**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE DE MEDEA**

**FACULTE DES SCIENCES**

# Mémoire

Présenté pour obtenir du diplôme de **Master**

En Science de la Nature et de Vie

**Spécialité** : Biologie et Pathologies Cellulaires

**Par :**
**DOUA Bayane**
**SLIMANI Imane**

**Thème:**

# Détermination des réserves énergétiques hépatiques chez un rongeur du désert : *Gerbillus tarabuli* soumis à une perturbation circadienne.

Soutenu publiquement le : 18 /06 /2023. Devant le jury composé de :

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mr BENHAFRI Nadir | MAA | Université de Médéa | **Président** |
| M$^{me}$ SALEM Sabiha | MAA | Université de Médéa | **Examinatrice** |
| M$^{me}$ DERBOUZ ROUIBATE Amina | MCB | Université de Médéa | **Promotrice** |

**Année universitaire : 2022-2023**

# *Remerciements*

*Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné la force et le courage à réaliser ce travail.*

*Nous voulons exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre promotrice Madame DERBOUZ ROUIBATE Amina, Maitre de Conférences B, qui a bien voulu nous consacrer tout son temps pour nous transmettre son savoir avec une bonne volonté, son soutien, son aide, ses conseils et sa bienveillance durant l'élaboration de ce mémoire.*

*Nos mêmes remerciements sont adressés aux membres du jury pour avoir bien étudié et évalué notre travail.*

*Monsieur BENAFRI Nadir, Maitre-Assistant A, qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce Mémoire, et Madame SALEM Sabiha, Maitre-Assistant A, qui est accepté sans hésitation et avec beaucoup de gentillesse d'examiner ce travail,*

*Nous tenons également à remercier tous les enseignants de la spécialité Biologie et Pathologie Cellulaire.*

*Enfin, nous n'omettons pas d'exprimer toute notre parfaite considération et reconnaissance à toutes nos amies et collègues de la 2ème année Master Biologie et Pathologie Cellulaire (Promotion 2023).*

# *Dédicace*

*Je dédié ce mémoire*

*À mes chers parents, ma mère et mon père, pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.*

*À mes frères Mouafak, Ilyes et Moncif pour leurs soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.*

*Mes remerciements à Mme Derbouz Rouibate.A  ma promotrice pour son soutien et pour son aide.*

*À ma chère binôme Imane et ma chère sœur Rima pour ses ententes et ses sympathies.*

*À toutes  mes amies et mes camarades.*

*À toute ma famille.*

***Bayane***

# *Dédicace*

*C'est avec une immense joie que dédie ce modeste travail aux être les plus chers du monde mon père et ma mère (qu'ALLAH les protège) qui m'ont soutenu pendant toute ma vie, grâce à leur appui et leur tendresse pour parcourir cette bonne partie de ma vie.*

*Ma dédicace est dirigée aussi à mes frères Hichame & Hakim, mes chères sœurs Siham & Karima et ma belle-sœur pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.*

*A mes neveux : Taki eldine, Adam, Wail, Jouri, Dayaa eldin.*

*« Que dieu les protège »*

*A ma binôme Bayane et mes belles amies : Chahinez, Imane, Chaima, Khawla.*

*Je remercie toutes les personnes que je n'ai pas pu citer leurs noms ici, et qui ont participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.*

***Imane***

# Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction……..……1

Chapitre I: Les rythmes biologiques
I.1 Les rythmes biologiques……..3
I.1.1 Généralités .....3
I.1.2 Caractéristiques fondamentales .....3
I.1.3 Les rythmes circadiens .....5
I.2 L'horloge circadienne .....5
I.2.1 L'horloge et sécrétion de la mélatonine.....6
I.2.2 La synchronisation du rythme biologique.....7
I.2.3 La désynchronisation du rythme biologique.....8
I.3 Les synchroniseurs de l'horloge circadienne.....9
1. Les synchronisateurs photiques .....9
2. Les synchronisateurs non photiques .....9
II. La lumière et le système circadien .....10

Chapitre II: Le foie
II.1 Anatomie……..12
II.2 Aspect macroscopique et segmentation .....13
II.3 Structure .....14
II.3.1 Structure histologique .....14
II.3.2 Les différents types de cellules du lobule hépatique .....16
Les hépatocytes.....16
Les cellules épithéliales biliaires.....16
Les cellules endothéliales.....16
Les cellules de Kupffer .....17
Les cellules d'Ito.....17
Les pit cells .....17
II.3.3 Vascularisation.....18
II.3.4 Voies biliaires .....19
III. Physiologie du foie .....20
III.1 Les fonctions hépatiques.....20
A/ Stockage.....20
A.1/ Stockage et/ou métabolisme des vitamines liposolubles.....20
A.2/Métabolisme des glucides et lipides .....21
A.3/structure du glycogène et lipides .....21
B/Production de la bile .....23
C/Épuration .....24

D/Synthèse ..... 24
IV. Physiopathologie du foie ..... 24
V. La régénération hépatique : ..... 25
V.1 Régénération induite par les cellules progénitrices du foie : ..... 25
VI. La rythmicité dans le foie ..... 26
VI.1 Régulation circadienne des fonctions hépatiques ..... 27

Matériel et méthodes
I. Modèle biologique ..... 28
I.1 Classification systématique de l'espèce ..... 28
I.2 Conditionnement ..... 30
II. Régime alimentaire ..... 31
III.1. Prélèvement de l'organe ..... 31
III.2 Technique histologique ..... 32
IV. Extraction et quantification des lipides totaux ..... 34
V. Extraction et quantification du glycogène ..... 36

Résultats et discussion
Résultats ..... 38
I.1 Etude topographique et histochimique du tissu hépatique ..... 38
I.2 Dosage des inclusions tissulaires (glycogène et lipides totaux hépatiques) ..... 44
I.2.1 Extraction du glycogène hépatique ..... 44
I.2.2 Extraction des lipides totaux hépatiques. ..... 44
Discussion ..... 47
Conclusion et perspectives ..... 53
Références bibliographiques……..……..…….54

# La liste des abréviations

- ✓ **ALAN:** Artificial light at night
- ✓ **APS :** Acide Périodic de Schiff
- ✓ **CHC :** Carcinome Hépatocellulaire
- ✓ **GCS :** Ganglions Cervicaux Supérieurs
- ✓ **HC :** Horloge Centrale
- ✓ **HDL:** Hight Density Lipoprotein
- ✓ **L/D :**Light /Dark
- ✓ **LPC** (Liver progenitor cells)
- ✓ **LPC :** LipoPolySaccharide
- ✓ **LSEC** (liver sinusoid endothelial cell)
- ✓ **NA :** NorAdrenaline
- ✓ **NK:** Natural killer
- ✓ **NML :** Noyaux Médio Latéraux
- ✓ **NPV :** Noyaux ParaVentriculaires
- ✓ **NSC :** Noyaux SupraChiasmatiques
- ✓ **ROS :** Reactive Oxygen Species
- ✓ **VLDL:** Very Low Density Lipoprotein

# La liste des figures


| Figure | Titres des figures | Page |
|---|---|---|
| 1 | Schéma général du système circadien | 6 |
| 2 | Schéma représentatif de la voie nerveuse polyneuronale qui connecte les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (NSC) | 7 |
| 3 | ALAN perturbe le fonctionnement du système immunitaire | 11 |
| 4 | Localisation anatomique du foie dans l'organisme | 12 |
| 5 | Face antérieure, Face postérieure du foie | 13 |
| 6 | Les segments hépatiques. Vues antérieure et postérieure | 14 |
| 7 | Structure des lobules hépatiques et circulation lobulaire | 15 |
| 8 | Photo par microscope photonique représente lobule hépatique | 15 |
| 9 | Micrographies électroniques à transmission des déférentes cellules du foie | 18 |
| 10 | Micrographie de l'espace porte | 19 |
| 11 | Structure du glycogène | 22 |
| 12 | Structure lipidique | 23 |
| 13 | Régénération du foie après une lésion hépatique aiguë et chronique | 26 |
| 14 | Photographie de la gerbille, *Gerbillus tarabuli* | 29 |
| 15 | Ville de Beni –Abbès, wilaya de Béchar | 29 |
| 16 | Schéma représentant le calendrier des conditions d'éclairage pendant 12 semaines | 30 |
| 17 | Inclusion et mise en bloc | 32 |
| 18 | Confection des coupes à l'aide d'un microtome | 33 |

| | | |
|---|---|---|
| 19 | Schéma illustrant le procédé d'extraction des lipides totaux hépatiques | 35 |
| 20 | Schéma illustrant le procédé d'extraction du glycogène | 37 |
| 21 | Micrographies montrant les différences structurales du parenchyme hépatique entre les gerbilles contrôles et les gerbilles désynchronisées | 40 |
| 22 | Micrographies histochimiques du foie chez les gerbilles désynchronisées et leurs témoins | 42 |
| 23 | Photographies histochimiques montrant la réaction du tissu hépatique au Noir Soudan B chez les deux groupes de gerbilles | 43 |
| 24 | Effet de 12 semaines de désynchronisation photique sur la teneur en glycogène et en lipides totaux hépatiques | 46 |

# La liste des tableaux


| Tableau | Titre des tableaux | Page |
|---|---|---|
| I | Principaux rythmes biologiques. * Rythmes se produisant déjà au niveau cellulaire | 4 |
| II | Composition nutritionnelle moyenne de l'orge en g pour 100 g de matière fraîche | 31 |
| III | Evaluation de la quantité de glycogène au sein de chaque lot de Gerbilles (contrôles et traitées) à la fin de l'expérimentation | 44 |
| IV | Evaluation des taux de lipides totaux hépatiques au sein de chaque lot de Gerbilles (contrôles et traitées) au bout de la 12ème semaine | 45 |

## Résumé

Cette étude vise à analyser les effets de la perturbation du cycle lumière/obscurité sur la teneur en réserves énergétiques hépatiques indicateurs de l'état métabolique chez un rongeur déserticole nocturne : *Gerbillus tarabuli.*

Les gerbilles ont été réparties en deux groupes : un groupe témoin soumis à un cycle d'éclairage standard (LD : 12:12), et un groupe désynchronisé soumis à une perturbation chronique du cycle L/D alternant un cycle standard (LD : 12:12) avec un cycle modifié (LD : 20:4) induisant un allongement de la phase lumineuse de 8h toutes les 48h pendant 12 semaines. Nous avons utilisé : (I) l'histologie pour l'étude morphologique, (II) les méthodes biochimiques pour l'extraction et la quantification du glycogène et des lipides hépatiques à partir des tissus frais et (III) l'histochimie pour analyser la constitution chimique des tissus hépatiques fixés.

L'étude histologique montre une architecture normale du foie dans le groupe témoin, tandis que chez le groupe désynchronisé révèle une désorganisation des travées hépatocytaires, une dilatation de sinusoïdes sanguines et une infiltration leucocytaire. Ces observations s'accompagnent d'une augmentation des diamètres cellulaires et nucléaires dans les hépatocytes.

Nos résultats montrent clairement des perturbations physiologiques au niveau tissulaires marquées par une faible teneur en glycogène chez les gerbilles désynchronisées qui présentent une valeur moyenne de 3,89±0,98 mg/ 100 g de foie frais, ce qui représente une diminution significative de 53,49 % ($p<0,001$) par rapport aux gerbilles témoins qui présentent une valeur moyenne de 8,36±0,67 mg/ 100 g de foie frais.

De plus, une faible teneur en lipides totaux qui est de 1,265 ± 0,09 mg/100g de foie frais chez les gerbilles désynchronisées tandis que chez les gerbilles témoins elle est de 1,525 ± 0,13 mg/100g de foie frais. Nous relevons donc une diminution de 17,04%, bien que la différence avec les contrôles reste non significative ($P > 0,05$).

Conjointement à ces perturbations biochimiques, l'examen histochimique a révélé une forte déplétion en glycogène indiqué par des fines granulations dispersées dans le cytoplasme hépatocytaire et une faible teneur en lipides mise en évidence respectivement par les colorations à l'acide périodique de Schiff et par le Noir Soudan B.

Dans leur ensemble, nos résultats témoignent d'un dysfonctionnement hépatocellulaire et mettent en exergue, le rôle du signal photique dans l'organisation temporelle des processus métaboliques dans le tissu hépatique de l'espèce.



**Mots clés:** *Gerbillus tarabuli*, déphasage photique, foie, glycogène, lipides totaux, métabolisme.

# *Introduction*

# Introduction

L'horloge biologique est un système physiologique responsable de la rythmicité d'un ensemble de fonctions physiologiques. Elle doit être synchronisée sur 24 h afin d'exprimer ces fonctions de manière optimale. Les cycles biologiques quotidiens sont le produit d'une horloge circadienne endogène présente dans les organismes de tous les phylums. L'alternance entre la lumière et l'obscurité produit une multitude de signaux (lumière, température, disponibilité des ressources, etc.) **(Gronfier, 2014 ; Roenneberg et *al.*, 2007).**

Deux propriétés fondamentales caractérisent l'activité de l'horloge circadienne:

- ✓ la rythmicité de son activité est endogène et proche de 24 heures ; elle est sous-tendue par des boucles moléculaires d'autorégulation positive et négative reposant sur l'expression rythmique d'une dizaine de gènes horloges.
- ✓ elle doit être synchronisée, c'est-à-dire « remise à l'heure », par des synchroniseurs externes **(Gronfier, 2009).**

Le système d'horloge circadienne consiste en une horloge centrale située dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus et des horloges périphériques identifiées dans la majorité des organes périphériques, dont le plus étudié est le foie où joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie du foie **(Tahara et Shibata, 2016; Schibler et *al.*, 2003).**

Dans la longue évolution de la vie, la lumière entraîne divers changements dans les fonctions visuelles et façonne les rythmes circadiens quotidiens. Cependant, avec la large application de la technologie de la lumière électrique et de l'électronique produits, l'utilisation déraisonnable de la lumière artificielle a amené à propos d'une terrible catastrophe à grande échelle **(Guan et *al.*, 2022).**

Compte tenu du rôle bien établi de la lumière dans la modulation du système circadien et de la relation entre les fonctions circadiennes et métaboliques, il n'est pas surprenant que l'exposition à la lumière à des moments non naturels affecte le métabolisme. L'augmentation de l'illumination nocturne est parallèle à l'augmentation de l'obésité et du syndrome métabolique dans le monde. Une exposition prolongée à la lumière la nuit augmente le risque de cancer, de troubles du sommeil et de l'humeur et le dysfonctionnement métabolique **(Fonken et Nelson, 2014).**

Nous avons choisi de réaliser notre expérimentation sur la grande gerbille, *Gerbillus tarabuli,* une espèce nocturne du Sahara algérien. Cette région aride voit une expansion de l'urbanisation envahissant les niches écologiques de cette espèce adaptée à une vie nocturne et souffrante nécessairement d'une pollution lumineuse croissante.

Cette étude vise à analyser les effets de la perturbation du cycle lumière/obscurité sur la teneur en réserves énergétiques hépatiques indicateurs de l'état métabolique chez un rongeur déserticole nocturne : *Gerbillus tarabuli.*

Nous avons effectué une approche histologique et histochimique, et en parallèle nous avons évalué les indicateurs tissulaires (glycogène et lipides totaux) du métabolisme hépatique.

# *Rappels bibliographiques*

## *Chapitre I : Les rythmes biologiques*

## I.1 Les rythmes biologiques

### I.1.1 Généralités

Un rythme biologique se définit comme la variation périodique d'une mesure biologique au cours du temps. Cette définition désigne une grande variété de phénomènes biologiques rythmiques, couvrant des périodes allant de quelques millisecondes à plusieurs années et se produisant à l'échelle de différents systèmes biologiques **(Amdaoud, 2007).**

Presque tous les organismes vivants sur terre sont exposés à un environnement fluctuant, par exemple les cycles lumière/obscurité, la disponibilité de la nourriture et les photopériodes saisonnières **(Ince, 2022).**

D'une période proche de 24 heures, les rythmes circadiens sont observés chez tous les eucaryotes, et chez certains procaryotes comme les cyanobactéries. Ces rythmes permettent aux organismes de s'adapter au caractère périodique de l'environnement terrestre et d'anticiper l'alternance jour/nuit]. Les rythmes circadiens peuvent survenir en conditions d'obscurité ou de lumière constante : ils résultent de mécanismes internes à l'organisme et sont donc endogènes. Toutefois, le couplage avec le cycle lumière-obscurité permet la synchronisation de l'horloge circadienne avec la périodicité externe de 24 heures **(Goldbeter et *al.*, 2010).**

### I.1.2 Caractéristiques fondamentales

Les rythmes se rencontrent à tous les niveaux de l'organisation biologique, avec des périodes allant de la fraction de seconde à la dizaine d'années .Nombre de ces rythmes surviennent déjà au niveau cellulaire, voire dans une cellule isolée **(Tableau I) (Goldbeter et *al.*, 2010).**

Un rythme est un changement périodique qui se répète avec la même forme, la même probabilité et la même période. Si la variable qui change est biologique et endogène, alors l'oscillation observée est un « rythme biologique ». L'homme est soumis, tour à tour ou simultanément, à différents rythmes biologiques. On peut distinguer les trois grands groupes suivants :

- ✓ circadiens (20-28h)
- ✓ ultradiens (<20h)
- ✓ et infradiens (>28h) **(Caetano, 2018).**

Par ailleurs, quatre rythmes sont couramment nommés « circa- ». Il s'agit de rythmes qui, en conditions naturelles, sont synchronisés par des facteurs environnementaux **(Aschoff, 1981) :**

- le rythme circatidal, synchronisé par les marées,

- le rythme circadien, synchronisé par l'alternance jour/nuit,

- le rythme circalunaire, synchronisé par les phases de la lune,

- le rythme circannuel, synchronisé par les saisons **(Boujard et Leatherland, 1992).**

