles des rythmes circadiens (du sommeil, de l'activité) qui sont longs à se normaliser. **(Buguet et Daurat, 2018).**

L'altération de l'expression des gènes de l'horloge, jouant un rôle dans la augmenteraient le risque des pathologies **(Caetano et Léger, 2019)**

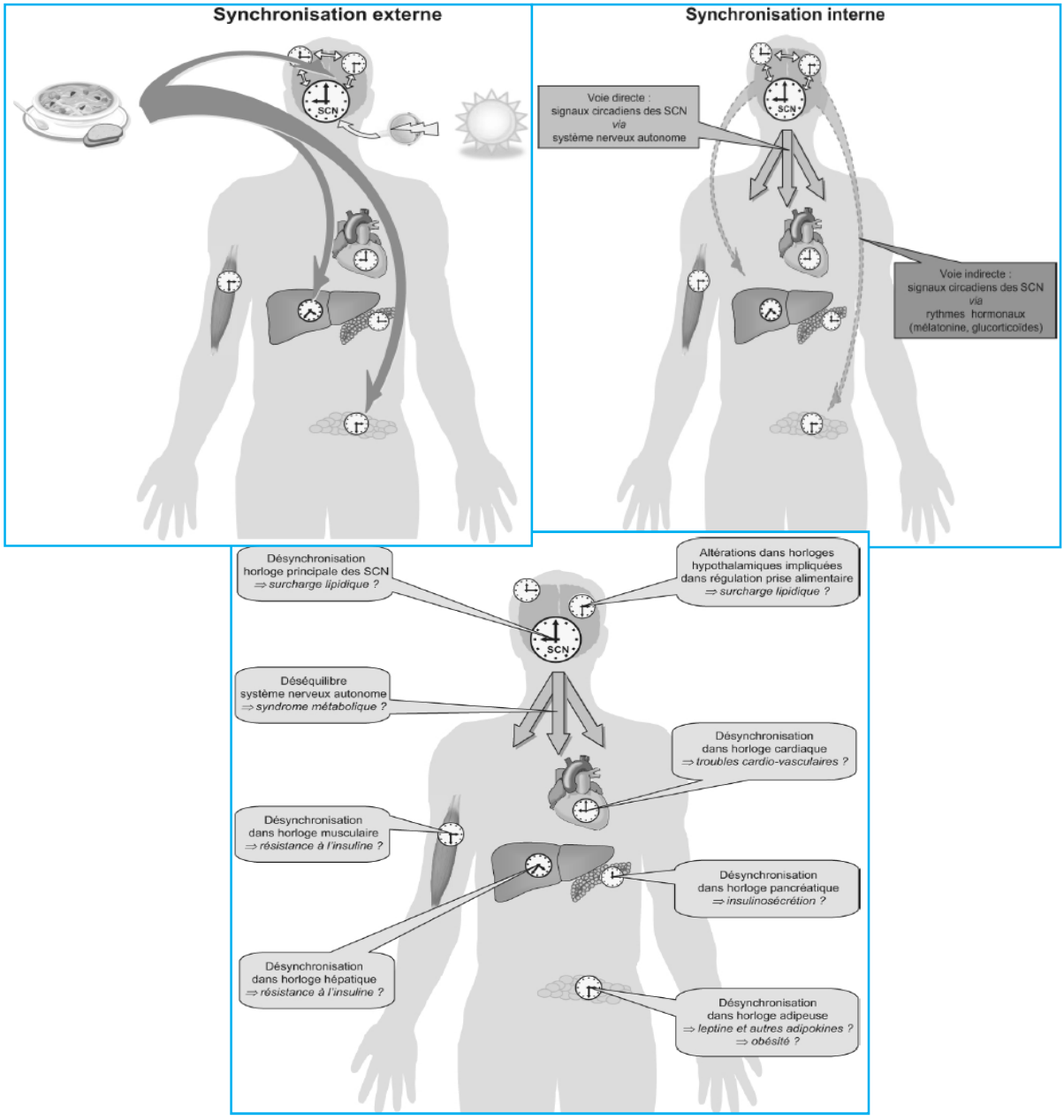


Figure 04 :Synchronisation et désynchronisation des rythmes circadiens **(Challet, 2009).**

III. Le foie

III-1 Anatomie du foie

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé dans l'hypochondre droit **(Bari, 2010 ; Ciacio et al, 2015 ; Abadjian al, 2015),** chez l'homme d'un poids moyen de 1400 à 1600g et mesure une dizaine de centimètre dans sa plus grande hauteur **(Deugnier, 2005).**

C'est l'organe le plus volumineux du corps humain **(Bismuth, 2013).**

Il est enveloppé d'une capsule de tissu conjonctif appelé capsule de Glisson, surmontée de péritoine viscéral. C'est donc, un organe intra péritonéal jusqu'à l'area nuda, (zone nue) non péritonéaux du foie, centrée sur la veine cave inférieure, en contact avec la glande surrénal droite et adhérente au diaphragme par du tissu conjonctif de sorte que le foie est ancré dans la cavité péritonéale. L'area nuda est limitée par les deux feuillets du ligament coronaire qui converge en ligament triangulaire droit **(Gosling, 2003).**

Deux lobules principaux, le lobe droite et lobe gauche ainsi que deux lobes secondaires, le lobe caudé et de lobe carré, forment cet organe.

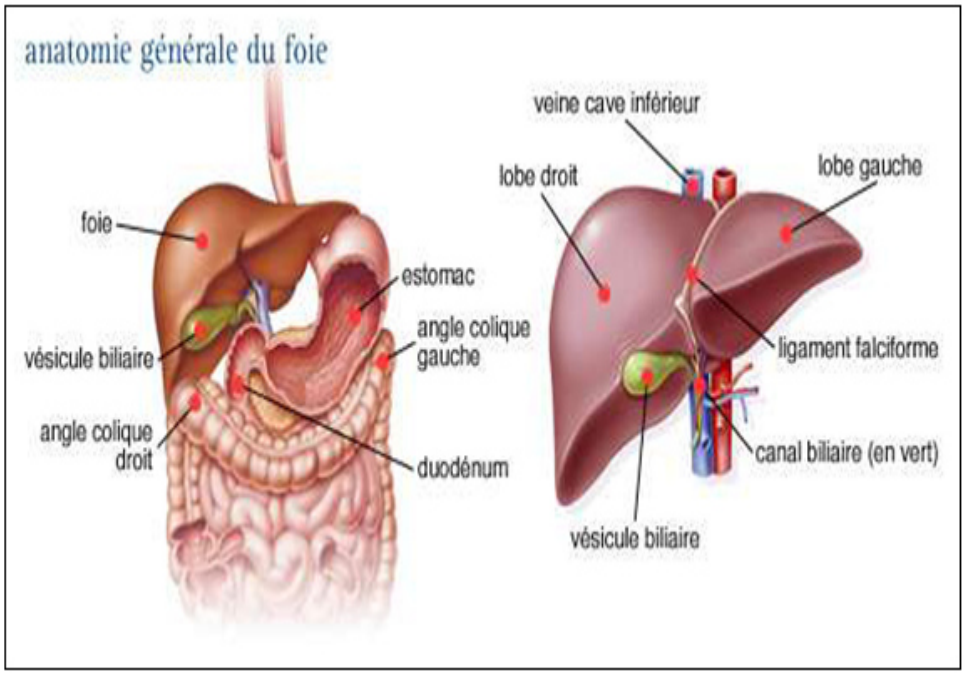


Figure 05 : Anatomie générale du foie **(Brooker, 2001).**

III.1.1 Vascularisation du foie

deux systèmes vasculaires distincts, bien que connectés, le système vasculaire artériel et le système vasculaire porte, le foie a un alimentation vasculaire unique. Le système artériel sert principalement fins nutritives, tandis que le système de portail nourrit les lipides riche en gouttelettes de sang mal oxygéné de l'intestin au foie. Les deux systèmes fusionnent drainant le sang à travers le système vasculaire sinusoïdal. Le système vasculaire sinusoïdal a une morphologie unique avec des fenestrations regroupés en plaques de tamis, complexes jonctionnels spécialisés et une membrane basale incomplète. Les fenêtres sinusoïdales permettent la libre circulation du sang (sauf les cellules) dans l'espace Disse avec accès direct à la surface des hépatocytes. **(Guidotti et al., 2015)**

Le système vasculaire hépatique a été largement étudié pour son capacité à contrôler l'organogenèse **(Matsumoto et al., 2001).**

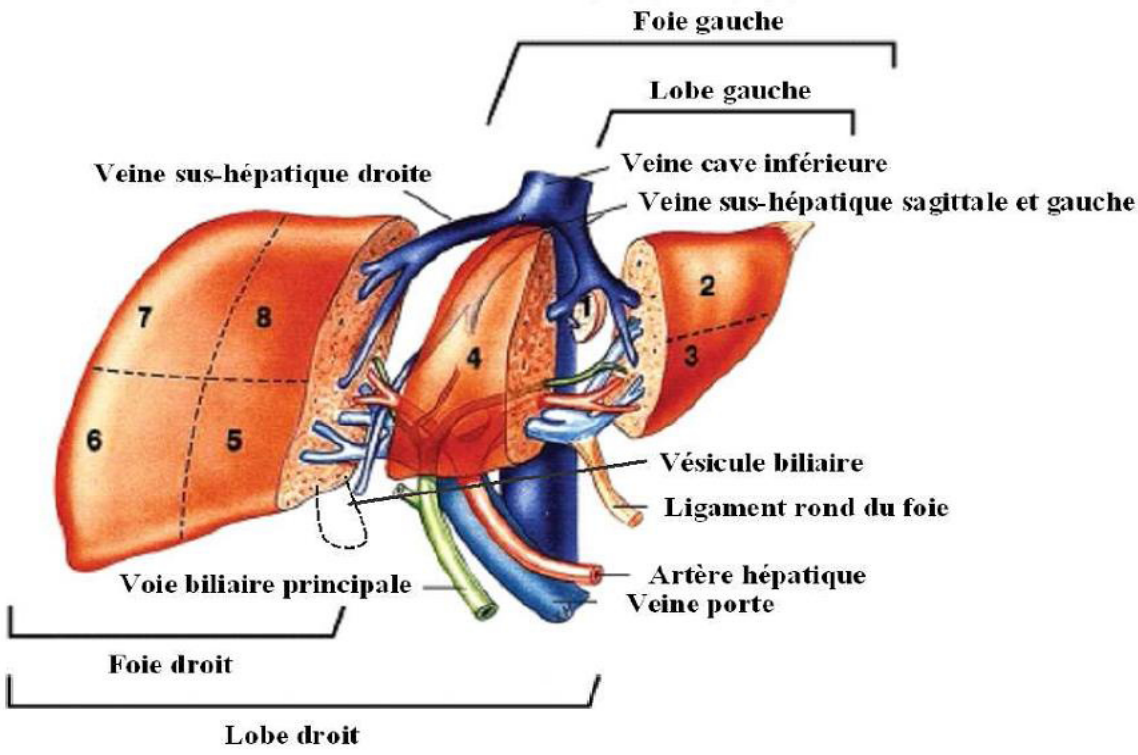


Figure 06 : Anatomie du foie et vascularisation.

(Walter *et al.*, 2008).

III-2 Structure du foie

III.2.1 Les différentes unités anatomiques ou fonctionnelles du foie

Il existe plusieurs descriptions de l'organisation structurelle et fonctionnelle du foie. Trois unités sont classiquement utilisées : le lobule hépatique, le lobule portal et l'acinus hépatique **(Fontana, 2014).**

a) le lobule hépatique :

L'unité structurale du foie est appelée le lobule hépatique Vu en coupe, le lobule a la forme d'un polygone, généralement d'un hexagone, dont la périphérie est délimitée par des triades portales. Celles-ci sont chacune composée de l'artère hépatique, d'une voie biliaire et de la veine porte. La structure centrale du lobule correspond à la veine centrale.

Des plaques de cellules hépatiques s'organisent à partir de cette veine centrale vers la périphérie du lobule. Elles sont généralement séparées les unes des autres par les sinusoïdes hépatiques qui sont bordées par l'endothélium sinusoïdal. Ces canalicules biliaires se trouvent enchâssées entre les cellules hépatiques afin de recueillir la bile sécrétée par les cellules **(Le Cluyse et al. 2012; Corbineau 2011; Bidault Godard, 2011; Fontana, 2014 ;Gordillo et al., 2015).**

b) Le Lobule portal :

Dans cette nomenclateur, les sommets du triangle formant le lobule portal sont les veines centro-lobulaire, les espaces portes constituent donc le centre de ce lobule **(Gartner et Hiatt, 2004)**. C'est une petite masse de parenchyme hépatique irrigue à partir d'un espace porte donné et dans lequel sa sécrétion biliaire est drainée **(Hould, 1983)**. Le lobule portal est le reflet de l'écoulement de la bile.

c) L'acinus hépatique :

L'acinus occupe des territoires de deux lobules hépatiques adjacents. Il est centré par les branches terminales des veines portes et artère hépatique, issues des espaces portes**.** Trois zones microcirculatoires concentriques sont décrites : la zone 1, centrale, riche en dioxygène, la zone 2 et la zone 3, périveinulaire, pauvre en dioxygène, à proximité des branches des veines hépatiques **(Rappaport, 1976; Ito et McCuskey, 2007).**

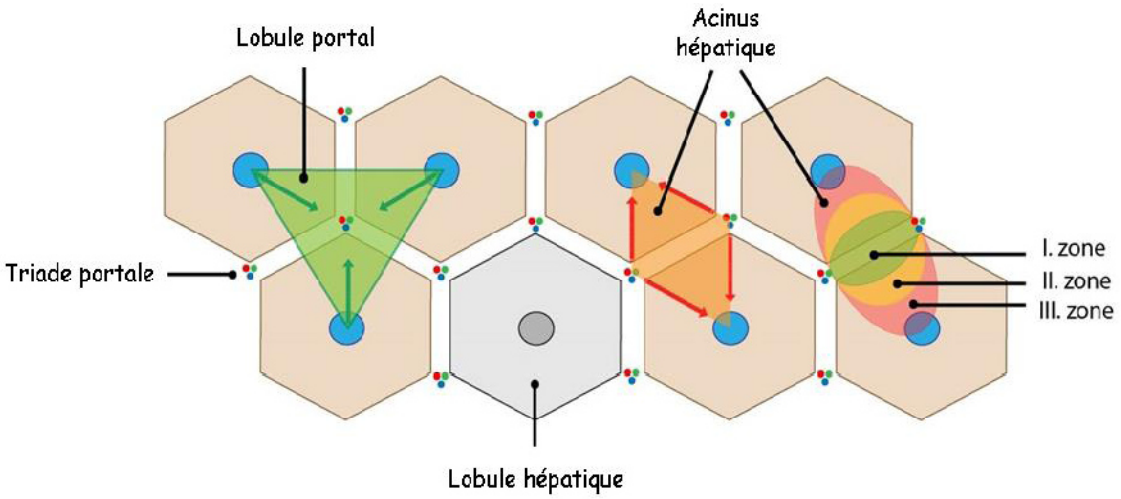


Figure 07: Organisation structurelle et fonctionnelle du foie **(Fontana, 2014).**