**Tableau I**: Principaux rythmes biologiques. * Rythmes se produisant déjà au niveau cellulaire **(Goldbeter et *al.*, 2010)**

| **Rythme biologique** | **Période** |
|---|---|
| **Rythmes neuronaux*** | 0,001 s à 10 s |
| **Rythme cardiaque*** | 1 seconde |
| **Oscillations de calcium*** | secondes à minutes |
| **Oscillations biochimiques*** | 30 s à 20 min |
| **Oscillateur mitotique*** | 10 min à 24 h |
| **Rythmes hormonaux*** | 10 min à 3-5 h (24 h) |
| **Rythmes circadiens*** | 24 h |
| **Cycle ovarien** | 28 j (femme) |
| **Rythmes annuels** | 1 an |
| **Rythmes en écologie et en épidémiologie** | années |

### I.1.3 Les rythmes circadiens

Le mot circadien est d'origine latine et signifie "à peu près un jour". Sont appelées rythmes circadiens. Ces rythmes sont générés par la rotation de la terre sur 24 heures, qui entraîne le cycle lumière-obscurité. Ce changement quotidien de l'intensité lumineuse entraîne un repos manifeste et des cycles d'alimentation et de jeûne. Les êtres humains sont diurnes et mènent la plupart de leurs activités pendant la journée et se reposent la nuit. D'un point de vue téléologique, ces rythmes ont permis aux organismes d'anticiper les changements dans l'environnement externe (par exemple, le cycle lumière-obscurité) **(Mukherji et *al.*, 2019).**

Les rythmes circadiens peuvent survenir en conditions d'obscurité ou de lumière constante. Ils résultent de mécanismes internes à l'organisme et sont donc endogènes. Toutefois, le couplage avec le cycle lumière-obscurité permet la synchronisation de l'horloge circadienne avec la périodicité externe de 24 heures **(Goldbeter et *al.*, 2010).**

## I.2 L'horloge circadienne

Les rythmes journaliers de prise alimentaire/jeûne et veille/sommeil dépendent d'une horloge principale hypothalamique, remise à l'heure par la lumière. Des horloges secondaires, dont le foie, le tissu adipeux…, sont influencées par des signaux extracellulaires variés et synchronisées par l'horloge principale **(Challet, 2009).** Cette horloge dite centrale ou encore appelée oscillateur circadien reçoit des informations de l'environnement puis elle transmit ces informations à différentes cellules de l'organisme **(Touitou, 2011).**

Les rythmes biologiques sont orchestrés et dépendent d'une horloge centrale (HC) et des horloges périphériques. Située dans l'hypothalamus antérieur, l'horloge biologique principale ou centrale (encore appelée pace maker ou oscillateur circadien) est représentée par deux noyaux suprachiasmatiques (NSC) constitués par des groupes de neurones qui assurent le maintien du rythme autonome de l'activité neuronale et présentent un pic de stimulation vers 23 h **(Dubois et Bureau, 2020).**

Les NSC contrôlent de nombreux rythmes circadiens mais d'autres horloges existent dans l'organisme. Plusieurs d'entre elles ont été caractérisées dans la peau, la rétine, les glandes surrénales, le foie, le cœur, les muscles et les reins par exemple **(Leibetseder et *al.*, 2009).**

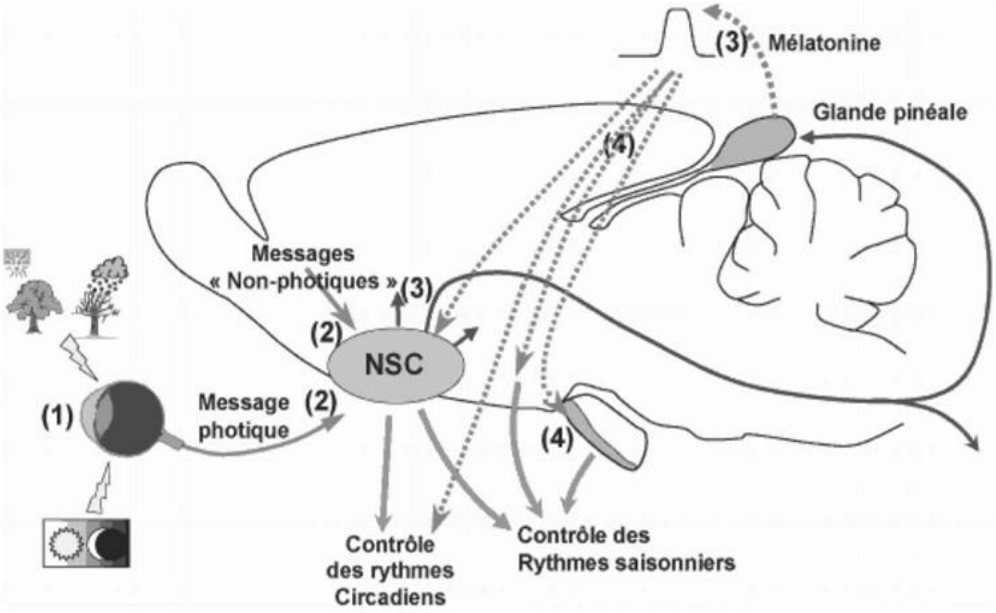



**Figure 1:** Schéma général du système circadien **(Touitou, 2011).**

### I.2.1 L'horloge et sécrétion de la mélatonine

Le contrôle par les NSC de la libération nocturne et rythmique de mélatonine par la glande pinéale se fait par une voie polyneuronale impliquant les neurones "autonomes" des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (NPV), des neurones préganglionnaires dans les noyaux intermédiolatéraux (NML) de la corde spinale et les ganglions cervicaux supérieurs (GCS). À partir de ces ganglions, des fibres sympathiques rejoignent la glande pinéale, et la libération nocturne de noradrénaline (NA) induit une augmentation rapide de la synthèse de mélatonine **(Pévet, 2005).**

La mélatonine est donc une hormone sécrétée la nuit par la glande pinéale. Les informations circadiennes sont transférées à la glande pinéale par l'intermédiaire d'une voie polyneuronale se terminant par des fibres sympathiques. Dans la glande pinéale, le message nerveux (libération nocturne de noradrénaline) est traduit en un message hormonal : la sécrétion rythmique de mélatonine. Le rythme de mélatonine est donc

généré par les NSC (eux-mêmes synchronisés à 24 heures par le cycle jour/nuit) et représente un signal hormonal efférent de l'horloge qui définit la "nuit biologique" **(Figure 2) (Pévet, 2005).**

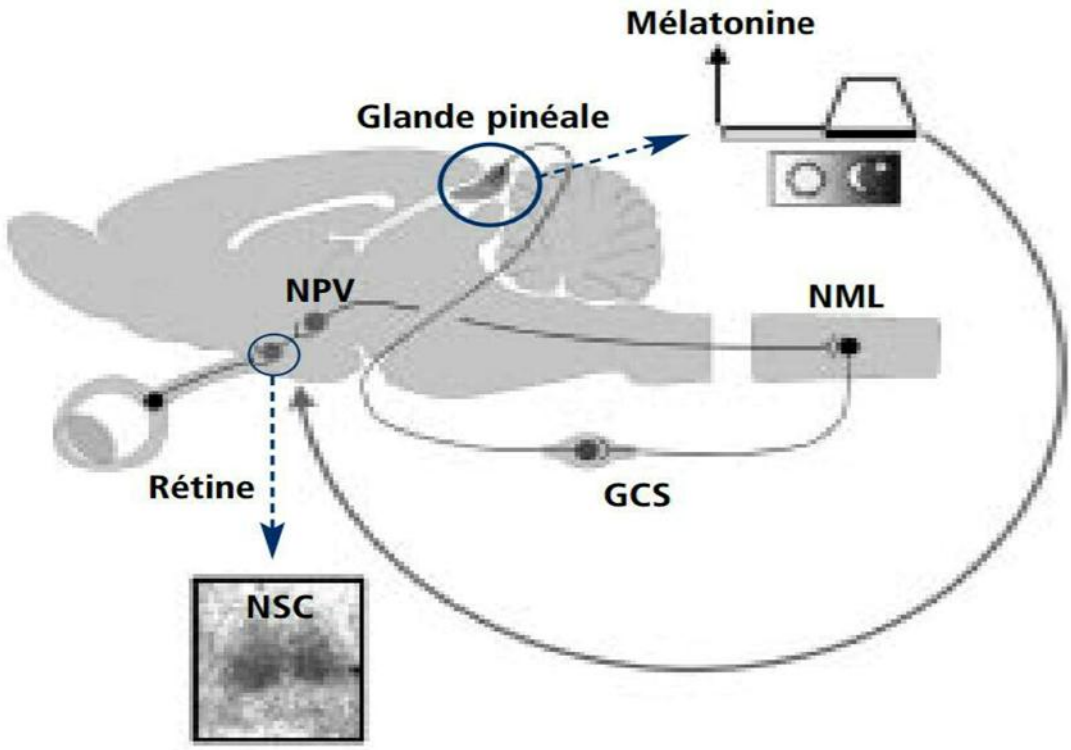



**Figure 2 :** Schéma représentatif de la voie nerveuse polyneuronale qui connecte les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (NSC) **(Pévet, 2005).**

### I.2.2 La synchronisation du rythme biologique

On peut considérer qu'un rythme circadien est la résultante de deux composantes : l'une d'origine exogène correspondant aux facteurs de l'environnement, l'autre d'origine endogène correspondant à notre code génétique. Ces deux composantes interagissent et interviennent de façon conjointe.

- ✓ **Composante exogène**

Ces composante correspond aux différentes alternances de notre environnement : nuit-jour, veille-sommeil, chaud-froid, saisons…Ces facteurs de l'environnement, appelés synchroniseurs, donneurs de temps ou encore agents d'entrainement, ne crée pas les rythmes biologiques mais les modulent.

✓ **Composant endogène**

La composante endogène d'un rythme biologique est mise expérimentalement en évidence lorsqu'un organisme ou un organe sont soustraits aux facteurs cycliques de l'environnement comme lors d'expériences d'isolement dites hors du temps :le rythmes circadiens persistent mais se mettent en libre cours par rapport aux facteur de l'environnement, c'est-à-dire que la période est légèrement différente de 24 h car elle n'est plus entrainée par les synchroniseurs de l'environnement **(LES ÉLÉMENTS, D. L. S. (2006).**

✓ **Les rythmes biologiques orchestrés par les horloges**

Sont influencés par des stimuli de l'environnement. Nommés synchroniseurs ou donneurs de temps, ils marquent les alternances telles que la lumière et l'obscurité (jour-nuit), l'activité et le repos (éveil sommeil), les périodes de repas et de jeûne, les facteurs saisonniers (la température [chaud/froid], l'humidité et la photopériode). L'HC synchronise la physiologie par rapport à l'environ nomment : le message extérieur est transmis et relayé en message physiologique par le biais de la triade environnement, HC et périphérie. La transmission des informations physiologiques du tissu périphériques au système nerveux doit également être prise en compte. Ces interactions du système nerveux central et des tissus périphériques sont essentielles pour comprendre les mécanismes et leurs résultantes ; elles permettent également d'expliquer la corrélation entre l'état physiologique de l'organisme, le comportement, le contrôle de l'environnement interne et les processus du cerveau **(Dubois et Bureau, 2020).**

**I.2.3 La désynchronisation du rythme biologique**

Une désynchronisation est un état où deux variables rythmiques (ou plus), antérieurement synchronisées, ont cessé de présenter les mêmes relations de fréquence et/ou d'acrophase et montrent des relations temporelles différentes des relations habituelles. Dans certains cas, l'organisme n'est plus en phase par rapport à environnement. Il est alors désynchronisé. Le cas d'une personne qui s'endort l'après-midi (période jour) et se réveille très tôt le matin (période nuit), dont le cycle veille-sommeil est écourté et parfois fragmenté, en constitue un bon exemple. Cette désynchronisation peut avoir des conséquences cliniques, comme la fatigue, des troubles du sommeil ou de l'humeur.

La désynchronisation peut être externe, elle dépend alors des modifications de l'environnement et se retrouve, par exemple, lors d'un vol transméridien de cinq fuseaux horaires (phénomène du jet-lag) ou dans le travail posté. La désynchronisation interne, quant à elle, ne dépend pas des facteurs de l'environnement. On la retrouve dans le vieillissement ou dans un certain nombre de maladies telles que la dépression et le cancer du sein, de l'ovaire ou de la prostate **(Dubois et Bureau, 2020).**

### I.3 Les synchroniseurs de l'horloge circadienne

#### 1. Les synchronisateurs photiques

En plus de sa fonction essentielle dans la vision, la rétine a un rôle prépondérant dans l'organisation circadienne chez les mammifères, puisqu'elle constitue l'unique source de signaux photiques pour les NSC. Les photons de la lumière activent deux systèmes parallèles : le système visuel de détection de la lumière par les cônes et les bâtonnets, et le système non visuel, impliquant certaines cellules ganglionnaires, celles qui contiennent de la mélanopsine. Dans le système visuel, la lumière est captée par les pigments visuels localisés sur la membrane des disques des segments externes des bâtonnets et des cônes de la rétine où un phénomène de phototransduction survient pour transformer l'énergie photique en information pour le système nerveux, permettant ainsi la formation de l'image et une représentation spatiale de l'environnement. Dans le système non-visuel, les NSC reçoivent l'information temporelle véhiculée par l'alternance lumière/obscurité principalement par deux voies distinctes : une voie directe, le RHT et une voie indirecte, le GHT. Ces voies sont appelées les voies photiques **(Morin, 1994; Moore, 1995).**

#### 2. Les synchronisateurs non photiques

Plusieurs facteurs non-photiques peuvent synchroniser l'horloge circadienne des Mammifères. Ces stimuli peuvent être des facteurs comportementaux, des facteurs alimentaires ou d'autres facteurs environnementaux comme la température ambiante, d'ailleurs peu étudiée jusqu'ici. Ils peuvent être également des facteurs pharmacologiques (drogues chronobiotiques). Cette diversité implique des mécanismes d'action différents mais qui tous in fine doivent être perçus par le NSC **(El allali, 2009).**

Les facteurs non-photiques sont de nature très diversifiée (facteurs environnementaux «e.g. température ambiante », facteurs comportementaux, substances pharmacologiques ou encore facteurs métaboliques). De point de vue physiologique, certains synchroniseurs

non-photiques provoquent des avances de phase lorsqu'ils sont appliqués durant le jour subjectif. Appliqués en milieu de nuit subjective et selon leur nature, ces signaux peuvent induire un retard de phase de faible amplitude **(Bouaouda, 2015).**

## II. La lumière et le système circadien

Au niveau international, la pollution lumineuse est divisée en trois types: la pollution lumineuse blanche, la pollution lumineuse artificielle diurne et la pollution lumineuse colorée. D'une part, les effets de la pollution lumineuse sur la physiologie dépendent de nombreux paramètres de la lumière, notamment l'intensité, la photopériode et la longueur d'onde. D'autre part, des facteurs externes tels que l'espèce, le sexe et les nutriments peuvent également influer sur le rôle de la lumière. Parmi ces facteurs, les perturbations du rythme circadien et les changements dans les niveaux d'hormones peuvent expliquer les mécanismes de la physiologie. Les changements dans les niveaux d'hormones peuvent expliquer en grande partie les mécanismes de la pollution lumineuse dans une large mesure **(Guan et *al.*, 2022).**

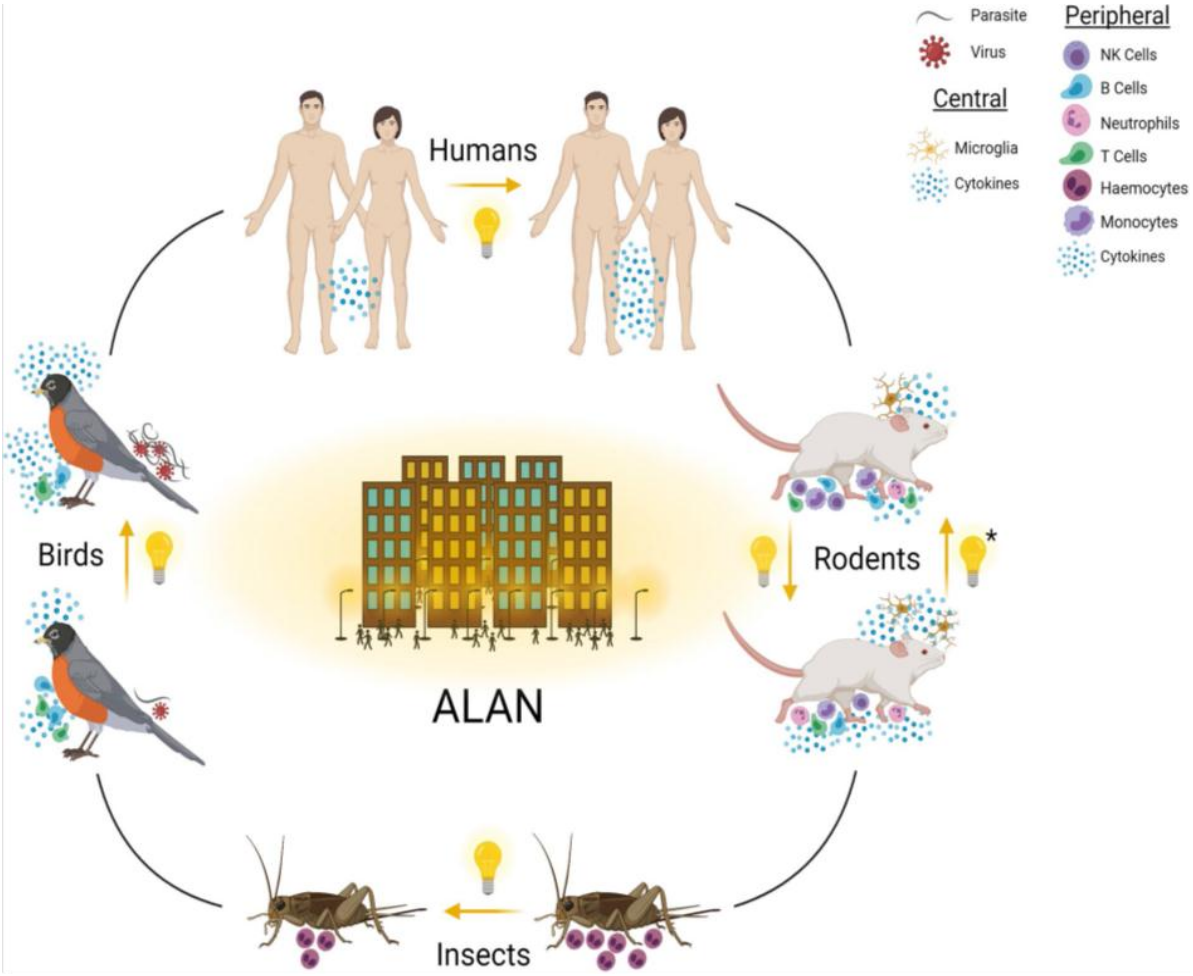



**Figure 3:** ALAN perturbe le fonctionnement du système immunitaire. *ALAN affecte différemment la fonction immunitaire chez les rongeurs en fonction de la production de mélatonine pinéale **(Walker et *al.*, 2022)**