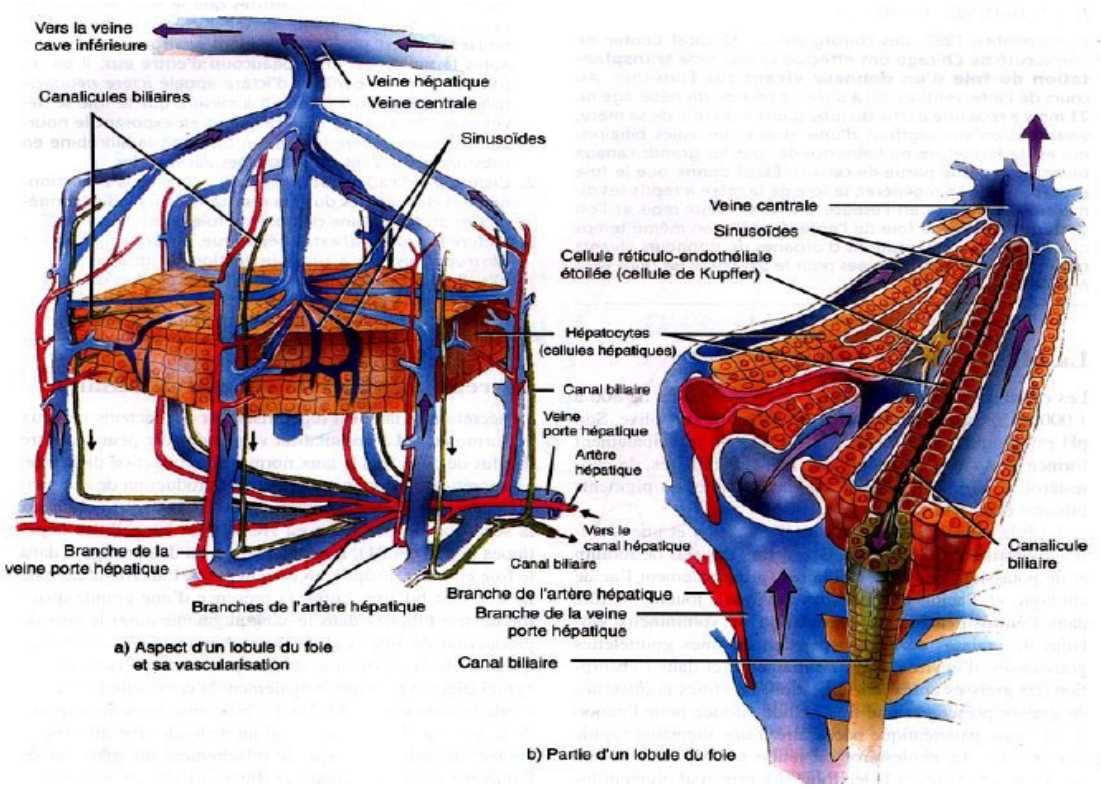


Figure 08: Organisation du lobule hépatique D'après **(Maher 1997; Malarkey, Johnson et al. 2005).**

III.3.Composition cellulaire du foie

Les différente types cellulaires présents dans le foie sont très organisés d'un point de vue architectural et coopèrent pour assurer les différentes fonctions métaboliques et excrétrices de cet organe **(KMIEC, 2001).**

Tableau I: Abondances des différents types cellulaires hépatiques **(Benhamou, 2008).**

TYPE CELLULAIRE	NOMBRE (%)	VOLUME(%)
Hépatocytes	60-65	78
Cellules endothéliales	15-20	2,8
Cellules de Kuppfer	8-12	2,1
Cellule de Ito	3-8	1,4
"Pit cell"	< 2	-

a)- Les cellules parenchymateuses :

-Les hépatocytes

Ce sont les principal type de cellules parenchymateuses environ 60% du foie et représentent 78% du volume hépatique **(Blouin et al., 1977).**

Ils effectuent la majorité des fonctions physiologiques communément associées à la foie, y compris la biotransformation et l'élimination **(Rodés et al., 2007).** Sont de forme cuboïde et possèdent un ou plusieurs noyaux avec des nucléoles proéminents **(Gupta, 2000; CeltonMorizur et Desdouets, 2010)**.

En général, les hépatocytes possèdent des mitochondries, l'appareil de Golgi, riche en réticulum endoplasmique **(Singh, 2010; Rautou et al., 2010).**

Les cellules principales fonctionnelles du foie sont en lieu étroit soit avec les sinusoïdes permettant des échanges avec le sang par l'espace de disse et forment à un de leurs pôles avec un hépatocytes adjacent le canalicule biliaire **(Stevens et Lowe, 2006).**

b)- Les cellules non parenchymateuses :

-Les cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes: cellules des canaux biliaires, sont des cellules épithéliales qui tapissent les conduits biliaires. Elles jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires hépatiques localisées **(Glaser et al., 2009).**

-Les cellules de Kupffer : sont des macrophages hépatiques essentiels à l'homéostasie hépatique **(Ju et Tacke, 2016).** Elles sont localisées dans la lumière sinusoïdale, au

contact des cellules endothéliales, mais peuvent avoir des prolongements qui atteignent les hépatocytes et colonisent le foie par voie vasculaire **(Rosenbaum et al.,1991).** Les cellules Kupffer er recrutent d'autres cellules immunitaires pour contrer les maladies Hépatiques aiguës et chroniques. **(Krenkel et Tacke, 2017 ; Kazankov, 2019).**

-les cellules étoilées : Les cellules étoilées du foie (CEF), initialement connues sous le nom de « cellules de Ito », sont situées dans l'espace de Disse autour des sinusoïdes. En conditions physiologiques, ces cellules sont à l'état quiescent et ont pour rôle principal de stocker la vitamine A **(Blaner et al., 2009).**

-les cellules endothéliales : Les cellules endothéliales sinusoïdales du foie ou LSEC bordent les capillaires sinusoïdaux, forme une cellule hétérogène population **(Strauss et al., 2017).** possèdent de larges pores, ce qui leur permet de faire passer des molécules entre le sang et les hépatocytes **(Cogger et al., 2010)**. Ces cellules étant de plus dépourvues de lame basale, les échanges y sont facilités. **(Sørensen et al., 2012).** remplit d'importantes fonctions de éliminer les molécules de déchets macromoléculaires de la circulation **(Knolle et Wohlleber, 2016).**

-Cellules lymphocytes granulaires: Lymphocytes de type natural-killer, les pit cells sont présentes en faible quantité dans le foie au niveau des sinusoïdes et de l'espace de Disse, peuvent avoir des prolongements pénétrant la barrière endothéliale **(Rosenbaum et al., 1991).** Par leur fort pouvoir cytotoxique, elles agissent en synergie avec les cellules de Küppfer afin d'éliminer les cellules tumorales ou nécrosées ou infectées par des virus (**Wisse et al., 1997)**.

-cellules ovales (cellules pluripotente) :

fonction de régénération des hépatocytes et endothéliales **(De Bari et al., 2010).**

On peut rajouter à cette liste les myofibroblastes des espaces portes, les cellules musculaires lisses des parois des artérioles et les cellules nerveuses qui ont des prolongements le long des sinusoïdes **(Rosenbaum et al., 1991).**

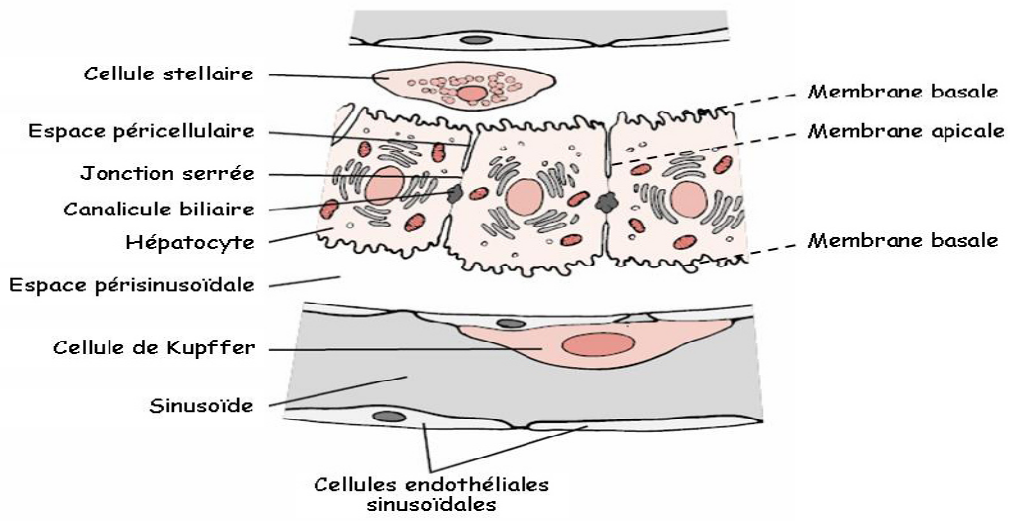


Figure 09: Localisation des différents types cellulaires constituant le foie **(Tso & McGill, 2003).**

IV. Les différentes fonctions hépatiques

- **Rôle d'épurateur**

Le foie est l'organe central de détoxification permettant à l'organisme d'éliminer des substances endogènes ou exogènes (dites xénobiotiques). les substances lipophiles doivent au préalable être transformées par le foie **(Modica et al., 2009 ; Sendensky et Dufour, 2011).**

- **Rôle dans le système immunitaire**

Le foie contient de nombreuses cellules du système immunitaire inné, les cellules de Kupffer, les cellules dendritiques et les cellules NK (natural killer). Le foie constitue donc une des premières lignes de défense immunitaire, après l'intestin, contre les différents pathogènes et toxines **(Sendensky et Dufour, 2011 ;Tso et McGill, 2003).**

- **Rôle de production et de stockage**

Le foie stocke de nombreux composés, par exemple le fer ou des vitamines. Les composés stockés par le foie sont ensuite libérés dans la circulation selon les besoins de l'organisme. Le foie est également un organe où a lieu la synthèse et sécrétée d'un grand nombre de protéines utiles à l'ensemble de l'organisme.

telles que l'albumine, la transferrine, les lipoprotéines , immunoglobuline , ainsi que la plupart des facteurs impliqués dans la régulation de la coagulation **(Sendensky et Dufour, 2011).**

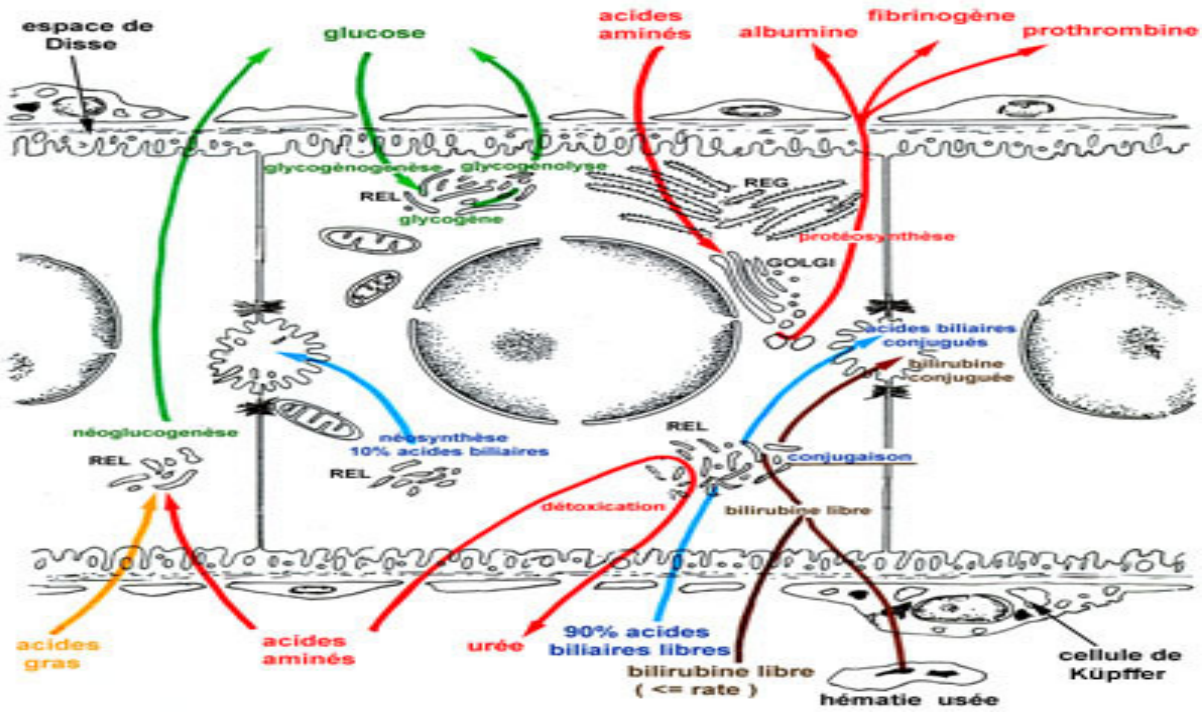


Figure 10: principale fonctionne de foie (Histophysiologie du Foie L2 Santé ex PCEM2)

V. Rythmicité circadienne du foie

Dans les organes périphériques, nombreuse fonctions physiologique sont soumises à une rythmicité circadienne **(Ribas-Latre , Eckel-Mahan, 2016).** En plus de contrôler le cycle veille/sommeil et les cycles de prise alimentaire, le système circadien régule directement l'homéostasie du glucose : la tolérance au glucose, la sensibilité à l'insuline, la synthèse et la libération d'insuline, de glucagon, et des autres hormones hyperglycémiantes (Insuline, Adrénaline) **(Rudic, et al., 2004)**.

De nombreuses études menées chez les rongeurs ont mis en évidence ce dialogue horloge métabolisme. En effet, une prise de nourriture à un temps circadien inapproprié, c'est-à-dire durant la période de sommeil, entraîne un dérèglement des horloges périphériques sans modification de l'horloge centrale, et favoriserait ainsi la survenue de l'obésité et de la résistance à l'insuline **(Damiola *et al.*, 2000).** Des modifications épigénétiques interviennent également dans le couplage de l'horloge aux signaux métaboliques **(Feng et al., 2011).**

Le foie joue un rôle bien connu dans l'homéostasie du glucose, les souris avec une suppression hépatique spécifique de Bmal1, entraîne une hypoglycémie durant la phase de repos, une augmentation de la clairance du glucose et des altérations du rythme circadien des gènes du métabolisme hépatique du glucose (**Lamia et al., 2008).** Une déficience pour Cry provoque, au contraire, une dérépression de la gluconéogenèse et une hyperglycémie (**Lamia et al., 2011 ; Zhang et al., 2010).**

Dans le foie par exemple, la sécrétion d'insuline induit une surexpression transitoire de l'expression du gène Per2 et une diminution de la transcription de Rev-erbα protéines impliquées dans la régulation du cycle circadien **(Tahara et Shibata, 2013).**

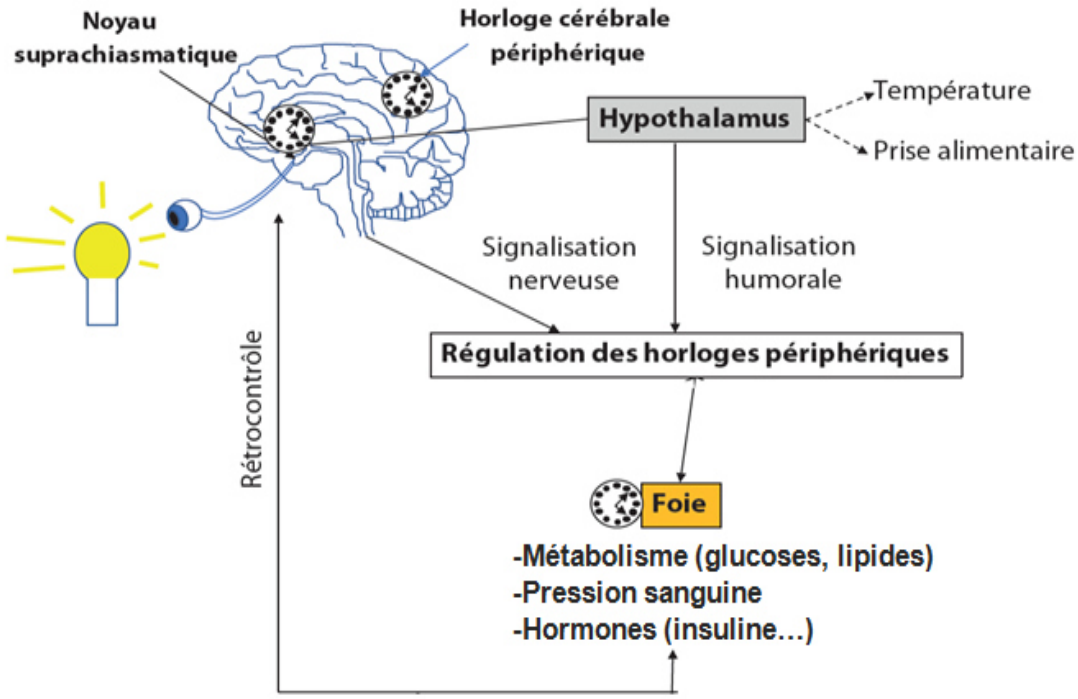


Figure 11: Schéma représente Rythmicité circadienne du foie d'après Gi Hoon Son et al .,2011

Matériels et Méthodes

Protocole expérimental

I. Modèle biologique

Le modèle animal choisi est un petit rongeur déserticole : *Gerbillus tarabuli* (*Thomas, 1902*). la classification systématique de ce petit mammifère est la suivante :

Embranchement : Vertèbres
Classe : Mammifères
Sous/Classe : Placentaires
Ordre : Rodentia
Sous/Ordre : Sciurognati
Intra Ordre : Mymorpha
Super famille : Muridae
Famille : Gerbillidae
Sous-famille : Gerbillinae
Genre : *Gerbillus*
Espèce : *G.tarabulli*



Figure 12: Photographie de *Gerbillus tarabuli.*

La capture des animaux utilisés a été faite au mois de janvier 2019, dans la hamada du Guire, à cinquante kilomètres à l'ouest de l'oasis de Béni Abbés, au sud ouest la vallée de la Saoura. Cette espèce est de moeurs nocturne, elle vit dans des terriers creux dans les dunes fixées près des palmeraies où elle trouve un microclimat plus favorable. Elle se nourrit de graines, de fruits (dattes), de tige et d'insectes. Chez ce rongeur la période principale de reproduction est du printemps jusqu'au début d'automne (avril et octobre) avec une moyenne de quatre portées successives.

protocole expérimental

Concernant notre protocole expérimental, Les animaux seront hébergés dans des cages individuelles en acier inoxydable (14cm x 20cm x 22cm).