# *Chapitre II : Le foie*

## II.1 Anatomie

Le foie est l'organe le plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif, pesant entre 1 et 2,3 kg. Il a des fonctions métaboliques complexes, indispensables à la vie, le foie présent une couleur brun-rouge .Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale, à l'étage sus-mésocolique, sous la coupole diaphragmatique droite **(Bouchet et Cuilleret, 1983).**

Il est entouré partiellement de péritoine et enveloppé d'une capsule fibreuse, la capsule de Glisson, qui se creuse en sillons délimitant quatre lobes et qui s'invagine, sur sa face inférieure, pour former le hile hépatique ,au niveau du hile, que pénètrent et sortent les vaisseaux sanguins, et que sortent les vaisseaux lymphatiques et les canaux biliaires **(Castaing et Veilhan, 2006).**

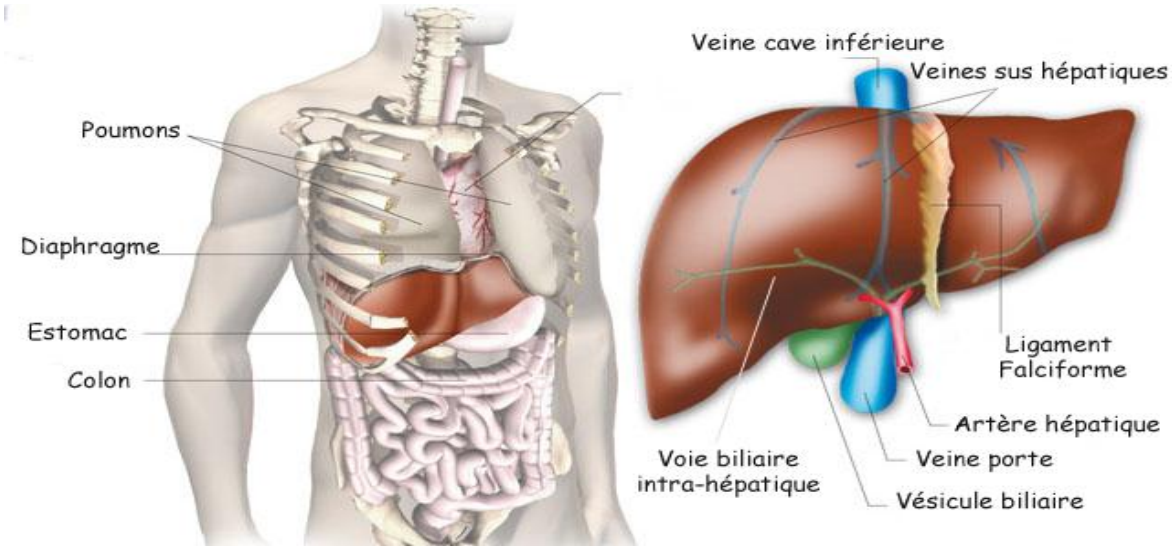



**Figure 4:** Localisation anatomique du foie dans l'organisme **(Mennecier, 2022).**

## II.2 Aspect macroscopique et segmentation

Le foie présente trois faces distinctes principales :

Une face antérieure diaphragmatique convexe séparée par un bord à angle très aigu de la face postérieure à partir de laquelle émergent les veines caves, et de la face inférieure concave plus complexe et viscérale, tapissée de péritoine, en regard du tractus intestinal.

La plus grande partie de la face diaphragmatique correspond à la face antérieure qui est divisée en deux lobes principaux, les lobes hépatiques droits (2/3 du foie total) et gauche, par le ligament falciforme. Deux lobes mineurs, les lobes caudé et carré, forment la face viscérale qui contient le hile du foie ou entrent et sortent les pédicules des voies biliaires, de l'artère hépatique et de la veine porte **(Metlej, 2019).**

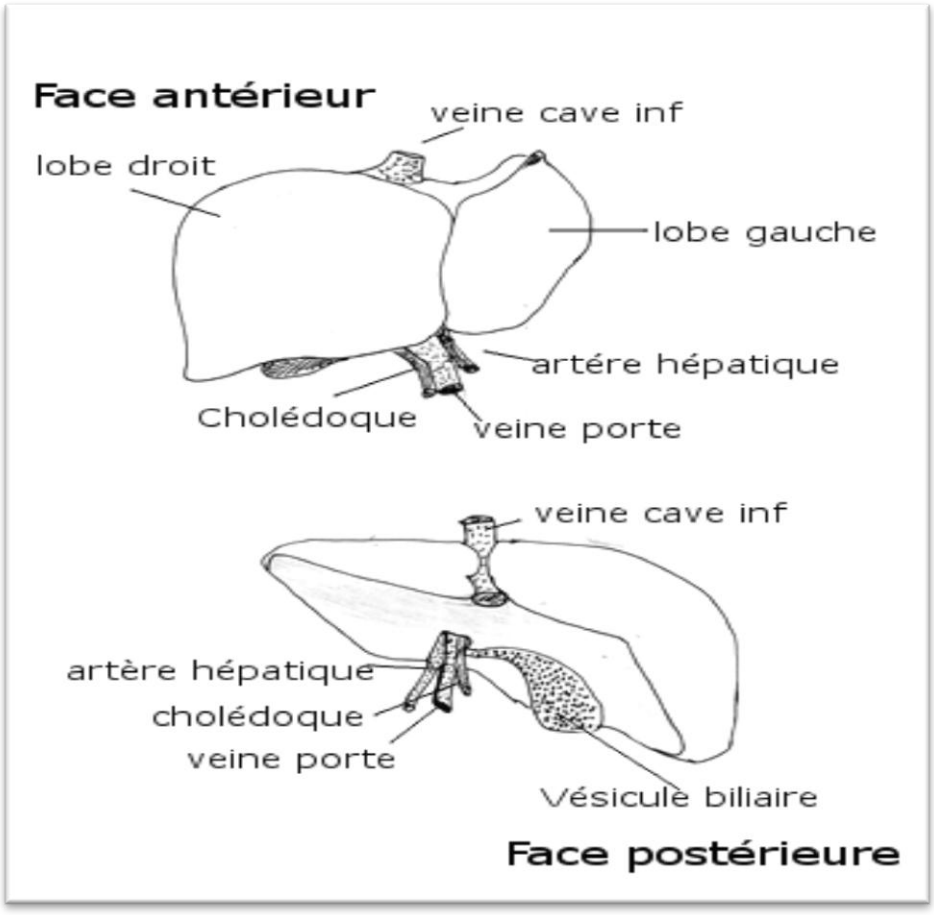



**Figure 5:** Face antérieure, Face postérieure du foie **(Dominique, 2020).**

Bien que le foie présente des lobes anatomiquement distincts, il est séparé en huit segments hépatiques fonctionnellement indépendants selon la classification de **Couinaud (1957)** basée sur la division de la triade porte **(Figure 6).**

Chaque segment dispose à ses propre vascularisation et de son drainage biliaire (**Metlej, 2019).**

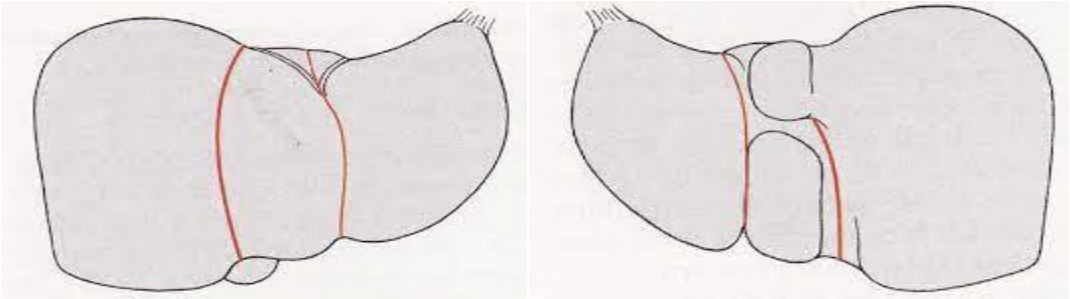


**Figure 6:** Les segments hépatiques. Vues antérieure et postérieure **(Fritsch et Kuhnel, 2007)**

## II.3 Structure

### II.3.1 Structure histologique

Le parenchyme hépatique est constitué de lobules schématiquement hexagonaux avec un espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine dite centro-lobulaire **(Figure 7).**

L'espace porte constitué d'un tissu conjonctif contenant :

- ✓ une branche veine porte.
- ✓ une branche de l'artère hépatique.
- ✓ un ou plusieurs canaux biliaires inter-lobulaires.

Les cellules du foie (les hépatocytes) sont disposées en travées et séparées par les sinusoïdes. La première rangée d'hépatocytes bordant un espace porte constitue la lame bordant hépatocytaire .Les sinusoïdes sont bordées de cellules endothéliales et de cellules de Küpffer qui sont des macrophages résidant dans le foie (histiocytes tissulaires).Ils drainent le sang provenant de l'espace porte vers les veines centro-lobulaires **(Fontugne et *al*., 2013).**

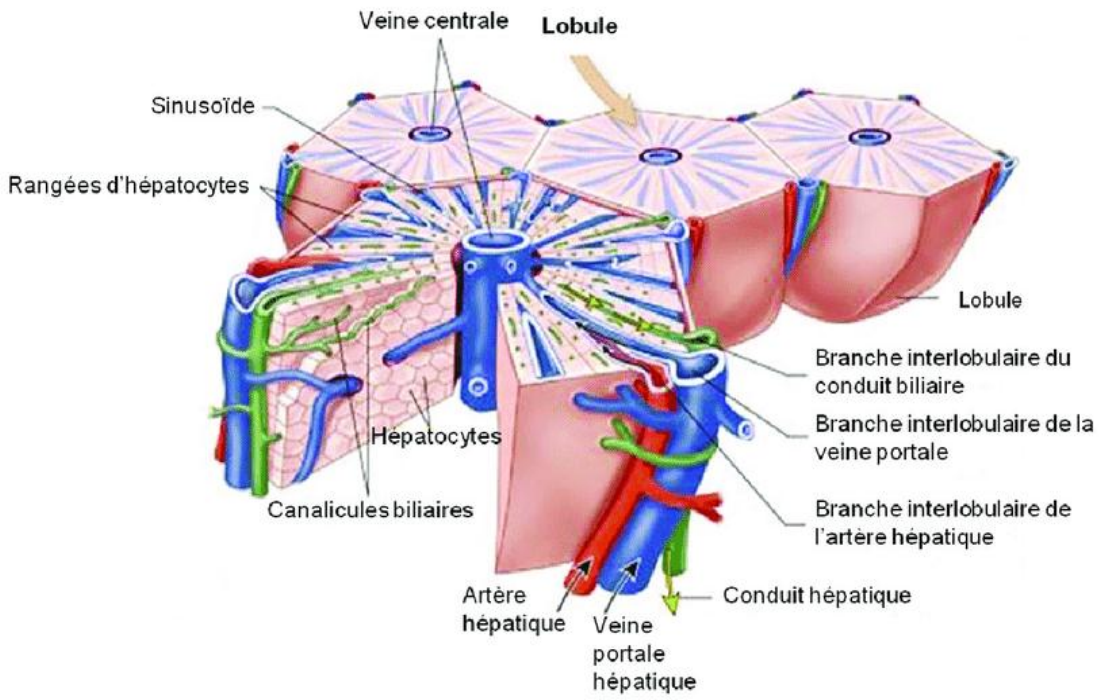



**Figure 7:** Structure des lobules hépatiques et circulation lobulaire **(Patton et Thibodeau, 2014)**

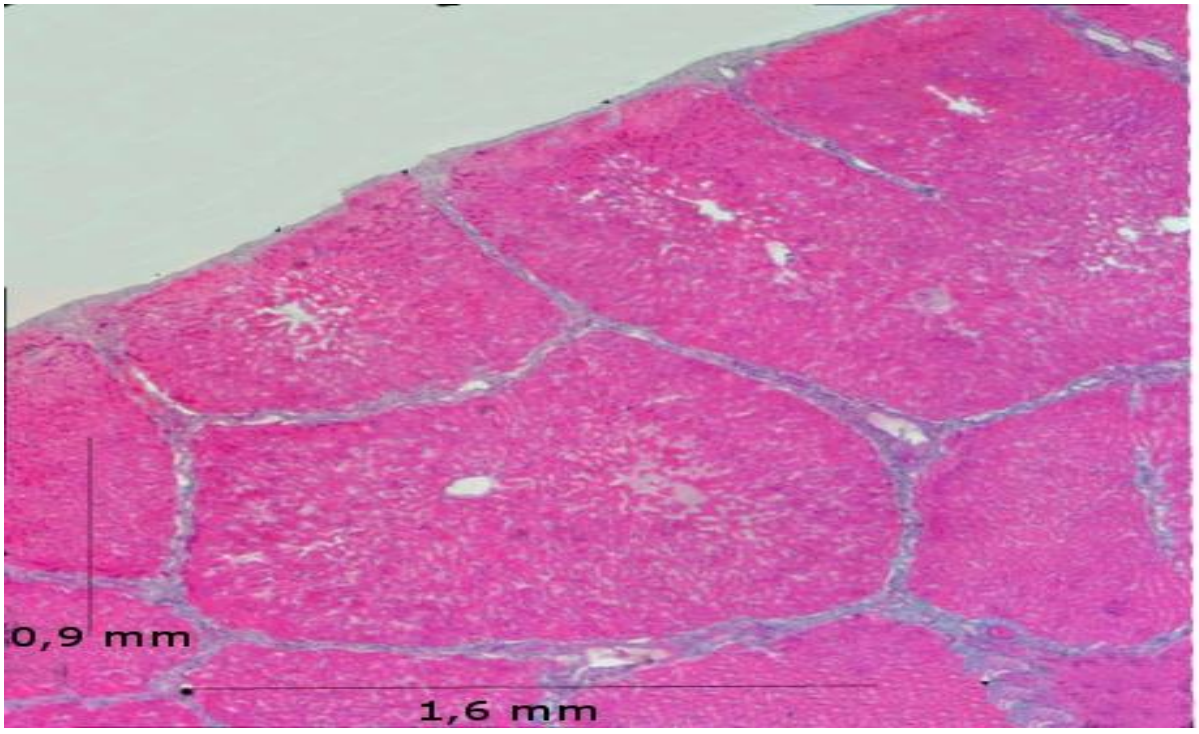



**Figure 8:** Photographie par microscope photonique représente lobule hépatique **(Dominique, 2020)**

### II.3.2 Les différents types de cellules du lobule hépatique

**Les hépatocytes**

Les cellules principales du foie, représentent ~70% du total des cellules hépatiques et près de 90% du volume du foie soit un nombre d'environ 100 milliards dans un foie humain. Les hépatocytes sont organisés en travées cellulaires bordées par les cellules endothéliales de la sinusoïde hépatique avec lesquelles ils sont en contact étroit.

Le foie assure de multiples fonctions métaboliques qui sont en grande partie catalysées par des réactions enzymatiques survenant dans les hépatocytes. La bile produit par le foie qui aide à la digestion des graisses.

- ✓ Il stocke le glucose, les vitamines, les lipides et les minéraux.
- ✓ Il synthétise un nombre très important de protéines plasmatiques.
- ✓ Il débarrasse le sang des éléments nocifs.