Chaque cage est munie d'une mangeoire et d'un biberon gradué en plastique, placés dans une pièce où règnent une température ambiante (22 ± 5° C) et un cycle nycthéméral dont la périodicité imposée est de 12h de lumière/12h d'obscurité (à partir de 8h du matin).

Les animaux subissent avant toute expérimentation une période d'adaptation de 10 jours et bénéficient d'un accès libre à l'eau de boisson et de l'orge.
Le sacrifice des animaux aura réalisé par décapitation rapide le matin entre 8h et 12h. Le foie aura prélevés et fixés au PAF pour une étude histologiques ultérieure.

- **Conditionnement des animaux**

Nous voudrons utiliser pour notre étude des gerbilles mâles et femelles qui auront placées et logées dans des cages individuelles, maintenues à une photopériode naturelle, à une température de 22 ± 2°C, exposées à un accès libre à une nourriture de grains d'orge et eau.
Afin de pouvoir réaliser les prélèvements pour les deux lots, les animaux seront placés dans deux chambres chrono biotiques différentes.

Au terme de 10 jours d'acclimatation, Les gerbilles seront séparées en deux lots :

- Le 1er lot témoin : des animaux soumettront à un cycle nycthéméral naturel (enchainement des saisons naturellement) pendant 8semaines.
- Le 2eme lot expérimental : les animaux soumettront à une accélération des saisons (4 semaines photopériode coutre 10hL/14hD et 4 semaines d'une photopériode longue14hL/10hD).

La photopériode de notre choix sera régler à l'aide d'une minuterie permettant le début de l'éclairement par l'utilisation des ampoules blanches Néon à 50 Watts.
Le sacrifice des animaux aura réalisé par perfusion le matin. Le foie aura prélevé et fixé au PAF pour une étude histologique.

Technique opératoires

Autopsie

L'autopsie (ou nécropsie) correspond à un examen anatomopathologique pratiqué sur un cadavre.

Les autopsies médico-légales sont pratiquées sur ordre de la justice (réquisition du procureur, ou ordonnance d'un juge d'instruction) dans tous les cas de mort suspecte, notamment lorsqu'il n'y a pas eu de délivrance de permis d'inhumer.

Fixation

Un bon fixateur doit :

Un moyen technique(physique ou , surtout chimique)qui permet de garder les structures tissulaires à étudier dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.

Nature de fixateur:

Formol: le fixateur le plus habituellement utilisé est le formol à 10% tamponné;Pour les biopsies de petite taille

Liquide de Bouin;

Liquide de Carnoy;

Alcool ;

Déshydratation:

- Cette étape prépare les tissus à l'inclusion en paraffine, Elle est réalisée dans un automate. Étape nécessaire car la plupart des milieux d'inclusion sont hydrophobes.

On réalise des **bains d'alcool** par paliers qui au fur et à mesure vont **remplacer l'eau par l'alcool.**

Inclusion en paraffine:

Le prélèvement est imprégné de paraffine fondue afin de le **rigidifier** pour pouvoir le couper ensuite.

La paraffine est liquide à 56°. A température ambiante, la paraffine se solidifie

Maintenir la paraffine a l'état liquide par un séjour dans une étuve dont la température est réglée légèrement au dessus de son point de fusion; Distribution de la paraffine; Inclusion des pièces ; Collage des cassettes sur les moules; Le refroidissement du paraffine amène sa solidification en un bloc prêt à être coupé.

Coupe au microtome:

Utiliser des microtomes pour réaliser des coupes fines voire ultra-fines pour la microscopie électronique à partir de blic de tissus réalisés (paraffine ou résines) afin de pouvoir observer les détails cellulaires.

Le bloc de paraffine contenant le tissu est **coupé** en fins **rubans de 4 à 5 µm.**

Etalement sur lames:

Plusieurs motifs de coupe tissulaire sont étalés sur lames . Les lames sont alors séchées afin d'assurer une bonne adhésion à la lame des tissus avant coloration.

Passage dans bains de **toluène, d'alcool** et **d'eau**

Coloration

La coloration HES est la coloration trichromatique la plus couramment utilisé en histologie. La coloration des fibres de collagène par le safran facilite et accélère la lecture des lames.

Organes ou tissus concernés

La coloration hématoxyline éosine safran étant une coloration standard, tous types d'organes ou de tissus peuvent être colorés.

Décoloration

La décoloration s'effectue à **l'alcool acide** en **30 minutes**.

Il est impossible de décolorer les colorations spéciales comprenant une imprégnation ou une réaction chimique.

La coupe colorée est protégée par une lamelle de verre collée, ou par un film plastique transparent .Elle est alors prête à être analysée au microscope par un médecin anatomopathologiste.

Examen microscopique:

Observation des coupe histologique sous le microscope.

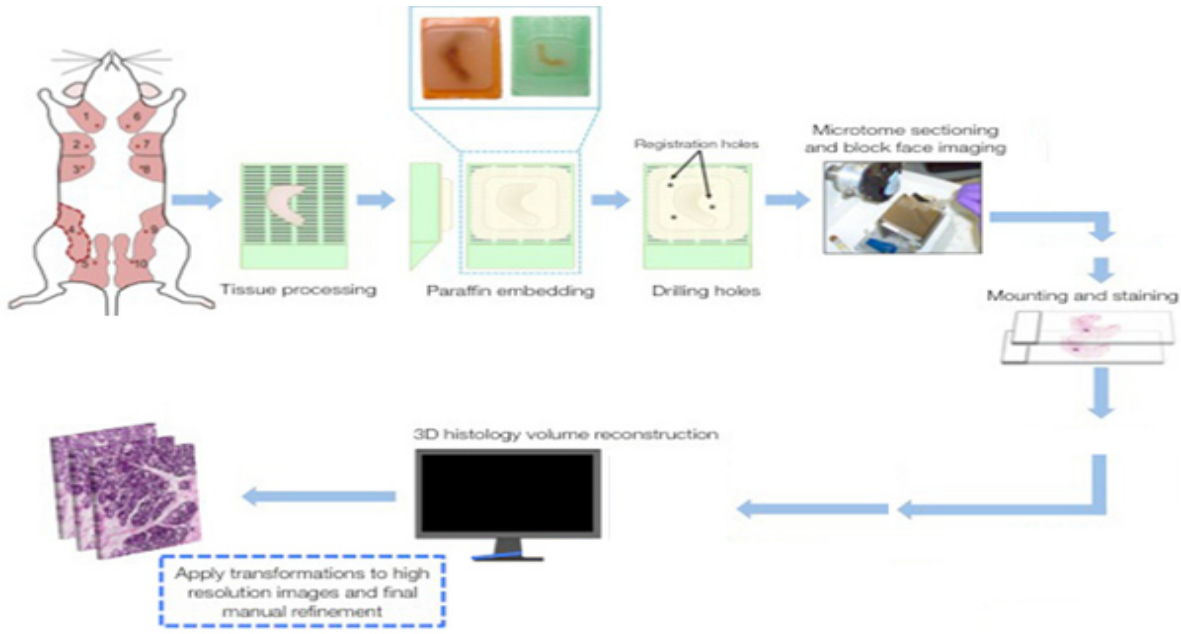


Figure 13: Schéma représente la Technique opératoires

Discussion

De nombreuses voies métaboliques sont rythmiquement coordonnées par des horloges circadiennes tel que le métabolisme du glucose, des lipides (cholestérol et des triglycérides) ainsi que la prise alimentaire et les paramètres pondéraux **(Panda et al., 2002; Grimaldi et al., 2010; Zhang et al., 2010 ; Bugge et al., 2012 ; Delezie et al., 2012).**

Le but de la présente étude est de voir l'effet de accélération photique par alternance entre un cycle naturel et un cycle artificiel soumettront à une accélération des saisons (4 semaines photopériode coutre 10hL/14hD et 4 semaines d'une photopériode longue14hL/10hD) pendant 8semaines sur l'architecteur du tissu hépatique, la prise alimentaire et la masse corporelle, indicateurs de l'homéostasie métabolique.