Ces fonctions sont assurées par les hépatocytes qui expriment les protéines capables de catalyser les réactions enzymatiques assurant la production des différents métabolites caractérisant les différentes voies métaboliques **(Metlej, 2019).**

**Les cellules épithéliales biliaires**

Ce sont des cellules bordent les canaux biliaires intra-hépatiques. Certaines d'entre avec les hépatocytes, elles forment le canal de Hering, qui transporte la bile depuis les canalicules biliaires vers les canaux biliaires inter lobulaires, situés dans les espaces portes ; donc elles sont en contact direct avec les hépatocytes ; elles dérivent, comme ces derniers, de l'endoderme primitif, peut-être par l'intermédiaire d'un précurseur commun **(Rosenbaum et *al.*, 1991).**

**Les cellules endothéliales**

La plupart de ces cellules hépatiques bordent les capillaires sinusoïdes. La particularité de ces cellules réside par leur cytoplasme fenêtré et l'absence de membrane basale. Ces propriétés permettent des échanges faciles entre le sang et les hépatocytes sous-jacents à la barrière endothéliale ; les cellules endothéliales dérivent du mésenchyme embryonnaire **(Rosenbaum et *al.*, 1991).**

**Les cellules de Kupffer**

Ce sont des macrophages propres au foie. Elles sont habituellement localisées dans la lumière sinusoïdale, au contact des cellules endothéliales, mais peuvent avoir des prolongements qui atteignent les hépatocytes en passant entre les cellules endothéliales ; il a été récemment démontré que ces cellules naissent dans le sac vitellin et colonisent le foie par voie vasculaire, ne sont pas des produits de l'hématopoïèse intra hépatique fœtale **(Rosenbaum et *al.*, 1991).**

**Les cellules d'Ito**

(Appelées aussi lipocytes, Jat-storing cells ou stellate cells) : sont localisation est dans l'espace périsinusoïdal de Disse, entre hépatocytes et cellules endothéliales. Leurs prolongements cytoplasmiques entourent complètement plusieurs capillaires sinusoïdes adjacentes. Dans le cytoplasme de ces cellules se trouvent des globules lipidiques contenant de la vitamine A. Elles ont occasionnellement en contacts étroits avec les hépatocytes **(Rosenbaum et *al.*, 1991).**

**Les pit cells**

Sont un type de cellules sinusoïdales hépatiques, Ils sont définis morphologiquement comme de gros lymphocytes granulaires et fonctionnellement comme des cellules tueuses naturelles (NK) associées au foie. . Ils sont visibles dans la lumière capillaire mais peuvent avoir des prolongements pénétrant la barrière endothéliale, Ils contiennent des granules denses multivésiculaires liés au corps et vésicules à noyau en bâtonnet **(Nakatani et *al.*, 2004).**

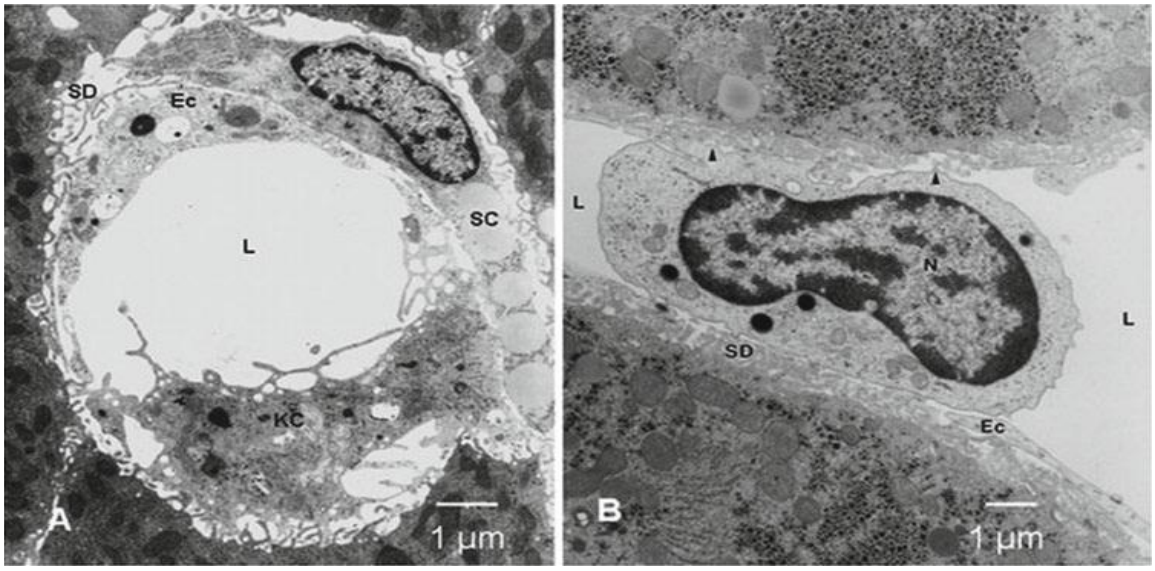



**Figure 9:** Micrographies électroniques à transmission de (a) endothélium sinusoïdal (Ec) avec cellule de Kupffer attachée (KC) entourant la lumière sinusoïdale (L), et cellule stellaire périsinusoïdale (SC) contenant des gouttelettes de graisse dans l'espace de Disse (SD) ; et (b) Cellule à fosse avec des granules denses typiques. Cette cellule de la fosse est en contact étroit avec le revêtement endothélial et on la voit entrer en contact avec les microvillosités des cellules parenchymateuses (pointes de flèche). Ec cellule endothéliale ; L lumières sinusoïdale ; N noyau ; SD espace de Disse **(Mulaikal et Emond, 2012).**

### II.3.3 Vascularisation

Le foie est riche en vaisseaux sanguins. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, il est traversé pour un adulte par 1,5 litre de sang en moyenne chaque minute **(Ciacio et Castaing, 2015)**.

Le sang arrive au foie par deux vaisseaux majeurs (l'artère hépatique et la veine porte). Avec la pénétration dans le foie, les vaisseaux sanguins se divisent. Cette division conduit à une formulation des vaisseaux dense et en extrémité très fines **(Ciacio et Castaing, 2015).**

La veine porte assure 70 à 80 % de débit sanguin hépatique et apporte du sang prévenant de la totalité du tube digestive, du pancréas et de la rate. Le sang de l'artère hépatique apporte essentiellement l'oxygène nécessaire aux cellules du foie (environ 20 à 30 % du débit total). L'anatomie vasculaire varie selon les personnes, le foie peut posséder alors une à trois artères **(Ciacio et Castaing, 2015) :**

• L'artère hépatique moyenne, qui nait du tronc cœliaque.

• L'artère hépatique droite, qui nait de l'artère mésentérique supérieure.

• L'artère hépatique gauche, qui nait de l'artère gastrique gauche.

### II.3.4 Voies biliaires

Le foie, en plus des vaisseaux sanguins, est parcouru par un grand nombre de voies biliaires. La bile est un produit digestif fabriqué par le foie. Il émulsifie les graisses, décomposant les gros globules de graisse en globules plus petits, il est collecté et ils la font passer du foie dans le canal hépatique commun, qui prend le nom (canal cholédoque). Ce canal ouverte dans le duodénum - la partie haute de l'intestin - où la bile est utilisée pour la digestion.

Une partie de cette bile est stockée, sous forme concentrée, dans la vésicule biliaire jusqu'à ce qu'elle soit nécessaire **(Ciacio et Castaing, 2015).**

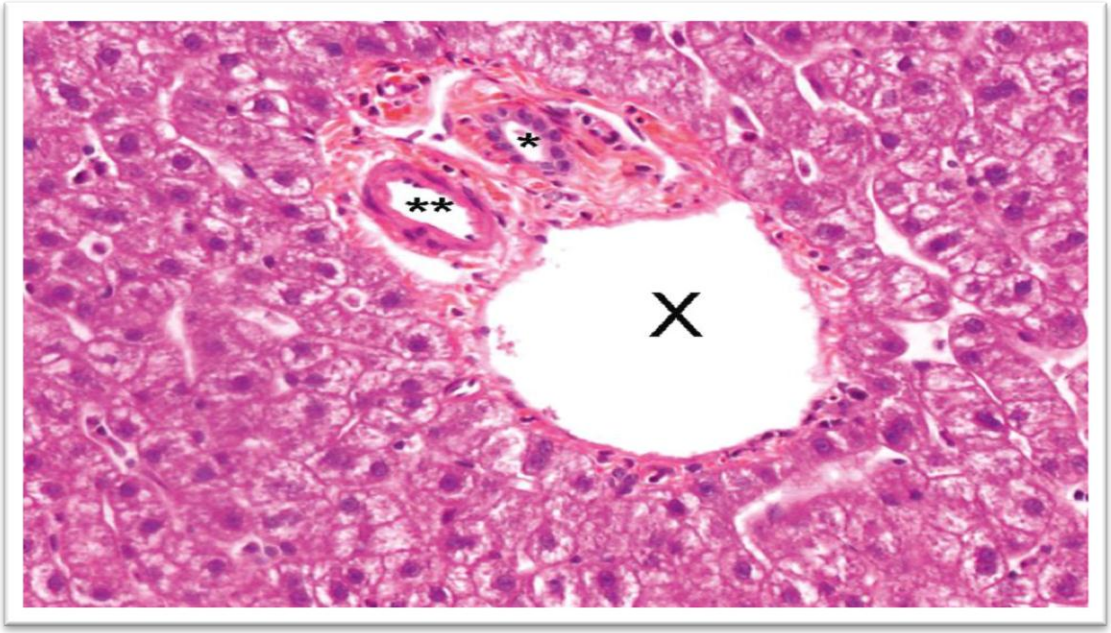



**Figure 10:** Micrographie de l'espace porte contient une branche de la veine porte (X), de l'artère hépatique (**), et un canal biliaire (*). Les hépatocytes apparaissent roses avec un noyau central **(Lecluyse et *al*., 2012).**

# III. Physiologie du foie

## III.1 Les fonctions hépatiques

Le foie est un organe essentiel du corps humain qui est responsable d'un éventail de fonctions telles que :

### A/ Stockage

Le foie reçoit une grande partie du sang provenant directement du système digestif. Il stocke les nutriments apportés par la digestion et de les transformer en molécules plus complexes. Il participe au métabolisme des glucides et des lipides. Il est le seul organe à la fois hypoglycémiant et hyperglycémiant. Les lipides parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques. En réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être ensuite divisés en acides gras et utilisés. Il synthétise ou dégrade le cholestérol qui est un précurseur d'hormone et participe à la construction des membranes des cellules. Le foie est aussi capable de stocker des vitamines **(Marieb et Elaine, 2008 ; Claire et Duclos, 2014).**

### A.1/ Stockage et/ou métabolisme des vitamines liposolubles

Les vitamines liposolubles sont au nombre de quatre : A, D, E et K. Leur métabolisme est comparable à celui des lipides. Une fois libérées de leur matrice alimentaire dans l'estomac, elles sont absorbées dans l'intestin proximal (à l'exception des ménaquinones [vitamine K2] qui sont absorbées dans le côlon), transportées au foie par la voie lymphatique et libérées dans la circulation générale pour rejoindre leurs tissus cibles où elles peuvent exercer leurs activités biologiques **(Guilland, 2009).**

Les vitamines liposolubles sont stockées dans le foie et dans les tissus adipeux. Si les vitamines liposolubles A et D sont consommées en quantité excessive, elles peuvent s'accumuler et avoir des effets nocifs **(Larry et Johnson, 2022).**

### A.2/Métabolisme des glucides et lipides

Le foie convertit les glucides (glucose, fructose et galactose) en glycogène peur les stocké dans les cellules hépatiques pour une utilisation ultérieure, selon les besoins de l'organisme. Le foie reconvertit ensuite ce glycogène stocké en glucose et le libère dans la circulation sanguine. Dans le cas d'épuisement des réserves de glycogène Les cellules hépatiques peuvent également fabriquer du glucose à partir d'acides aminés (c'est la gluconéogenèse). Ainsi il possède un rôle que dans le métabolisme des lipides (oxydation acide lipides, synthèse de cholestérol et de phospholipides, lipogenèse) et protéines (conversion d'acides aminés, formation de protéines plasmatiques, sel immunoglobulines, catabolisme de l'ammoniac en urée). **(Claire et Duclos, 2014 ; Koolman et Röhm, 1994).**

### A.3/structure du glycogène et lipides

**Glycogène**

- ✓ Le glycogène a des implications dans l'homéostasie du glucose.
- ✓ Le glycogène est fortement concentré dans le foie, bien que le muscle squelettique contienne le plus de glycogène en poids.
- ✓ Le glycogène est composé de deux liaisons principales, qui sont des liaisons glycosidiques alpha-1,4 et alpha-1,6 - ces liaisons donnent respectivement naissance à des chaînes linéaires et à des points de ramification.
- ✓ La ramification du glycogène est essentielle car elle permet une solubilité accrue dans l'eau et plusieurs sites pour la décomposer; cela permet une utilisation facile et rapide du glycogène lorsqu'il est décomposé.
- ✓ La synthèse et la dégradation du glycogène sont respectivement corrélées aux états d'énergie élevée et faible **(Daghlas et mohiuddin, 2022).**

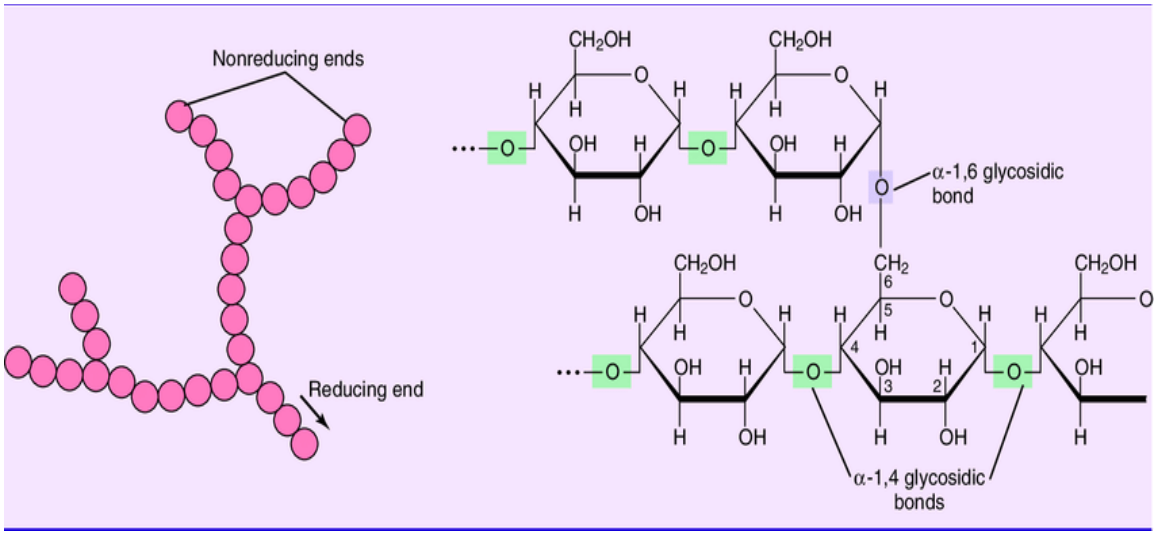



**Figure 11:** Structure du glycogène. À gauche, structure globale. À droite, Structure autour d'un point de branchement **(Meisenberg et Simmons, 2012)**

**Lipides**

- ✓ Les lipides sont constitués des éléments carbone, hydrogène et oxygène, mais ont une proportion d'eau beaucoup plus faible que d'autres molécules telles que les glucides.
- ✓ Ils sont composés de deux molécules : le Glycérol et les Acides Gras.
- ✓ Ils peuvent être saturés ou insaturés.
- ✓ Un acide gras est saturé si toutes les liaisons possibles sont faites avec un atome d'hydrogène, de sorte qu'il n'existe pas de liaisons C=C.
- ✓ Les acides gras insaturés, en revanche, contiennent des liaisons C=C. Les acides gras monoinsaturés ont une liaison C=C et les polyinsaturés ont plus d'une liaison C=C (**Sagar, 2022).**

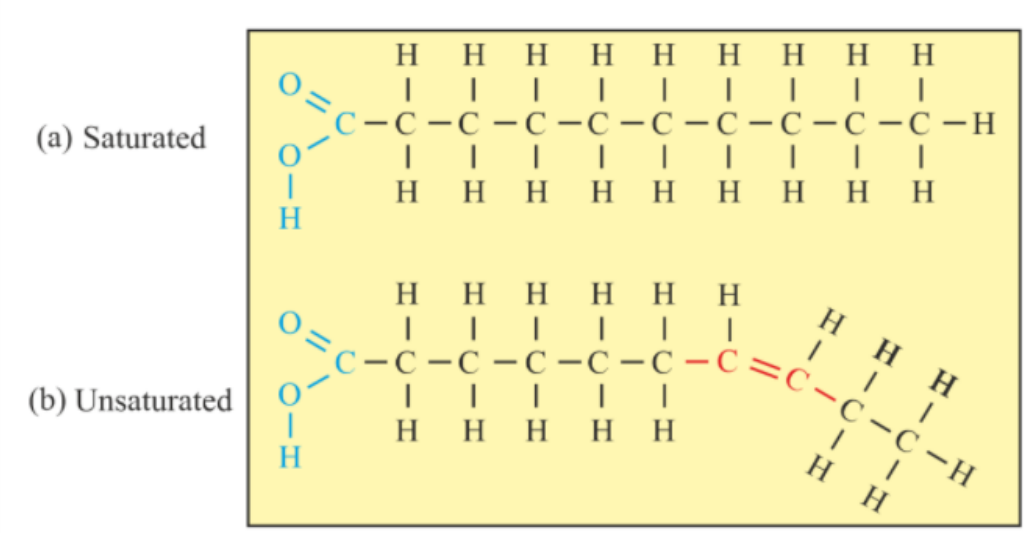



**Figure 12:** Structure lipidique – Acides gras saturés(a) et insaturés(b) **(Shreya, 2023)**

**B/Production de la bile**

Les cellules du foie sécrètent la bile de façon continue, qui est un liquide important, car elle aide à excréter des matières non excrétées par les reins via la sécrétion de sels biliaires et d'acides, et aide à l'absorption et à la digestion des graisses en sécrétant des sels et des acides biliaires. La bile est produite par les hépatocytes et est principalement composée d'eau, d'électrolytes, de sels biliaires, d'acides biliaires, de cholestérol, de pigment biliaire, de bilirubine et de phospholipides en plus d'autres substances. La bile est sécrétée par les hépatocytes dans les canalicules biliaires où elle se déplace des canaux plus petits vers les canaux plus grands pour finir par se retrouver dans le duodénum ou être stockée dans la vésicule biliaire pour le stockage et la concentration, comme déterminé par le canal et le sphincter des pressions d'Oddi. Après la sécrétion de la bile dans le duodénum, elle subit une circulation entérohépatique, où elle effectue son travail dans l'intestin, et les composants de la bile qui ne sont pas excrétés sont recyclés par conversion en acides biliaires par les bactéries intestinales pour être réutilisés par absorption dans l'iléon et transportés vers le foie **(Claire et Duclos, 2014 ; Arjun et *al.*, 2022).**

**C/Épuration**

Le foie joue un rôle de l'usine de recyclage de l'organisme, il a la charge de détoxifier le corps de tous produits toxiques endogènes ou exogènes comme en métabolisant l'alcool, les drogues, les médicaments, aussi décomposition de l'hémoglobine (Les globules rouges sont détruits dans la rate, où la dégradation de l'hémoglobine produit de la bilirubine libre. La bilirubine libre est toxique et peut être nocive. Elle parvient au foie par voie sanguine et y est transformée en bilirubine conjuguée, non toxique) **(Marieb et Elaine, 2008 ; Claire et Duclos, 2014).**

**D/Synthèse**

Le foie synthétise la bile. Celle-ci est transportée via des canaux biliaires vers la vésicule biliaire où elle est stockée. Le foie synthétise aussi de nombreuses protéines impliquées notamment dans le processus de coagulation du sang (fibrinogène), la synthèse lipidique (Cholestérol, Triglycérides, Formation de lipoprotéines : VLDL, HDL) **(Marieb et Elaine, 2008).**

## IV. Physiopathologie du foie

Les principales maladies du foie causant la morbidité et la mortalité les plus élevées sont l'hépatite virale (hépatites chroniques B et C), la maladie alcoolique du foie, la stéatose hépatique non alcoolique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Ces maladies représentent plus de 95 % de tous les décès liés aux maladies du foie. Les données indiquent que l'incidence de ces maladies est en augmentation **(Morris, 2013).**

Les troubles hépatiques peuvent résulter d'une grande variété d'agressions, y compris infections, médicaments, toxines, ischémie et maladies auto-immunes. La plupart des troubles hépatiques causent un certain degré de lésion hépatocellulaire et de nécrose, entraînant divers résultats anormaux aux examens de laboratoire et, parfois, des symptômes. Les symptômes peuvent être directement dus à une hépatopathie (p. ex., ictère lié à une hépatite aiguë) ou aux complications de l'hépatopathie (p. ex., saignement gastro-intestinal aigu lié à une cirrhose et hypertension portale **(Danielle, 2023)**

## V. La régénération hépatique :

Le foie a la capacité unique de réguler sa croissance et sa masse. Chez les rongeurs et les humains, il croît rapidement après la résection de plus de 50 % de sa masse. Ce processus de croissance, ainsi que celui qui fait suite à une lésion chimique aiguë, est connu sous le nom de régénération du foie, bien que la croissance s'effectue par une hyperplasie compensatoire plutôt que par une véritable régénération. En plus des hépatocytes et des cellules non parenchymateuses, le foie contient des cellules "souches" intra hépatiques qui peuvent générer un compartiment de transit de précurseurs appelés cellules ovales (**Fausto et Campbell, 2003).**

Les cellules hépatiques ont une durée de vie de 300 à 500 jours, dans un foie au repos, les rares divisions des cellules voisines permettent de remplacer les hépatocyte qui disparaissent à raison d'une division pour 10000 cellules **(Court et *al.*, 2002).**

La régulation de la masse hépatique est un phénomène étroitement contrôlé. Que ce soit chez l'homme ou chez le rat, après hépatectomie, le foie restant subit une hypertrophie compensatrice très rapide qui cesse lorsque la masse d'origine a été restituée (de 7 à 10 jours au total) (**Rosenbaum et *al.*, 1991).**

D'un point de vue clinique, la compréhension des mécanismes de régénération du foie est cruciale pour la gestion appropriée et le développement de nouvelles thérapies pour un certain nombre d'affections importantes, telles que l'insuffisance hépatique aiguë et la cirrhose. L'interaction entre les connaissances biologiques fondamentales et les questions cliniques est particulièrement étroite dans les études traitant des cellules progénitrices du foie et de la repopulation hépatique au cours du développement du foie et des maladies hépatiques (**Fausto et *al.*, 2006).**

### V.1 Régénération induite par les cellules progénitrices du foie :

La régénération du foie résultant d'une du foie peut emprunter des voies alternatives. Une fois que l'hépatocyte est épuisé ou altéré, les LPC sont amenés à proliférer puis à se différencier ensuite en hépatocytes fonctionnels. L'initiation de ce processus est généralement plus longue que la voie impliquant les hépatocytes, car les LPC relativement plus immatures doivent se diviser, s'engager et se différencier vers la lignée hépatocytaire, ce qui prend environ 7 à 10 jours. Aussi les cellules non parenchymateuses comme les cellules de Kupffer (KC) et les cellules stellaires

hépatiques (HSC) sont censées produire des cytokines qui stimulent la prolifération des hépatocytes. On suppose qu'en particulier les cellules inflammatoires et les cellules non parenchymateuses interagissent entre elles et libèrent des cytokines qui favorisent la réponse des LPC (Liver progenitor cells) et LSEC (liver sinusoid endothelial cell) **(Viebahn et Yeoh, 2008).**

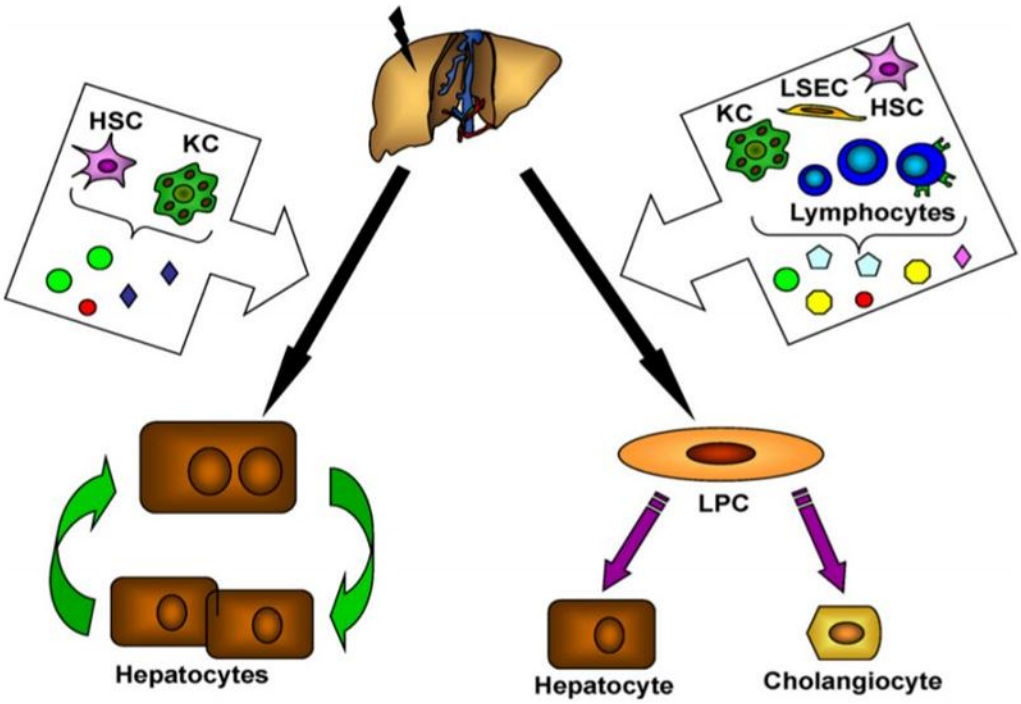



**Figure 13:** Régénération du foie après une lésion hépatique aiguë et chronique **(Viebahn et Yeoh, 2008).**

## VI. La rythmicité dans le foie

- ✓ Le système d'horloge circadienne est une boucle de rétroaction de gènes et de protéines d'horloge centrale, avec une régulation post-transcriptionnelle et post-traductionnelle, dans chaque cellule de presque tous les tissus périphériques.
- ✓ Les récepteurs nucléaires et les facteurs de transcription sont importants pour réguler les rythmes circadiens et le métabolisme énergétique rythmique.
- ✓ L'horloge hépatique régule étroitement la pharmacocinétique des xénobiotiques à chaque phase, y compris l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination et la clairance.

- ✓ La chrononutrition, le contrôle des horloges circadiennes par la nutrition, est un outil puissant et pourrait être une composante de base de la vie chez les humains et les modèles animaux **(Tahara et Shibata, 2016).**

**VI.1 Régulation circadienne des fonctions hépatiques**

- ✓ **Contrôle circadien du métabolisme du glucose**

Le foie est l'organe important pour l'énergie et l'homéostasie du glucose en absorbant et en stockant le glucose à un moment où il est abondant et sa production à un moment où l'organisme en a besoin. Il est à constater que les processus hépatiques régulant la disponibilité du glucose, à savoir la production et la dégradation du glycogène, ainsi que la néoglucogenèse, montrent des rythmes quotidiens **(Kida et *al.*, 1980; Roesler et *al.*, 1985).**

La principale réaction biochimique dans le foie est probablement la dégradation du glucose en petits carbohydrates et la production de l'énergie par l'intermédiaire du cycle de Krebs. La néoglucogenèse inverse cette réaction s'il y'a une énergie suffisante, et l'excès de glucose est stocké sous forme de dépôts de glycogène dans le foie **(Schmutz et *al.*, 2012).** En raison de la conservation et de la dégradation rythmique du glycogène, la teneur en glycogène hépatique varie quotidiennement entre 1% et 10% de la masse totale du foie **(Schmutz et *al.*, 2010).**

- ✓ **Régulation circadienne du métabolisme des lipides hépatiques**

Les lipides comprennent un groupe diversifié de métabolites qui sont indispensables en tant que molécules de stockage d'énergie, composants de la membrane cellulaire et médiateurs des processus de signalisation inter et intracellulaires. L'homéostasie lipidique joue un rôle crucial dans le maintien de la santé métabolique chez les mammifères, y compris les êtres humains. Un nombre croissant de preuves suggèrent que le système d'horloge circadienne assure l'orchestration temporelle de l'homéostasie lipidique, et que la perturbation de cette régulation diurne conduit au développement de troubles métabolique **(Sinturel et *al.*, 2022).**

# *Matériel*

# *Et*

# *Méthodes*

## I. Modèle biologique

Le modèle animal choisi pour cette étude est la gerbille, *Gerbillus tarabuli* **(Figure 14),** est un petit rongeur du désert nocturne qui se reproduit de façon saisonnière, originaire d'Afrique. Capturée dans la région de Béni-Abbés, willaya de Béchar **(Figure 15).** C'est une région caractérisée par un climat aride. Le climat désertique est de type méditerranéen avec des saisons pluvieuses au printemps et en automne. La température moyenne annuelle est voisine de 22°C. La moyenne des précipitations est relativement faible.

*Gerbillus tarabuli* est une monogastrique et omnivore gerbille qui se nourrit de céréales, fruits, dattes, feuilles, tiges et insectes **(Petter, 1961).** Elle est physiologiquement adaptée à vivre en milieu aride et peut subvenir à ses besoins hydriques à partir du métabolisme des aliments **(Poulet, 2004).**

### I.1 Classification systématique de l'espèce

*Gerbillus tarabuli* est une espèce du genre *Gerbillus*, qui regroupe des rongeurs de la famille des Muridés que l'on trouve dans les zones arides et dans presque tout le nord-ouest de l'Afrique **(Granjon et *al.*, 1999).** *Gerbillus tarabuli* est caractérisée par un caryotype (n = 20).

La classification systématique de ce petit mammifère est la suivante :

**Embranchement :** Vertébrés
**Classe :** Mammifères
**Ordre :** Rodentia
**Sous ordre :** Sciurognathi
**Infra ordre :** Myomorpha
**Super famille :** Muroîdae
**Famille :** Gerbillidea
**Sub famille :** Gerbillinae
**Genre :** Gerbillus
**Espèce *:*** *Gerbillus tarabuli* **(Thomas, 1902).**



**Figure 14:** Photographie de la gerbille, *Gerbillus tarabuli* **(Hamidatou et *al.*, 2022).**



**Figure 15**: Ville de Beni –Abbès, wilaya de Béchar.

## I.2 Conditionnement

Des gerbilles ont été gardées au niveau de l'animalerie et logées dans des cages individuelles et maintenues à une photopériode standard de 12 h de lumière et 12h d'obscurité (12 L/12D) pendant 4 semaines pour une période adaptation. Avec un accès libre à une nourriture constituée de grains d'orge et sans eau de boisson. Après la période d'acclimatation, les animaux ont été séparés en deux lots, l'un témoin (n=10) soumis à un cycle nycthéméral standard (12L/ 12D) et l'autre désynchronisé (n=10) soumis à une perturbation du cycle lumière-obscurité en alternant un cycle standard (12L/ 12D) par un cycle modifié (20L/4D) pendant 12 semaines (20L/4D) pendant 12 semaines. La désynchronisation choisie a été réglée à l'aide d'une minuterie.

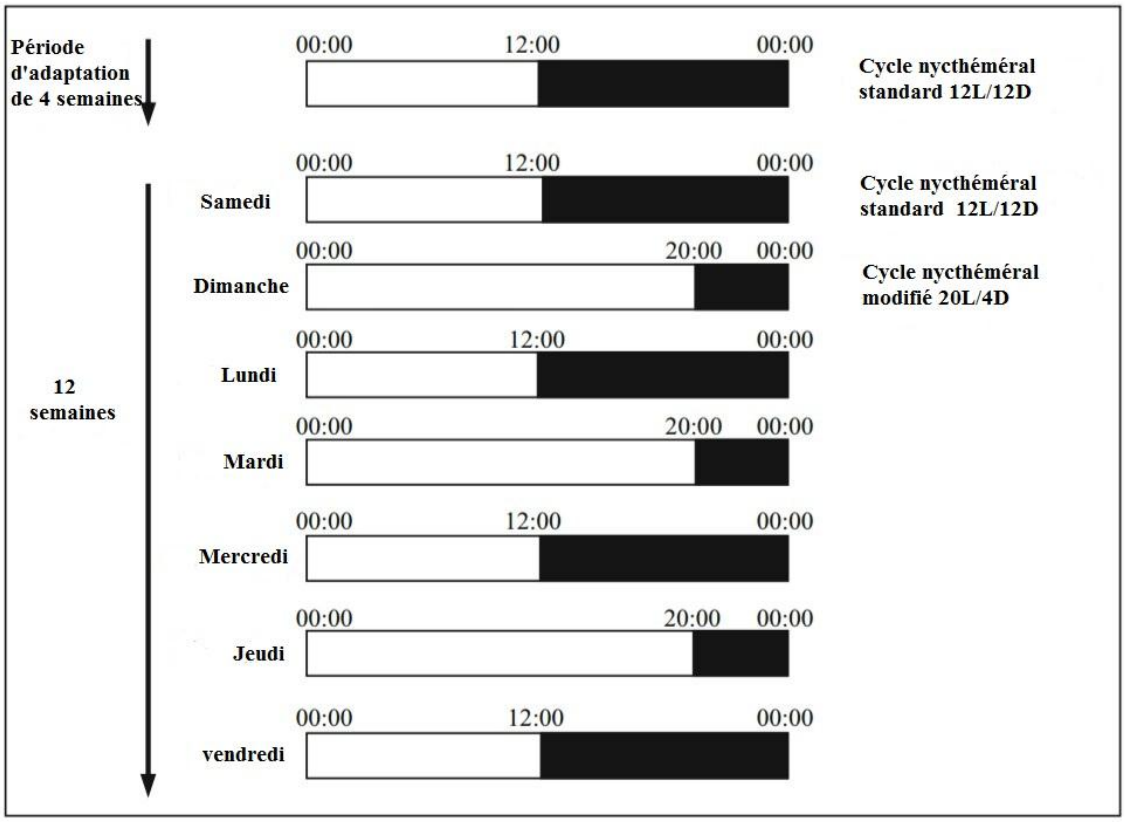



**Figure 16:** Schéma représentant le calendrier des conditions d'éclairage sur 16 semaines, dont 4 semaines période d'adaptation et 12 semaines d'expérimentation. La durée d'obscurité quotidienne est indiquée par des barres noires.

## II. Régime alimentaire

Pendant la période d'expérimentation, les gerbilles reçoivent un régime naturel composé de grains d'orge et sans eau de boisson.

**Tableau II**: Composition nutritionnelle moyenne de l'orge en g pour 100 g de matière fraîche **(USDA-Nutient Database).**

| Composition nutritionnelle | Orge |
|---|---|
| **Nutriments** | /100g |
| **Eau (g)** | 6.8 |
| **Energie (kcal)** | 376 |
| **Protéines (g)** | 13.2 |
| **Lipides (g)** | 6.6 |
| **Carbohydrates (g)** | 69.4 |
| **Fibres (mg)** | 6.6 |
| **Calcium (mg)** | 795 |
| **Fer (mg)** | 47.5 |
| **Magnésium (mg)** | 115 |
| **Phosphore (mg)** | 439 |
| **Potassium (mg)** | 395 |
| **Sodium (mg)** | 12 |
| **Zinc (mg)** | 3.13 |

## III. Techniques opératoires

L'étude a porté sur l'analyse des caractéristiques histologiques qui a été réalisée sur 6 gerbilles du groupe contrôle et 6 gerbilles du groupe désynchronisé, tandis que l'analyse biochimique des tissus (teneur en glycogène et lipides totaux) nécessitant l'utilisation du foie frais entier a été effectuée sur 4 autres gerbilles de chaque groupe.

### III.1. Prélèvement de l'organe

Les gerbilles ont été anesthésiées à l'aide d'une solution aqueuse d'uréthane à 25% (0,4ml /100g) puis sacrifiées, les sacrifices ont toujours eu lieu entre 9 et 12 h du matin.

Les prélèvements tissulaires ont porté sur le foie. Les autres organes (pancréas, cœur, glandes surrénales, rate, muscle, reins) ont été prélevés et fixés pour des travaux ultérieurs.

### III.2 Technique histologique

A la fin d'étudier l'aspect histologique du foie, des coupes histologiques ont été réalisées au sein de laboratoire, pour permettre l'observation des tissus au microscope photonique après une coloration spécifique. La confection des coupes comporte plusieurs étapes **(Martoja et Martoja, 1967) :**

#### III.2.1 Fixation

La fixation est réalisée immédiatement après le prélèvement. Elle permet d'immobiliser et de conserver l'échantillon dans le temps, dans un état proche du vivant. Elle a été réalisée par un liquide fixateur adéquat.

- ✓ Bouin aqueux pour l'étude topographique du tissu hépatique **(Annexe 1)**
- ✓ Liquide ciaccio pour la mise en évidence des lipides **(Annexe 2)**

#### III.2.2 Déshydratation

Cette opération consiste à supprimer toute l'eau contenue dans l'organe. Elle se fait progressivement en passant l'organe dans des bains d'alcool à degrés croissant (70°, 95°, 100°) pendant 20 min chacun, les pièces sont ensuite maintenues dans un liquide d'attente : le butanol avant de procéder à leur imprégnation.

#### III.2.3 Imprégnation et inclusion

Elle se fait dans 3 bains successifs de 2 heures chacun. Le premier bain est composé d'un mélange égal de butanol-paraffine (V/V). Le deuxième et le troisième renferment de la paraffine pure. Les organes ainsi traités sont inclus dans de la paraffine pure, elle se pratique avec des barres de Leukart, disposées de façon à former un moule où sera versée la paraffine fondue. Lorsque la paraffine commence à durcir sur les bordures, on saisit l'organe avec une pince chauffée au bec Bünsen, et on la plonge dans la paraffine encore molle. L'orientation de la pièce est facilitée par l'étiquette déposée sur la face parallèle.