Gale et son équipe qui ont trouvé une chute non significative du poids des rat Spragne Dawley soumis à une avance de 6 heures de lumière (18L /6D) pendant 10 semaines **(Gale et al., 2011)**. Plusieurs études rapportent que l'altération du mode dalimentation peut désynchroniser les rythmes métaboliques et éventuellement perturber l'homéostasie énergétique **(Bray et al., 2013)**.

En effet Damiola, (2000) rapporte chez des souris nocturne qu'une prise de nourriture durant la période de sommeil, entraîne un dérèglement des horloges périphériques et favoriserait la survenue de l'obésité et de la résistance à l'insuline **(Damiola et al., 2000)**.

Bien que dans la grande majorité des études, le stress engendre une diminution la prise alimentaire, plusieurs auteurs rapportent que l'intensité et le type de stresseur ainsi que le rythme circadien modulent l'inhibition de la prise alimentaire liée au stress **(Bradbury et al., 1991; Sage et al., 2001).**

Selon les travaux de Challet et ses collaborateurs (2004), l'exposition plus longue à la lumière ambiante pourrait constituer un facteur de perturbation de la glycémie. Ainsi, le glucose plasmatique chez des rats (espèce nocturne) est augmenté par exposition à la lumière à des moments dit Térents de la Journée **(Challet ct al., 2004)**.

Par ailleurs, des experiences imposant des journées d'une durée de 28 heures à des sujets seins enraine l'apparition d'une hyperglycémie et d'une hyperinsulinémie typique d'un état pré- diabète **(Scheer et al., 2009)**.

En 2010 Doi et ces collaborateurs trouvent que la mutation du gène Clock ou la perturbation de l'expression du gène Per2 entraîne des oscillations atténuées du glycogène hépatique et de l'expression de la glycogène symthase 2 (Gys2) l'enzyme limitant la vitesse de la glycogenogénèse. De plus une modification de l'accumulation

de glycogène dans le foie altère la néoglucogenèse **(Schmutz et al., 2012;Zhao et al., 2012; Zani et al., 2013).**

L'hyperglycémie des gerbilles désynchronisées semble être causée par l'action du glucagon qui augmente la concentration de glucose en stimulant la glycogénolyse dans le foie **(Voet et al., 2008).**

Dans le foie, le cholestérol synthétisé s'associe aux apolipoprotéines pour être sécrété et transporté sous forme de HDL ou de VLDL **(Sassolas et Cartier, 1999 ; Pan et Hussain, 2009 ; Challet, 2013)**. Des expériences sur des rats et des souris suggèrent que l'augmentation du cholestérol nocturne dans le plasma est causée par des changements dans les lipoprotéines **(Pan et Hussain, 2007).**

D'après les travaux de notre équipe **(DERBOUZE, 2018)**, la désynchronisation des rythmes biologique de la gerbille entraine une perturbation de l'architecture du tissu hépatique traduite par une augmentation ou gonflement des hépatocytes, une binucléation a été observé chez ces cellules, une installation d'une fibrose accompagné par des foyers inflammatoires riche en cellules leucocytaire et les kupffers.

Le recrutement des cellules de kupffer constitue une réponse à la nécrose hépatocytaire. Ainsi,il est rapporté que la phagocytosc incomplète de la cellule nécrotique est à l'origine d'un processus inflammatoire **(HOTCHKISS et al., 2009)**, cette réponse inflammatoire induit la libération des enzymes lysosominaux **(DUFOUR et CALA VIEN, 2009)**. Les cellules de kupffer sont des macrophages résidents du foie et constituent 80~90 % des macrophages tissulaires présents dans le corps : elles assurent la phagocytose, la présentation de l'antigène, et la production de cytokines pro-innammatoires **(ISHIBASHIet al., 2009).**

Lors des phénomènes inflammatoires elles peuvent migrer dans l'espace de Disse et rentrer en contact avec hépatocytes **(LOSSER et PAYEN, 1996)**. les cytokines et les débris cellulaires provoquent un appel des cellules inflammatoires notamment les neutrophiles à panir de la circulation **(SIBERNGAL et LANG ; 2000; SAWALOGO et al., 2007)**, neutrophiles sont un élément clef de la réponse inflammatoire, ils sont attirés précocement par des facteurs chimiotactiques et atteignent les sites tissulaires par diapédèse en traversant des capillaires dont la perméabilité s'accroit **(Babior, 1999 ; Babior, 2000).**

Selon Albanis et collaborateurs, la fibrose forme un tissu cicatriciel qui remplace les cellules endommagées **(ALBANIS et al, 2001)**. Il est bien établi que toutes les cellules hépatiques participent à des degrés divers à la constitution de la fibrose, néanmoins les

cellules étoilées du foie (cellules de Ito) semblent jouer un rôle central dans la fibrogenèse **(GRESSNER et al ; 1995)**. de nombreux hépatocytes à cytoplasme et noyau hypertrophiés. observées après une atteinte hépatique où les cellules restantes prolifèrent pour compenser la perte tissulaire **(MOUSSET, 2017)**. Certains auteurs, la qualifient d'hyperplasie **(KONIARIS; 2003).**

Note : il y a pas des études par rapporte aux accélération saisonniers.

Conclusion

Conclusion

Dans le cadre de ce mémoire, on s'est intéressé principalement à l'étude l'effet de la perturbation du cycle lumière /obscurité sur la morphologie structurale des hépatocytes chez un rongeur déserticole nocturne: *Gerbillus tarabuli*.

Le foie est l'organe important pour maintenir l'homéostasie énergétique d'un organisme. Pour y parvenir, de nombreuses réactions biochimiques se déroulent dans cet organe de manière rythmique. Une manière élégante de coordonner l'expression temporelle des gènes des enzymes métaboliques repose sur le lien avec le système de synchronisation circadien.

Le métabolisme hépatique est organisé de façon rythmique. L'horloge circadienne du foie maintient une partie de la rythmicité. Étant donné que ces rythmes sont générés par un véritable mécanisme d'horloge, ils peuvent être avancés en phase en fonction de leur besoin, ce qui permet d'anticiper et de préparer les événements récurrents quotidiens.

La perturbation des horloges conduit souvent à des troubles métaboliques. L'altération des cycles jour-nuit induit une désynchronisation circadienne chez les rongeurs diurne, entraînant un état pré-diabétique et un vieillissement prématuré des cellules hépatiques.

Il ressort de cette étude qu'un dérèglement du cycle environnemental affecte la fonction hépatique et à un degré moindre, l'état métabolique de l'organe.

Références Bibliographiques

Albanis E., Friedman S L., 2001. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. Clin. Liver Dis. 5:315-334.

Aton S J., Herzog E D., 2005. Come together, right now: synchronization of rhythms in amammalian circadian clock. Neuron;48:531–4.

BABIOR B., 2000. Phagocytes and oxidative stress. Am. J.Med., 109, 33-44.

BABIOR B., 1999. NADPH Oxidase: An update. 93, 1464-1476.

Bari B ., Pointean Y ., Rio E ., et al., 2010. Dose tolérance à l'irradiation des tissus sains : le foie. EMC –Radiothérapie- cancer, 344-349.

Benhamou JP ; Erlinger S., 2008. Maladie du foie et des voies biliaires 5ème édition. Paris : Flammarion médecine science, p220.

BIDAULT GODARD C., 2011. Rôle de la glutamine dans les foies prétumoraux présentant une singalisation β–Catérine Activée : Etude de la double invalidation génétique de la glutamine synthètase et du gene suppresseur de tumeur APC dans le foie murin. Mémoire : École Patrique des Hautes Études, Paris.

Bismuth H ., 2013. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. Ann Surg 257: 383-386.

Blaner W S., O'Byrne S M., Wongsiriroj N., Kluwe J., D'Ambrosio D M., Jiang H.,Schwabe R F., Hillman E M C., Piantedosi R., and Libien J., 2009. Hepatic stellate cell lipid droplets: a specialized lipid droplet for retinoid storage. Biochim. Biophys. Acta 1791, 467–473.