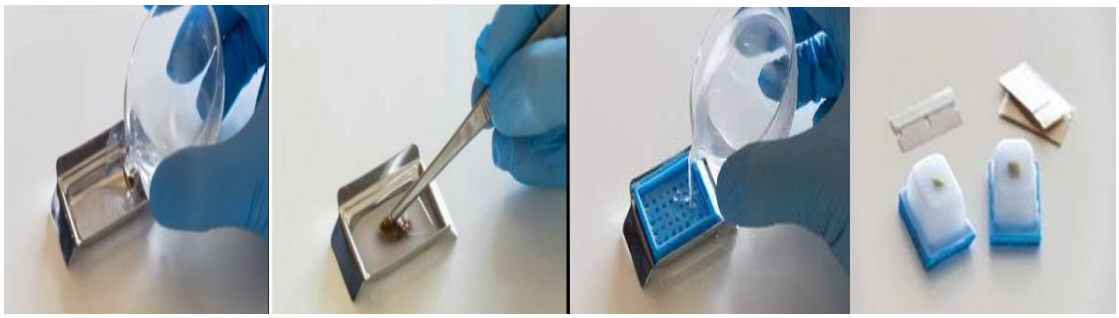


**Figure 17**: Inclusion et mise en bloc

### III.2.4 Confection des coupes et collage

Le bloc est collé sur le porte-objet chaud, le porte-objet est ensuite fixé sur le microtome, de façon à ce que les arêtes de face soient parallèles au fil du rasoir. Des coupes de 4 à 7 µm d'épaisseur sont récoltées sous forme d'un ruban, ensuite étalées sur des lames à l'aide d'eau gélatinée à 0,4%.




**Figure 18 :** Confection des coupes à l'aide d'un microtome

### III.2.5 Déparaffinage et Réhydratation

En vue de leur coloration, et sachant que les colorants sont des solutions aqueuses, les coupes nécessitent une réhydratation. Celle-ci commence par un déparaffinage qui se fait par passage dans 2 bains de xylène (solvant de la paraffine) de 2 min chacun à une température ambiante puis une réhydratation réalisée par des passages de 2 min dans des bains d'alcool à degré décroissant (100°, 95°, 70°) à une température ambiante. Un rinçage à l'eau distillée pendant 2 min achève cette étape.

### III.2.6 Coloration des coupes

Pour procéder à l'étude morpho-fonctionnelle, les coupes de foie ont été colorées par une:

- ✓ **Coloration topographique**

Pour l'étude morphologique, le foie est coloré à l'Hémalun-Eosine **(Annexe 3) (Martoja et Martoja-Pierson, 1967)** qui colore les noyaux en bleu/violet et le cytoplasme en rose.

✓ **Coloration histochimique au APS (Acide Périodic de Schiff)**

Cette coloration permet la mise en évidence des polysaccharides, des glycoprotéines et des glycolipides qui apparaissent colorés en rose. Elle comporte deux étapes, une oxydation à l'acide périodique, transformant les groupes glycols en aldéhydes. Ces derniers réagissent avec la fuchsine basique produisant une coloration rose **(Annexe 4).**

✓ **Coloration histochimique au Noir Soudan B**

Cette coloration permet la mise en évidence des inclusions lipidiques, le Noir Soudan B fournit une coloration noire bleuâtre des lipides **(Martoja et Martoja-Pierson, 1967) (Annexe 5).**

**III.2.7 Montage et observation**

Après coloration, les coupes ont été déshydratées puis montées entre lame et lamelle à l'aide de l'Eukitt.

L'observation des coupes est faite au microscope photonique (Leitz). Les photos ont été prises avec un appareil numérique (Canon) adapté à ce dernier et sont par la suite analysées et évaluées.

**IV. Extraction et quantification des lipides totaux**

Pour quantifier les lipides totaux hépatiques on a eu recours à la Méthode de Folch **(Folch et *al.*, 1957).** Celui-ci propose une extraction des lipides du foie par un mélange de solvants polaire/apolaire (chloroforme/méthanol). Le chloroforme permet une dissolution totale des lipides et le méthanol la précipitation des protéines libérées. Ces protéines sont éliminées par lavage avec de l'eau distillé. A la fin, une analyse gravimétrique est réalisée afin de déduire la quantité de lipides hépatique pour chaque gerbille. La quantité de lipides totaux est exprimée en mg par 100 g de tissu hépatique. Le mode opératoire est le suivant :

**a. Prélèvement de l'organe**

Juste après la dissection de l'animal, le foie frai est prélevé, pesé et fragmenté. Un fragment pesé (300-400 mg) est transférer sur 20 ml de Folch (chloroforme / méthanol, 2/1: V/V) et conservé à -20°C en vue de son broyage.

**b. Broyage de l'organe**

Les foies sont broyés à l'aide d'un mortier. Les broyas obtenus sont filtrés sur du papier filtre dégraissé. Les filtrats sont ainsi recueillis dans des fioles jaugés et ajustés à 20 ml de Folch. Les filtrats sont conservés à -20°C dans des tubes à bouchons hermétiques afin d'éviter les évaporations.

**c. Lavage et centrifugation**

6 ml de nos filtrats ont subis un lavage par de l'eau distillé (0.2 fois le volume du filtrat) afin d'éliminer les protéines passé dans le filtrat. La solution obtenue est centrifugée à 2500 tours/min pendant 5 minutes. Deux phases sont obtenues: l'une supérieure hydrosoluble qui est éliminé par évaporation, l'autre inferieure organique, est utilisée pour l'estimation des lipides.

**d. Évaporation :**

Les phases inferieures sont transvasées dans des tubes préalablement pesés vides et transférés dans une étuve pour une évaporation à 50°C. Après évaporation les tubes sont repesés. La quantité des lipides totaux est déterminée par la différence des deux pesés **(Folch et *al.*, 1957)**.Le poids sec du résidu est déterminé et soustrait du poids initial.

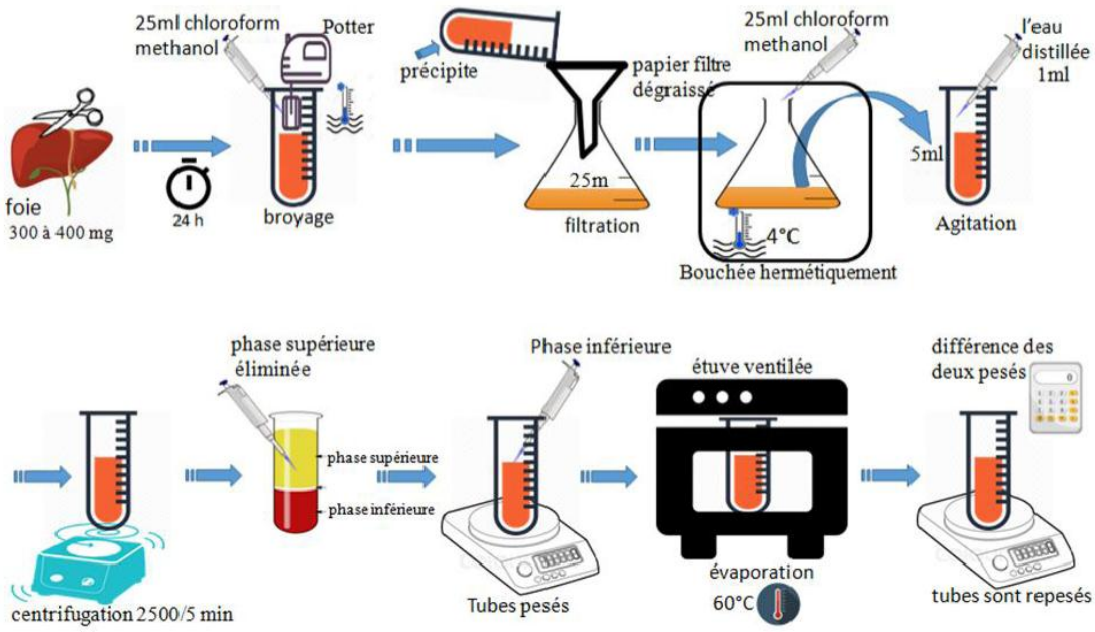



**Figure 19:** Schéma illustrant le procédé d'extraction des lipides totaux hépatiques

## V. Extraction et quantification du glycogène

Le principe de la méthode consiste à hydrolyser par un acide le glycogène extrait du foie des gerbilles et doser, par une méthode d'oxydoréduction, le glucose ainsi formé. Le protocole en est le suivant :

### a. Prélèvement et traitement de l'organe

Après le sacrifice, Une portion de foie frai pesé (300-400 mg) est broyer dans un mixeur électrique et transférer dans un tube à centrifuger contenant 2 ml de solution d'hydroxyde de potassium (KOH) à 30 %. Les tubes sont portés au bain-marie bouillant pendant 30 minutes et sont agités durant cet intervalle. Après cette période, les tubes sont refroidis sous l'eau courante.

### b. Précipitation du glycogène

2 gouttes de sulfate de zinc (ZnSO4) à 10 % et 4 ml d'éthanol 95% sont additionnées. Les tubes sont agités et chauffés lentement dans un bain-marie jusqu'à ébullition, le glycogène hépatique précipite. La suspension obtenu est refroidie et centrifugée à 2500 tours/min pendant 5 minutes et le surnageant est éliminé.

### c. Hydrolyse du glycogène précipité

L'hydrolyse du glycogène en glucose a été réalisée par addition de 2 ml d'acide sulfurique (H2SO4) à 2.5 N sont ajoutés aux précipités, ensuite les tubes sont chauffés pendant 30 minutes. Cette étape permet l'hydrolyse du glycogène.

### d. Neutralisation de l'acidité de l'hydrolysat

Après l'hydrolyse, les tubes sont refroidis et additionnés d'une goutte de phénolphtaléine. De la soude à 2.5 N est ajouté goutte à goutte jusqu'au virage rouge-rose. Une solution de glucose à ph neutre est ainsi obtenue **(Ladouari et Harkouk, 2012).**

### e. Dosage du glucose formé à partir du glycogène

Le glucose ainsi formé est dosé selon la méthode d'oxydoréduction par lecture de la densité optique (DO) de la solution à 505nm **(Figure 20, Annexe. 6).**

Le calcul des quantités de glycogène est réalisé grâce à l'équation suivante et les résultats sont exprimés en quantités de glycogène (mg) pour 100 g de foie pour chaque gerbille **(Annexe. 8).**

$$\text{Q glycogène (mg) /100g de foie frais} = \frac{\frac{\text{DO e}}{\text{DO St}} \text{ x Conc du St (g/l) x K x 100}}{\text{Poids du foie partiel utilisé pour l'hydrolyse (mg)}}$$

e: échantillon, St: standard, K: facteur de dilution

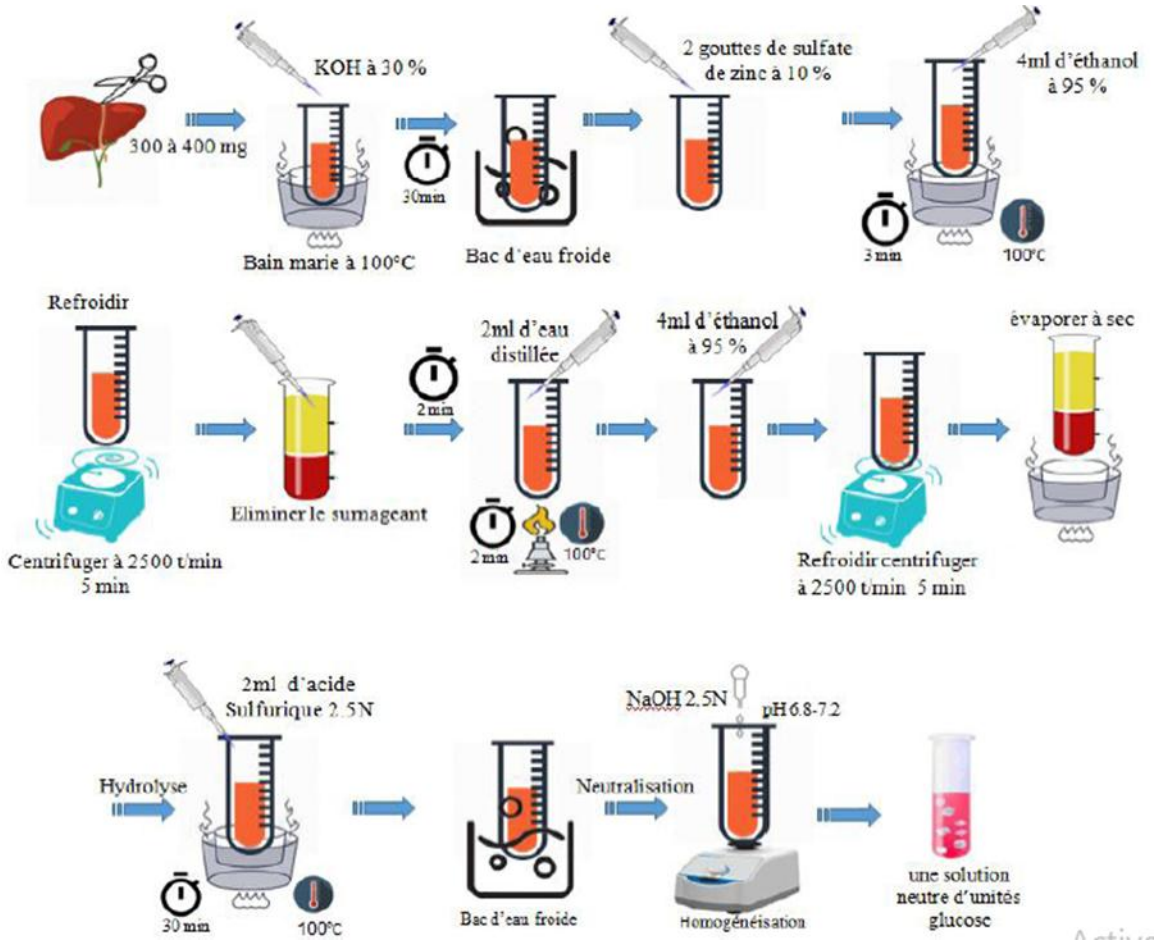



**Figure 20:** Schéma illustrant le procédé d'extraction du glycogène

# *Résultats*

# *Et*

# *Discussion*

# Résultats

## I.1 Etude topographique et histochimique du tissu hépatique

### I.1.1. Coloration topographique à l'Hémalun-Eosine

Le foie de *Gerbillus tarabuli* témoin, le foie montre la structure habituelle du parenchyme hépatique constitué d'unités fonctionnelles : les lobules de forme polygonale centrés par une veine centro-lobulaire et les sommets sont occupés par les espaces portes qui contiennent des canaux biliaires, les branches de l'artère hépatique et celle de la veine porte. Autour de la veine centro-lobulaire, les cellules hépatiques se disposent en rangées radiaires et anastomosées. Entre ces lames cellulaires, se situent de fins espaces vasculaires : les capillaires sinusoïdes (Figure 21A).

Chez les individus désynchronisés, la perturbation photique a conduit à une altération de l'architecture tissulaire par l'apparition de nombreux foyers inflammatoires (Figure 21D) et une dilatation des capillaires sinusoïdes (Figure 21E), cette dilatation induisant la disparition de la structure en travées des hépatocytes.

On note aussi que les hépatocytes des gerbilles contrôle présentent une forme polyédrique avec un noyau central arrondi (Figure 21C). Contrairement, chez le groupe déphasé, les hépatocytes apparaissent hypertrophiés avec des noyaux de taille hétérogène voire même hypertrophiés pour certains d'entre eux. En effet, nous avons noté une hausse très nette de cellules binucléées (Figure 21F).

### I.1.2. Coloration histochimique au APS (Acide Périodique de Schiff)

L'analyse histochimique par la coloration au PAS montre chez les gerbilles contrôles une architecture classique du parenchyme hépatique (Figure 22A). D'importantes inclusions cytoplasmiques granulaires colorées en rose violacé, correspondant aux dépôts glycogéniques y sont observées (Figure 22A et B). Ces granulations occupent parfois la totalité du cytoplasme hépatocytaire. Contrairement, chez les gerbilles désynchronisées, on note une déplétion glycogénique marquée au niveau des hépatocytes et seules quelques fines granulations cytoplasmiques y sont décelées (Figure 22C).

De plus, cette réaction à l'acide périodique de Schiff est intense au niveau des limites intercellulaires correspondant aux éléments de la matrice extracellulaires (fibres de collagène et les glycosaminoglycanes…) présents dans les espaces intercellulaires (Figure 22C et D).

### I.1.3 Coloration histochimique au Noir soudan B

L'analyse histochimique montre une réaction positive au noir Soudan aussi bien chez les gerbilles témoins soumises au cycle nycthéméral standard et celles soumises au cycle de 20L/4D. La réaction est plus intense chez les témoins avec des inclusions lipidiques volumineuses (Figure 23A) qui occupent parfois la totalité du cytoplasme hépatocytaire (Figure 23B), alors que chez les individus désynchronisés, cette positivité est marquée par de fines inclusions lipidiques dispersées dans le cytoplasme (Figure 23C et D).

**Gerbilles Contrôles** **Gerbilles désynchronisées**

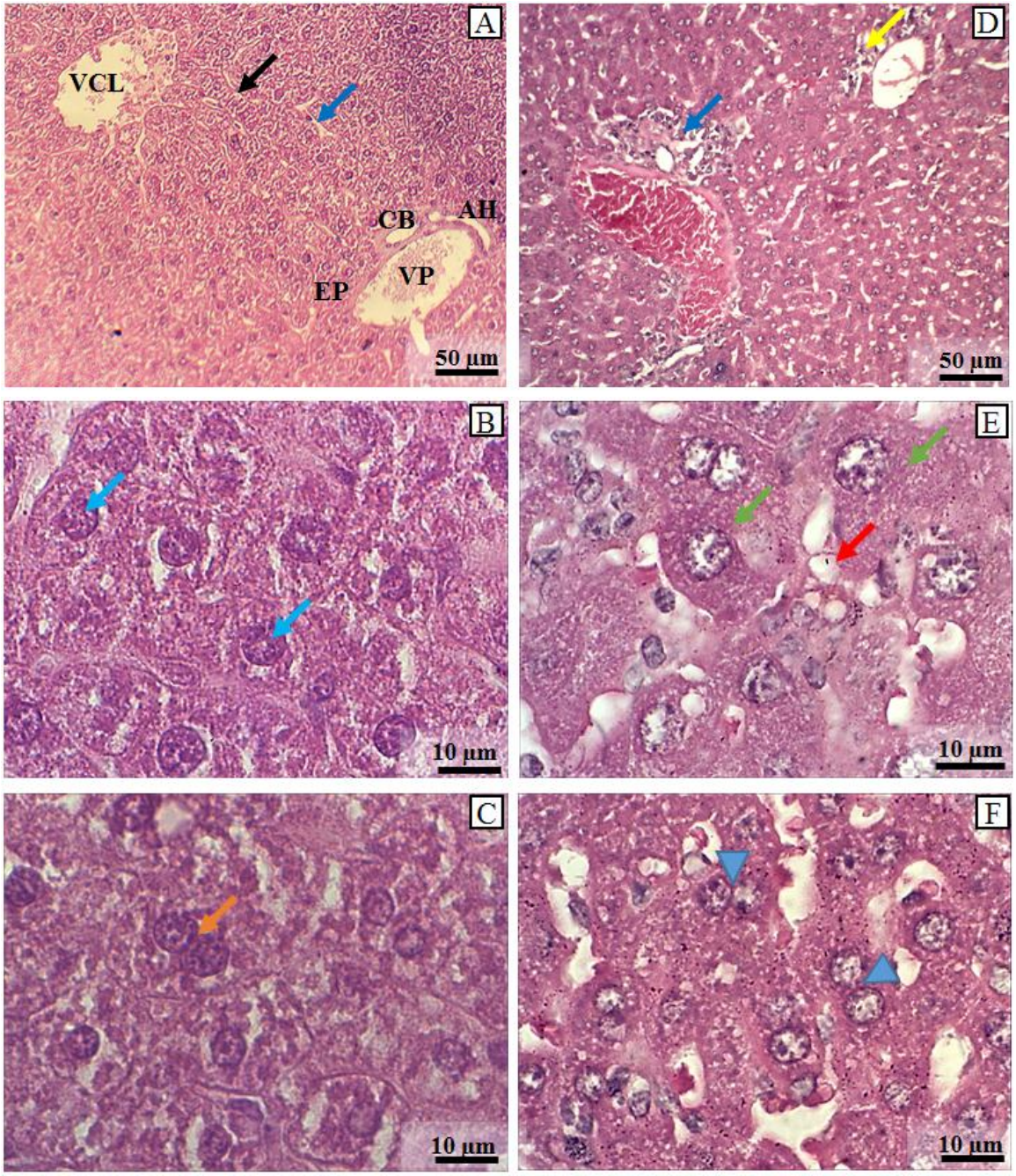



**Figure 21:** Micrographies montrant les différences structurales du parenchyme hépatique entre les gerbilles contrôles et les gerbilles désynchronisées.

La vue d'ensemble du tissu hépatique chez la gerbille contrôle **(A)** montre que le foie est organisé en lobules irréguliers centrés par une veine Centro-lobulaire **(VCL)** et entourée par des espaces portes **(EP).** A partir de la veine Centro-lobulaire **(VCL)** irradient les lames hépatocytaires **(flèche noire)** séparées par des capillaires sinusoïdes **(flèche bleue).** Au niveau de l'espace porte (A) se trouvent trois structures principales : la veine porte **(VP)**, l'artère hépatique **(AH)** et le canalicule biliaire **(CB)** formant la triade portale. L'artère hépatique se distingue du canal biliaire par sa taille (sa lumière est plus importante que le canalicule biliaire).

Dans la figure **(B)**, les hépatocytes apparaissent comme de grandes cellules polyédriques à noyau arrondi **(flèches bleus)** avec présence des hépatocytes binucléées **(flèche orange)** en **(C).**

Chez les gerbilles désynchronisées **(D)**, l'architecture tissulaire hépatique est fortement altérée par l'apparition de nombreux foyers inflammatoires **(flèche jaune)**, notons également au niveau des espaces portes, un contingent inflammatoire **(flèche bleue).**

Notons également chez ce groupe **(E)** une dilatation des capillaires sinusoïdes **(flèche rouge**) et l'abondance des hépatocytes hypertrophiés avec un noyau hypertrophié **(flèches vertes**) et plusieurs d'entre eux sont binucléés **(têtes de flèche)** en **(F)**.

**A, B, C, D, E et F** : Coloration H&E

**Gerbilles Contrôles** **Gerbilles désynchronisées**

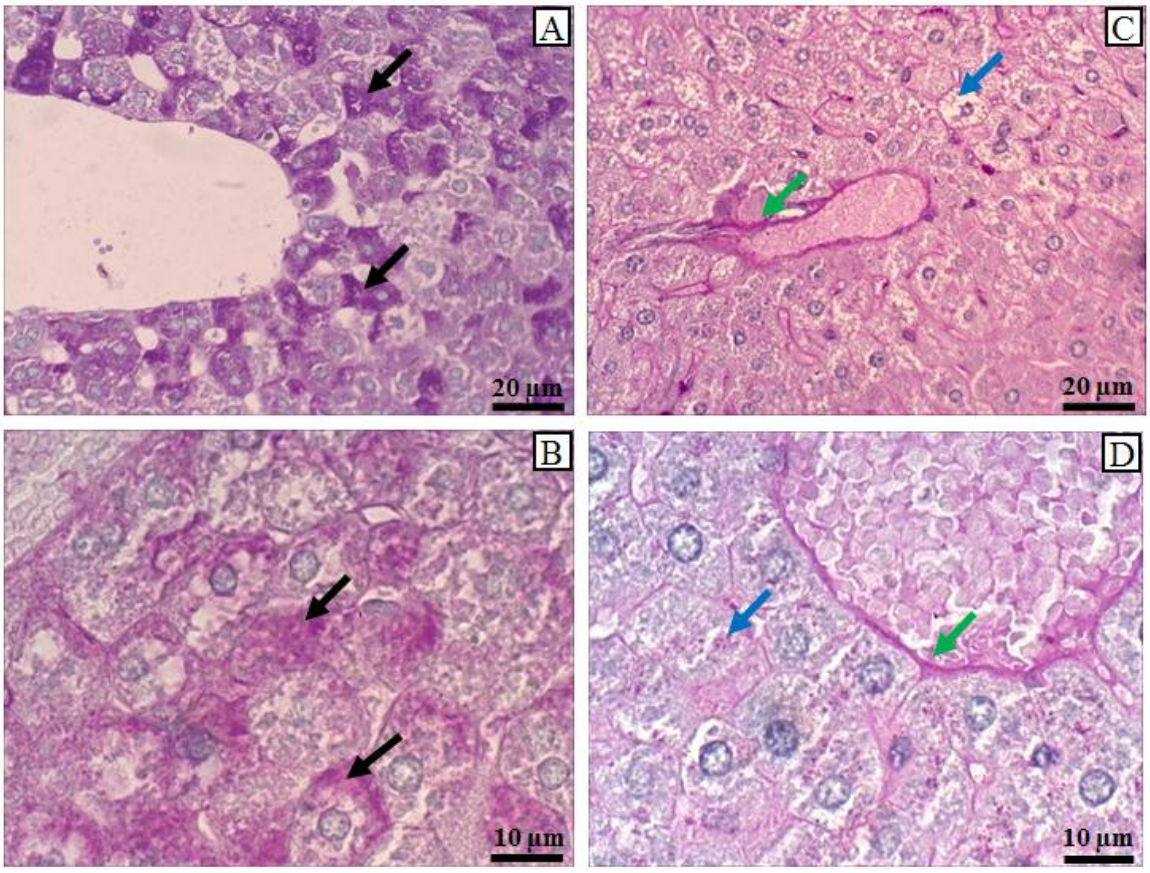



**Figure 22 :** Micrographies histochimiques du foie chez les gerbilles désynchronisées et leurs témoins.

La coloration à l'acide périodique de Schiff (APS), révèle chez les individus témoins **(A et B)**, la présence d'importants dépôts de glycogène, occupant parfois la totalité de l'hépatocyte **(flèches noires).** On note aussi que le dépôt de glycogène est plus important autour des veines Centro-lobulaire.

Par contre dans les photographies **(C et D)** montrent une déplétion en glycogène chez les individus désynchronisées caractérisé par des fines granulations au niveau des hépatocytes **(flèches bleues)** avec existence de cellules presque vidés de glycogène.

La positivité à l'APS est plus importante dans les espaces intercellulaires **(C)**, témoignant de l'abondance des éléments de la matrice extracellulaire **(flèches vertes)**.

**A, B, C et D** : Coloration au APS (Acide Périodique de Schiff).

**Gerbilles Contrôles** **Gerbilles désynchronisées**

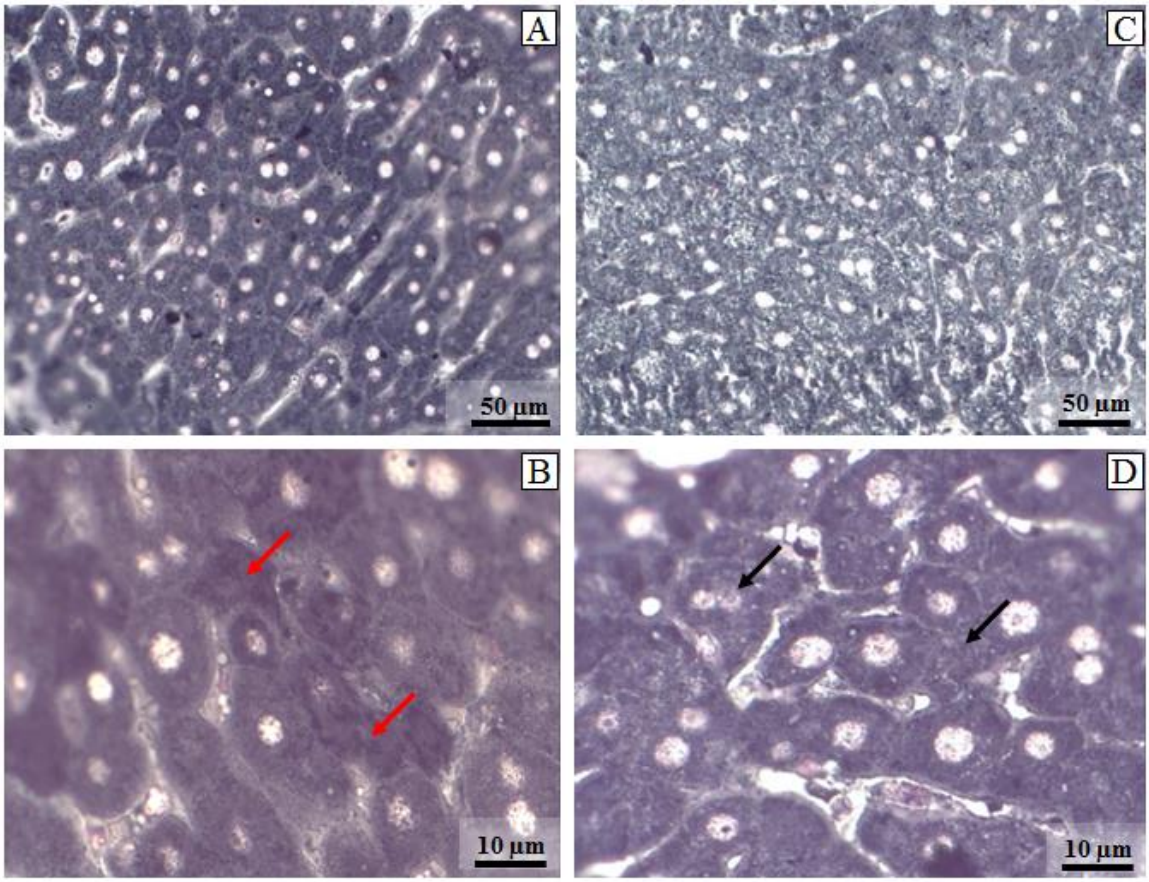



**Figure 23** : Photographies histochimiques montrant la réaction du tissu hépatique au Noir Soudan B chez les deux groupes de gerbilles.

La vue d'ensemble du tissu hépatique chez la gerbille contrôle **(A)** montre une forte soudanophilie, et au fort grossissement **(B),** l'abondance des inclusions lipidiques obscurcit totalement le cytoplasme **(flèches rouges).** Au contraire chez les gerbilles désynchronisées **(C et D)** la réaction du tissu hépatique au Noir Soudan B est faiblement positive montrant des fines inclusions dispersées **(flèches noires).**

**A, B, C et D** : Coloration au Noir soudan B

## I.2 Dosage des inclusions tissulaires (glycogène et lipides totaux hépatiques)

### I.2.1 Extraction du glycogène hépatique

Les poids relatifs absolus du foie de *Gerbillus tarabuli* soumises à une désynchronisation photique présentent peu de variation par rapport aux gerbilles témoins. La valeur moyenne relative du poids du foie est de 3,58±0,25% alors qu'elle est de 3,39±0,20% chez les gerbilles désynchronisées après les 12 semaines d'expérimentation. Le tableau II et **la figure 24** représentent le taux de glycogène hépatique des gerbilles témoins et désynchronisées **(Annexe 8).**

À travers ces résultats, nous enregistrons une faible teneur en glycogène chez les gerbilles désynchronisées qui présentent une valeur moyenne de 3,89±0,98 mg /100g de foie frais, représentant une diminution de 53,49 % qui réalise une différence hautement significative ($p<0,001$) par rapport aux gerbilles témoins qui présentent une valeur moyenne de 8,36±0,67 mg/ 100 g de foie frais.

**Tableau III:** Evaluation de la quantité de glycogène au sein de chaque lot de Gerbilles (contrôles et traitées) à la fin de l'expérimentation.

| | Gerbilles contrôles (n=4) | Gerbilles désynchronisées (n=4) |
|---|---|---|
| Quantité glycogène mg / 100g de foie | 8,3625±0,67 | 3,8898±0,98** |
| Quantité glycogène mg / g d'animal | 3,2049±0,71 | 1,6056±0,63 |

Qtté glycogène ± ESM ; n=effectif ; *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001

### I.2.2 Extraction des lipides totaux hépatiques.

Les résultats obtenus après le dosage des lipides totaux hépatiques chez les gerbilles des deux lots sont illustrés dans **le tableau III** et **la figure 24 (Annexe 7).**

Chez les gerbilles témoins le contenu hépatique, au terme des 12 semaines d'expérimentation, en lipides totaux est de 1,525 ± 0,13 mg/100g de foie frais tandis que chez les gerbilles désynchronisées il est de 1,265 ± 0,09 mg/100g de foie frais.

Après l'analyse de ces résultats, nous relevons que chez les gerbilles soumises à une perturbation photique le taux des lipides totaux hépatiques a diminué de 17,04%, bien que la différence avec les contrôles reste non significative (P > 0,05).

**Tableau IV:** Evaluation des taux de lipides totaux hépatiques au sein de chaque lot de Gerbilles (contrôles et traitées) au bout de la 12ème semaine.

| | Gerbilles contrôles (n=4) | Gerbilles désynchronisées (n=4) |
|---|---|---|
| Taux des lipides totaux mg / 100g de foie | 1,525 ± 0,13 | 1.265 ± 0.09 |
| Taux des lipides totaux mg / g d'animal | 0.574±0,07 | 0,4685±0,31 |

Quantité de lipides totaux ± ESM ; n=effectif ; *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001

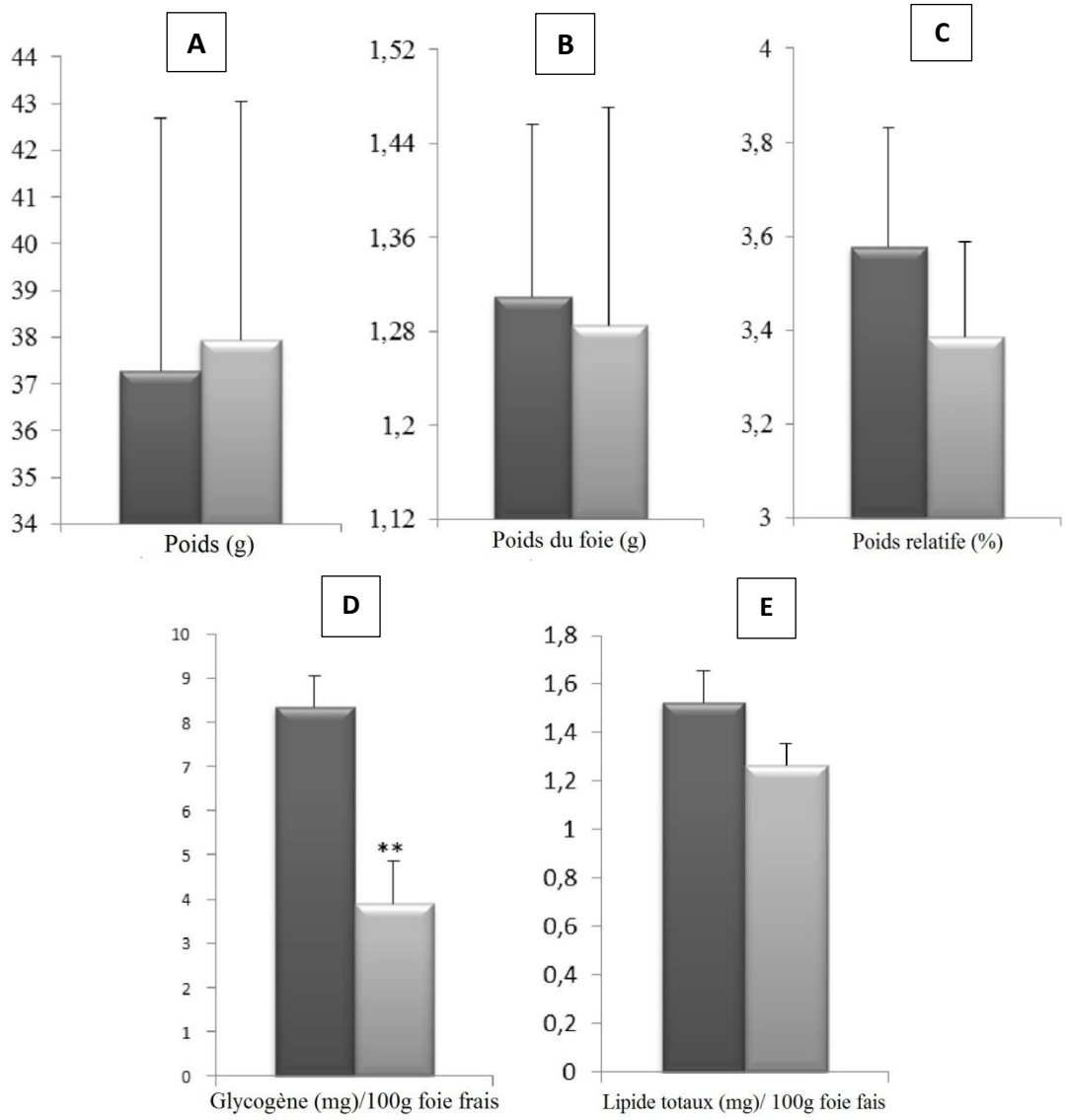



**Figure 24 :** Effet de 12 semaines de désynchronisation photique sur la teneur en glycogène et en lipides totaux hépatiques. A. Le poids corporel du groupe témoin (barres noires, n = 4) et du groupe décalé (barres grises, n = 4) était de 37,27 ± 5,39 et 37,95 ± 5,10 g (P > 0.05). B. Les poids absolus du foie de gerbille désynchronisée par rapport aux témoins étaient de 1,28 ± 0,18 et 1,31 ± 0,14 g (P > 0,05) montrant peu de variation. C. La valeur moyenne relative des poids du foie du groupe témoin et du group désynchronisé était de 3,58 ± 0,25% et 3,38 ± 0,20% (P > 0,05). D, E. Taux de glycogène et de lipides totaux hépatiques chez les gerbilles des deux lots (** P < 0,01). Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM, One-way ANOVA.