Blouin A., Bolender R P., Weibel E R., 1977. Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and nonhepatocytes in the rat liver parenchyma. The Journal of Cell Biology. 72 : 441-455.

Bradbury J H., Egan S V., & Lynch M J., 1991. Analysis of cyanide in cassava using acid hydrolysis of cyanogenic glucosides. Journal of the Science of Food and Agriculture, 55(2), 277–290. doi:10.1002/jsfa.2740550213

Bray M S., Ratcliffe W F., Grenett M H., Brewer R A., Gamble K L., & Young M E., 2013. Quantitative analysis of light-phase restricted feeding reveals metabolic dyssynchrony in mice. International Journal of Obesity, (lond).37.

BROOKER, C., 2001. Le corps humain: Étude, structure et fonction. Foie et voies biliaires. http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html Consulté le 10 /12/2017.

Buguet, A., & Daurat, A., 2018. Horloges biologiques et adaptations : exemple de l'induction du sommeil et ajustement aux indicateurs temporels. Revue Neurologique, 174, S25.

Bugge A., Feng D., Everett L J., Briggs E R., Mullican S E., Wang F., Lazar M A., 2012. *Rev-erb and Rev-erb coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. Genes & Development, 26(7), 657-667.* doi:10.1101/gad.186858.112.

Caetano, G., Léger ,D., 2019. Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances.

Celton-Morizur S., Desdouets C., 2010. Polyploidization of liver cells. Adv Exp Med Biol 676:123–135.

Chailimel M J., clarisse R., Laumon B., Testu F., et Touitou Y., 2001. Rythmes de l'enfant : l'horloge biologique aux rythmes scolaires. Edition de L'INSERM: 31-50.

Challet E., 2012. *The nuclear receptor REV-ERBα is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. The FASEB Journal, 26(8), 3321-3335.* doi:10.1096/fj.12-208751

Challet E., 2013. *Circadian Clocks, Food Intake, and Metabolism. Chronobiology: Biological Timing in Health and Disease, 105–135.* doi:10.1016/b978-0-12-396971-2.00005-1

Challet E., Malan A., Turek F W., & Van Reeth O., 2004. Daily variations of blood glucose, acid-base state and PCO2 in rats: effect of light exposure. Neuroscience Letters, 355(1-2), 131–135. doi:10.1016/j.neulet.2003.10.041

Cogger V C., McNerney G P., Nyunt T., DeLeve L D., McCourt P., Smedsrød B., Le Couteur D G., and Huser T R., 2010. Three-dimensional structured illumination microscopy of liver sinusoidal endothelial cell fenestrations. J. Struct. Biol. 171, 382–388.

CORBINEAU SEBASTIEN., 2011. Génération de progéniteurs hépatiques dérivés de cellules souches : application à l'hypercholestérolémie familial. Thèse : Physiopathologie Moléculaire et Cellulaire : UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11.224p.

Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell XJF,et al., 1999. Stability, precision, and near-24-hour period of thehuman circadian pacemaker. Science; 284: 2177-81.

Damiola F, Le Minh N, Preitner N, *et al.,* 2000. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*; 14 : 2950-61.

Dardente H., Dardente H., Cermakian N., 2007. Molecular Circadian Rhythms in Central and Peripheral Clocks in Mammals. Chronobiology International, 24(2),195–213. doi:10.1080/07420520701283693

De Bari B., Pointreau Y., Rio E., Mirabel X., & Mornex F., 2010. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le foie. Cancer/Radiothérapie, 14(4-5), 344–349.

Delezie J., Dumont S., Dardente H., Oudart H., Gréchez-Cassiau A., Klosen P., … GALE J E., COX H 1., QIAN J., BLOCK G D., COLWELL C S., and MATVEYENKO A V., 2011. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. J. Biol. Rhythms 26, 423-433.

Derbouz S., 2018. Développement de nouvelles méthodes séparatives pour l'analyse de molécules hydrophiles biologiquement actives

DEUGNIER Y., 2005. Anatomophysiologie du foie. Univ-Rennes1- Polycopié médecine M2. Semiologie du foie et des voies biliaires ,7 Pages.

Dispersyn, G., Chassard, D., & Pain, L., 2010. L'anesthésie-réanimation et les rythmes biologiques. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 29(6), 470–477.

Derbouz S., 2018. Développement de nouvelles méthodes séparatives pour l'analyse de molécules hydrophiles biologiquement actives.

DUFOUR J F., CALA VIEN PA., 2009. Signaling pathways in liver diseases. Ed. Springer, 2nd edition, Switzerland: 446-449.

Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA., 2001. Association of intrinsic cir-cadian period with morningness-eveningness. Usual wake time,and circadian phase. Behav Neurosci;115:895-9.

Dunlap JC., 1999. Molecular bases for circadian clocks Cell; 96:271-90.

Feng D, Liu T, Sun Z, *et al.,* 2011. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science*; 331 : 1315-9.

Fontana F., 2014. Part 4: liver and biotransformation of xenobiotics. In: 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, editor. Functions of cells and human body - multimedia textbook. . .

Gartner L P., Hiatt J L., 2014. Atlas en couleur d'histologie. 2ème édition en française éditions Pradel, 15:278-296.

Glaser S S., Gaudio E., Miller T., Alvaro D., Alpini G., 2009. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. Expert reviews in molecular medicine .11 : 1-20.

Goldbeter A., 2010. La vie oscillatoire au cœur des rythmes du vivant. Odile Jacob : paris.Pp 367.

Gordillo M., Evans T., Gouon-Evans V., 2015. Orchestrating liver development. Development 142: 2094-2108.

GOSLING JA., HARRIS PF., WHITMON AL., 2003. Anatomie humaine atlas en couleurs. 2 ème édition française : de bock, 377p.

Gressner A M., & Bachem M G., 1995. Molecular Mechanisms of Liver Fibrogenesis-A Homage to the Role of Activated Fat-Storing Cells. Digestion, 56(5), 335–346. doi:10.1159/000201257

Grimaldi B., Bellet M M., Katada S., Astarita G., Hirayama J., Amin R H., Granneman J G., Piomelli D., Leff T., Sassone-Corsi P., 2010.PER2 controls lipidmetabolism by direct regulation of PPAR. Cell metab. 12,509-520.

Gupta S., 2000. Hepatic polyploidy and liver growth control. Semin Cancer Biol 10:161–171.

Guidotti L G., Inverso D., Sironi L., et al., 2015. Immunosurveillance of the liver by intravascular effector CD8+ T cells. Cell. 161, 486–500.

Hasting M H., Reddy A B ., Maywood ES., 2003. Aclockwork web: circadiantiming in brain and periphery, in health anddisease. Nat Rev Neurosci:4:649-61.

HOTCHKISS R S., STRASSER A., MCDUNN J E., et SWANSON P E., 2009. Cell death. N Engl J Med, 361:1570-1583.

Hould R., 1983.Histologie descriptive et éléments d'histopathologie Décarie éditeur, Montéal-Maloine éditeur, Paris, p 148-150.

ISHIBASHI H., NAKAMURA M., KOMORI A., MIGITA K., SHIMODA S., 2009. Liver architecture, cell function, and disease.

Ito Y., McCuskey R., 2007. Hepatic microcirculation. In: Rodes J, Benhamou J, Blei A, Reichen J, Rizzetto M. (eds.) Textbook of Hepatology: From Basic Sciences to Clinical Practice. 3rd edition. Malden, MA: Wiley-Blackwell Publishing.

Jakson A; Tenhaken R K; Roberston J M., et al., 1995. Analysis of chimical complication data for radation hepatitis using a parallel architecture model. Int J Radiat Oncol biol phys, 31: 833-91.

Kazankov K., Jorgensen S M D., Thomsen K L., Moller H J., Vilstrup H., George J., Ju C., Tacke F., 2016. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: From pathogenesis to novel therapeutic strategies. Cell. Mol. Immunol. 13, 316–327.

Kleitman, N., 1963. Sleep and wakefulness; [Disponible sur :http://www.press.uchicago.edu/ucp/books/book/chicago/S/bo3638082.html].

Kmiec Z., 2000. Cooperation of liver cells in health and disease. Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol. 161:1–151.

Knolle P A., Wohlleber D., 2016. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells. Cell. Mol. Immunol. 13, 347–353.

Ko CH., Takahashi JS., 2006. Molecular components of the mammalian circadian clock. Hum Mol Genet. 15 (suppl 2) : R271-7.

Koniaris L G., McKillop I H., Schwartz S I., and Zimmers T A., 2003. Liver regeneration. J. Am. Coll. Surg. 197: 634– 659.

Krenkel O.,Tacke F., 2017. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. Nat. Rev. Immunol. 17, 306–321.

Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, et al., 2011. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. Nature; 480 : 552-6.

Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ., 2008. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. Proc Natl Acad Sci USA; 105 : 15172-7.

LECLUYSE E L., WITEK RP., ANDERSEN M E., POWERS M J., 2012. Organotypic liver culture models: meeting current challenges in toxicity testing. Critical reviews in toxicology 42: 501-48.

Léger, D., Bayon, V., Metlaine, A., Prevot, E., Didier-Marsac, C., & Choudat, D., 2009. Horloge biologique, sommeil et conséquences médicales du travail posté. Archives Des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, 70(3), 246–252.

Leger, D., Metlaine, A., & Gronfier, C., 2019. Republication de : Physiologie de l'horloge biologique. Médecine Du Sommeil.

Leopold, V., Andreelli, F., 2017. Horloge biologique et homéostasie du glucose. Médecine Des Maladies Métaboliques, 11(1), 58–63.

LEWY AJ, WEHR TA, GOODWIN FK et al., 1980. Light suppresses melatonin secretion in humans. Science ; 210 : 1267-9.

LOSSER M., PAYEN D., 1996. Mechanisms of liver damage. Semin. Liver Dis. 16:357-367.

Marler M, Gehrman P, Martin J, Ancoli-Israel S., 2006. The sigmoidaly transformed cosine curve: a mathematical model for circadian rhythms with a symmetric nonsinusoidal shapes. Stat Med. 25:3893e904.

Matsumoto K.,Yoshitomi H., Rossant J., Zaret K S., 2001. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. Science 294, 559–563.

Michèle,Teboul., Franck, Delaunay. Estrogènes et horloges circadiennes. Correspondances en MHDN, 2009, Vol. XIII - n° 3, p.121-124.

Modica S., Gadaleta RM., Moschetta A., 2010. Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm. Nucl Recept Signal 8: e005.

Moore RY, Eichler VB.,1972. Loss of a circadian adrenal corticosteronerhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. Brain Res. 42:201—6.

Mousset M., 2017. Foie du sujet âgé: une physiologie spécifique?: Conséquences pratiques afin d'adapter les soins

Nakao A., Nakamura Y., & Shibata S., 2015. The circadian clock functions as a potent regulator of allergic reaction. Allergy, 70(5), 467–473. doi:10.1111/all.12596

Pan X., & Hussain M M., 2009. *Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. Journal of Lipid Research, 50(9), 1800–1813.* doi:10.1194/jlr.m900085-jlr200

Pan X., & Hussain M M., 2007. *Diurnal Regulation of Microsomal Triglyceride Transfer Protein and Plasma Lipid Levels. Journal of Biological Chemistry, 282(34), 24707–24719.* doi:10.1074/jbc.m701305200

PANDA S., ANTOCH M P., MILLER B., SU A., 2002. coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. Cell 109, 307—320.

Parker, M., Lamoureux, S., Challet, E., Deputte, B., Biourge, V., & Serra, J., 2019. Daily rhythms in food intake and locomotor activity in a colony of domestic cats. Animal Biotelemetry, 7(1).

Rappaport AM., 1976. The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure. Beitr Pathol;157 :215–243.

Rautou PE., Mansouri A., Lebrec D., Durand F., Valla D., Moreau R., 2010. Autophagy in liver diseases. J Hepatol 53:1123–1134.

Reinke H., Asher G., 2016. Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. Gastroenterology, 150(3), 574–580. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.043.

Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K., 2016. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. Mol Metab; 5:133-52.

Rodés J., Benhamou J-P., Blei A., Reichen J., Rizzetto M., 2007. Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice, Malden, MA: Wiley-Blackwell Publishing.

Rosenbaum J., Mavier T H., Dhumeaux H M., 1991. Interactions cellulaires dans le foie. Med Sci 7: 110–117.

Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, et al., 2004. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. PLoS Biol;2:e377.

Sassolas A., Cartier R., 1999. [Hypocholesterolemias: causes and diagnosis]. Ann Biol Clin (Paris) 57: 555-560.

SAWALOGO A., DIB N., CALES P., 2007. Physiopathologie des cirrhoses et de ses complications. Réanimation. 16 :557-562.

Scheer F A., Hilton M F., Mantzoros C S., Shea S A., 2009. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proc Natl Acad Sci USA;106: 4453–4458.

Schmutz I., Albrecht U., & Ripperger J A., 2012. *The role of clock genes and rhythmicity in the liver. Molecular and Cellular Endocrinology, 349(1), 38–44.* doi:10.1016/j.mce.2011.05.007

Schuppan D.,Gronbaek H., 2019. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 16, 145–159.

Sendensky A., Dufour JF., 2011. Liver physiology. In: . Clinical gastroenterology: chronic liver failure. Springer Science+Business Media. pp. 33-45.

SIBERNGAL S., LANG F., 2000. Atlas de poche de physiopathologie Ed. Flammarion, paris. 11:172-173.

Siffre, M., 1965. Dans les abîmes de la terre. Paris, France: Flammarioned.

Singh R. (2010). Autophagy and regulation of lipid metabolism. Results Probl Cell Differ 52:35–46.

Smedsrød B., 2012. The scavenger endothelial cell: a new player in homeostasis and immunity. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 303, R1217–R1230.

Sørensen K K., McCourt P., Berg T., Crossley C., Le Couteur D., Wake K., and Simons K., Fuller SD., 1985. Cell surface polarity in epithelia. Annu Rev Cell Biol 1:243–288.

Strauss O., Phillips A., Ruggiero K., Bartlett A., Dunbar P. R., 2017. Immunofluorescence identifies distinct subsets of endothelial cells in the human liver. Sci. Rep. 7, 44356. doi:10.1038/srep44356 Medline

Tahara Y., Shibata S., 2013. Chronobiology and nutrition. Neuroscience, 253C, 78–88.

THOMAS O., 1902. On mammals from the Serra do Mar, Parana, collected by Mr. Alphonse Robert. Annals and Magazine of Natural History, series 7, 9:59-64.

Touitou Y., 1999 . Á propos des rythmes de vie chez l'enfant. Archives de Pédiatrie, 6, S289–S291.

Touitou Y., 2006. Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique chez l'homme. L'Encéphale, 32(5), 834–839.

Touitou Y., 2011. Désynchronisation de l'horloge interne, lumière et mélatonine.

Touitou Y., Bégué P., 2010. Aménagement du temps scolaire et santé de l'enfant

Tso P., McGill J., 2003. The physiology of the liver. In: Lippincott Williams

& Wilkins, editor. Medical physiology. . pp. 514-525.

VOET D., VOET J., PRATT C., 2008. Principles of Biochemistry, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ.

Walter J., Burdelski M., Bröring D C.,2008. Chances and risks in living donor liver transplantation. Dtsch Arztebl Int 105: 101-107.

WATERHOUSE J., KAO SWEINERT, D et al., 2005. Measuring phase shifts in humans following simulated time-zone transition : agreement between constant routine and purification methods. Chronobiol Int. 22 : 829-58.

WATERHOUSE J., NEVILL A., FINNEGAN J et al., 2005. Further assessments of the relationship between jet lag and some of its symptoms. Chronobiol Int . 22 : 121-36.

Zani F., Breasson L., Becattini B., Vukolic A., Montani J P., Albrecht U., Solinas G., 2013. *PER2 promotes glucose storage to liver glycogen during feeding and acute fasting by inducing Gys2 PTG and GL expression. Molecular Metabolism, 2(3), 292–305.* doi:10.1016/j.molmet.2013.06.006

Zhang E E., Liu Y., Dentin R., Pongsawakul P Y., Liu A C., Hirota T., Kay S A., 2010. *Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. Nature Medicine, 16(10), 1152–1156.* doi:10.1038/nm.2214.

Zhao Y., Zhang Y., Zhou M., Wang S., Hua Z., & Zhang J., 2012. *Loss ofmPer2increases plasma insulin levels by enhanced glucose-stimulated insulin secretion and impaired insulin clearance in mice. FEBS Letters, 586(9), 1306–1311.* doi:10.1016/j.febslet.2012.03.034