## Discussion

### Au niveau structurel

Au niveau structurel, par rapport au cycle standard 12L/12D, le cycle modifié a entraîné une perte de l'architecture du parenchyme hépatique caractérisé par l'apparition de plusieurs foyers lésionnels associant une dilatation des capillaires sinusoïdaux, une importante infiltration leucocytaire et une hypertrophie cellulaire et nucléaire.

La réponse inflammatoire induit la libération d'enzymes lysosomales ainsi que de cytokines, pour générer une réponse immunitaire spécifique **(Dufour et Clavien, 2009).**

Les cellules de Küpffer sont des macrophages résidents du foie, elles assurent la phagocytose, la présentation de l'antigène, et la production de cytokines pro-inflammatoires **(Ishibashi et al., 2009).** Lors de phénomènes inflammatoires, elles peuvent migrer dans l'espace de Disse et rentrer en contact avec les hépatocytes **(Losser and Payen, 1996)** ce qui expliquerait la dilatation des capillaires sinusoïdes observée.

Au cours de ce phénomène inflammatoire, elles peuvent migrer dans l'espace de Disse et entrer en contact avec les hépatocytes **(Losser et Payen, 1996)** ce qui expliquerait la dilatation des capillaires sinusoïdaux observée.

En effet, la réponse inflammatoire se caractérise par une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires circulantes, ainsi que par l'infiltration du tissu par des cellules immunitaires telles que les macrophages, les neutrophiles et les éosinophiles **(Weisberg et al., 2003).** Les neutrophiles sont des éléments clés de la réponse inflammatoire, ils sont attirés précocement par des facteurs chimiotactiques et atteignent les sites tissulaires par diapédèse à travers les capillaires dont la perméabilité augmente **(Babior, 1999, 2000).**

Il est rapporté que l'horloge circadienne agit sur le système inflammatoire et les gènes de l'horloge régulent l'inflammation. Il en résulte des modifications des rythmes circadiens étroitement associées à l'état inflammatoire **(Muscogiuri et *al.*, 2022).**

D'autres auteurs indiquent que la fibrose est également une conséquence de l'activation inflammatoire et participe à la chimiotactique polynucléaire et à la libération de cytokines pro-inflammatoires **(Tilg and Diehl, 2000).** Ces données corroborent la présence de foyers inflammatoires observés dans le parenchyme hépatique des gerbilles désynchronisés.

L'altération des hépatocytes, entraînant le recrutement de cellules inflammatoires et de plaquettes, et l'activation des cellules de Kupffer, avec libération ultérieure de cytokines et de facteurs de croissance **(Neubauer et *al.*, 2001)**

Chez les gerbilles désynchronisées nous notons une hypertrophie cellulaire et nucléaire ce qui liée peut être au renouvellement hépatocytaire, des compartiments hépatocytaires seraient à l'origine de ce renouvellement du lobule hépatique, essentiellement sous le contrôle du statut métabolique de l'organisme. Les mécanismes de cette croissance compensatrice impliquent une hypertrophie hépatocytaire, associées à la prolifération plus tardive des autres types cellulaires du foie et une réponse de phase aiguë inflammatoire dans le foie avec la sécrétion de cytokines, de facteurs de croissance et d'autres signaux molécules. Ceux-ci induisent la mitose dans le reste hépatocytes sains. **(Tordjmann, 2017 ; Viebahn et Yeoh, 2008).**

La réponse hépatique après une lésion peut être décrite en phases consécutives, en commençant par l'état homéostatique, suivi de l'inflammation, qui pourrait entraîner une régénération ou une fibrose. Différents types cellulaires sont recrutés au cours de ces phases, avec une forte prévalence de cellules immunitaires. La régénération du foie est activée lorsque des dommages sont détectés. L'un des premiers processus à être activé est l'inflammation **(Di-lacovo et *al.*, 2023).** En effet, les hépatocytes lésés sont reconnus par les leucocytes, qui contribuent à accentuer l'état inflammatoire. Les cellules de Kupffer jouent un rôle primordial dans l'activation de l'inflammation par l'intermédiaire de l'IL-6 et du TNF-α **(Tang et *al.*, 2022)**.

En effet, Les hépatocytes interagissant avec les cellules de Kupffer deviennent sensibles aux stimuli prolifératifs et contribuent à la progression du processus de régénération **(Zimmers et *al.*, 2003).** D'autre part, la réparation tissulaire s'effectue par le biais du dépôt de la matrice extracellulaire (MEC). Les cellules responsables de la production de la MEC dans le foie sont les cellules stellaires (CSH). Les CSH, activées par les macrophages sécrétant du TGF-β et du TNF-α, sont des cellules ayant une grande capacité de réplication et exprimant des niveaux élevés de collagène et d'inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) **(Yavuz, et *al.*, 2020).** Suite à la réponse inflammatoire, les monocytes recrutés peuvent également se différencier en myofibrocytes et contribuer à la régénération **(Brenner et *al.*, 2012).**

Il semblerait que la réponse inflammatoire a induit chez nos gerbilles, l'activation d'un processus réparateur engageant une croissance et une hyperplasie des hépatocytes en mesure de corriger l'hypofonctionnement hépatique généré par le désalignement circadien.

**Au niveau métabolique**

Au regard de nos résultats, l'analyse histochimique au APS révèle une déplétion hépatocytaire en glycogène. Ce résultat est confirmé par le dosage tissulaire qui y révèle une réduction de plus de 53% de cette teneur. Ces résultats indiquent une orientation du métabolisme hépatocytaire vers la voie d'utilisation du glycogène par glycogénolyse.

Cette voie est sous le contrôle des hormones pancréatiques, insuline (cellule β) et glucagon (cellule α) dont la synthèse et libération obéissent aussi à un rythme circadien en phase avec le métabolisme hépatique **(Rudic et *al.*, 2004).**

D'après notre résultat, la déplétion en glycogène pourrait traduire soit une activation de la voie de la glycogénolyse ou au contraire une inhibition de la voie de la glycogénogenèse.

Les travaux de Koronowski et ses collaborateurs rapportent que l'horloge circadienne dans le foie est suffisante pour stimuler et contrôler la synthèse circadienne du glycogène dans des conditions physiologiques du cycle lumière-obscurité **(Koronowski et *al.*, 2019).**

En 2010, Doi et ses 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 synthase 2 (Gys2) l'enzyme limitant la vitesse de la glycogénogénèse **(Doi et *al.*, 2010).** De plus, une modification de la synthèse et du stockage du glycogène dans le foie altère la néoglucogenèse **(Zani et *al.*, 2013).**

L'action du glucagon qui augmente la concentration de glucose en stimulant la glycogénolyse dans le foie. Cette hypothèse est appuyée par les travaux de **(Voet *et al.*, 2008).** L'action du glucagon sur le foie s'observe dans les conditions de besoins énergétiques **(Pearson et *al.*, 2016).** Dans notre cas, nous pensons que le temps d'alimentation étant écourté (4 heures d'obscurité), les gerbilles désynchronisées ne peuvent pas à synthétiser suffisamment de glycogène et la déplétion en glycogène

pourrait être due à des quantités insuffisantes en glucose ingéré et non à une glycogénolyse.

On peut alors penser que la courte durée de la phase obscure dont dispose la gerbille pour réaliser son anabolisme, n'est pas suffisante pour l'activation des enzymes de la glycogénogenèse. Il est en effet rapporté que plusieurs gènes codant pour les enzymes clés du métabolisme glucidique présentent des variations circadiennes dans le foie **(Lamia et *al.*, 2008).**

Il est rapporté que les fonctions hépatiques sont régies par l'horloge circadienne comme le métabolisme des glucides et des lipides. De plus, la perturbation du SCN entraine une diminution de l'expression des transporteurs du glucose Glut2 dans les hépatocytes, ce qui fait une diminution de l'absorption de glucose dans le foie. Il semblerait donc que l'expression du Glut2 soit contrôlée par l'horloge moléculaire **(Mukherji et *al.*, 2019; Rumanova et *al.*, 2022**).

L'étude de Zani et ses collaborateurs, 2013 rapporte que le gène Per2 favorise un stockage efficace du glycogène pendant l'alimentation en maintenant l'expression du gène glycogène synthase 2 (Gys-2). Cette étude montre que les souris dépourvues d'une protéine Per2 fonctionnelle affichent des rythmes altérés d'accumulation de glycogène hépatique et leurs foies présentent des niveaux réduits de la protéine glycogène synthase pendant la réalimentation et une activité accrue du glycogène phosphorylase pendant le jeûne **(Zani et *al.*, 2013).**

D'autre étude montre chez les rats Wistar exposés à dLAN (~2 lx) pendant 2 et 5 semaines que les niveaux de glucose plasmatique avaient tendance à être plus élevé par rapport aux rats contrôles. Ces rats présentaient des taux d'ARNm hépatiques plus élevés du transporteur de glucose (Glut2) indépendant de l'insuline par apport aux rats contrôles indiquant une absorption élevée de glucose dans le foie **(Okuliarova et *al.*, 2020).**

De plus, des chercheures confirment que la lumière joue sans aucun doute un rôle crucial. Même avec une faible luminosité (par exemple 5 lux) la nuit s'est avérée capable de supprimer l'expression des gènes Per1 et Per2 à la fois dans le SCN des souris. Cela était associé à des altérations de comportement alimentaire, une perturbation des fonctions métaboliques et une prise de poids accrue **(Touitou et *al.*, 2017).**

D'autre étude montre que chez rats Wistar mâles exposés quotidiennement à une LAN (light at night) verte ou blanche pendant 2 h au début de la phase obscure (19 h à 21 h) pendant 14 jours augmente la glycogénolyse hépatique et les activités gluconéogénétiques entraînant une augmentation de la glycémie. Aussi, Chez les rats mâles Wistar, l'exposition au LAN verte (mais pas LAN blanche) pourrait les prédisposer à la résistance à l'insuline **(Ige et *al.*, 2021).**

Le foie est également impliqué dans le métabolisme des lipides. Chez les gerbilles soumises au déphasage (12:12/20:4 : LD), nos résultats révèlent, comparativement aux gerbilles témoins, une déplétion en lipides hépatocytaires révélée par la coloration au Noir Soudan B et confirmée par le dosage tissulaire comparée aux gerbilles témoins.

Dans le foie, le glycogène n'est pas la seule source énergétique. Aussi pour palier à la défaillance de la voie de la glycogénogenèse, les gerbilles désynchronisées semblent orienter leur métabolisme vers la voie de la lipolyse, pour générer l'énergie nécessaire. La lipolyse est contrôlée par diverses hormones, ainsi le glucagon et l'adrénaline l'active, alors que l'insuline l'inhibe **(Schlienger et Borg, 1999).** D'après notre première hypothèse, la désynchronisation a induit une diminution de la sécrétion d'insuline ce qui suppose une activation de la voie de la lipolyse.

Le foie est un site important du métabolisme des graisses puisqu'il est capable de synthétiser les acides gras et les triglycérides et de contribuer aux mécanismes énergétiques de suppléance **(Schlienger et Borg, 1999).** Vu la déplétion hépatique en lipides mise en évidence par le noir soudan, il semblerait que c'est la voie de la β oxydation qui soit mise en jeu. En effet, l'oxydation hépatique des acides gras diminue l'accumulation des lipides dans le foie **(Zhang et *al.*, 2007).**

Il est rapporté que l'exposition à la lumière constante induit la suppression de l'expression rythmique de presque tous les gènes dans les tissus. En effet, l'exposition à la lumière constante a nettement diminué l'expression moyenne des gènes horloge Cry et Per1 ainsi que la plupart des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides dans le foie **(Yamamuro et *al.*, 2020).**

De plus, il a été démontré que la lumière peut augmenter de manière aiguë les triglycérides plasmatiques chez les hommes en bonne santé et le glucose et les triglycérides plasmatiques chez les hommes obèses atteints de diabète de type 2, ce qui

suggère que l'exposition à la lumière artificielle peut également altérer le métabolisme des lipides **(Masís et *al.*, 2020).**

## Conclusion et perspectives

Au terme de ce travail, nos résultats mettent en lumière, l'effet de la perturbation du cycle nycthéméral par l'alternance d'un cycle à phase lumineuse rallongée (20L/4D) et d'un cycle standard (12L/12D) sur les aspects biochimiques et morphologiques de l'activité hépatique chez la gerbille saharienne (*Gerbillus tarabuli*), une espèce déserticole de mœurs nocturnes.

Au niveau microscopique, nos résultats révèlent une altération de l'architecture tissulaire sous cycle modifié. Ces altérations se manifestent par une dilatation des capillaires sinusoïdes, une importante infiltration leucocytaire. Simultanément, nous avons noté une hypertrophie cellulaire et nucléaire qui évoque une croissance hépatocytaire à visée régénératrice compensatoire.

Dans leur ensemble, nos résultats témoignent d'un dysfonctionnement hépatocellulaire et mettent en exergue, le rôle du signal photique dans l'organisation temporelle des processus métaboliques dans le tissu hépatique de l'espèce.

A la lumière de ces résultats, de nombreuses voies d'investigations se dessinent. Ainsi :

- ✓ Nous nous proposons aussi d'examiner au niveau hépatique, les rythmes d'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique et dans la synthèse et la dégradation du glycogène ainsi que les profils d'expression des gènes codants pour les transporteurs du glucose (Glut2) qui semblent être contrôlés par les gènes de l'horloge hépatique.
- ✓ Pour mieux cerner les interactions entre les facteurs photiques et l'installation des lésions inflammatoire, il conviendra d'analyser en microscopie électronique les différentes altérations morphologiques survenues sous cette perturbation pour vérifier l'état fonctionnel des cellules hépatiques.

**Références bibliographiques :**

**(A)**

- Amdaoud, M. (2007).Stabilité du rythme circadien des cyanobactéries: Investigation d'un couplage entre oscillateurs (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- Arjun Kalra, Ekrem Yetiskul, Chase J. Wehrle, Faiz Tuma. Physiology, Mis à jour 8 mai 2022. Liver.
- Aschoff, J. (1981). A survey on biological rhythms. In Biological rhythms (pp. 3-10). Springer, Boston, MA.

**(B)**

- Black J. (2012). Microbiology: Principles and exploration. p. 68.
- Bouaouda, H. (2015). Rôle des synchronisateurs externes (photopériode et température ambiante) dans l'adaptation aux conditions extrêmes de l'environnement chez deux espèces saisonnières: le dromadaire (Camelus dromaderius) adapté à la chaleur et le hamster d'Europe (Cricetus cricetus) adapté au froid (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg; Institut agronomique et vétérinaire Hassan II (Maroc)).
- Bouchet A, Cuilleret J. (1983). Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. Lyon: SIMEP.
- Boujard T, Leatherland, JF. (1992). Circadian rhythms and feeding time in fishes. Environmental Biology of Fishes, 35(2), 109-131.
- Brenner, D.A.; Kisseleva, T.; Scholten, D.; Paik, Y.H.; Iwaisako, K.; Inokuchi, S.; Schnabl, B.; Seki, E.; De Minicis, S.; Oesterreicher, C.; et al. Origin of Myofibroblasts in Liver Fibrosis. *Fibrogenes. Tissue Repair* **2012**, *5* (Suppl. 1), S17.

**(C)**

- Caetano, G. M. (2018). L'horloge biologique et les rythmes circadiens impliqués dans le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit.
- Castaing, D; Veilhan, L.A.2006.Anatomie du foie et des voies biliaires. (E. SAS, Éd.) Paris.
- Challet, E. (2009). Horloges circadiennes, troubles métaboliques et chronobésité. Obésité, 4(1), 73-85.

- Claire Mony, Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée, mise à jour le 06 octobre 2014. Les Fonctions du Foie, Centre Hépato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse - 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier - F-94800 Villejuif –France.
- Court FG; Wemyss-Holden SA; Demmision A; et al. (2002). The mystery of liver regeneration, Surg: 09. 1089-1057-1095.

**(D)**

- Danielle T ,2023. Évaluation du patient présentant un trouble hépatique .MD, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University Examen médical janv.
- Di-Iacovo, N., Pieroni, S., Piobbico, D., Castelli, M., Scopetti, D., Ferracchiato, S., & Servillo, G. (2023). Liver Regeneration and Immunity: A Tale to Tell. International Journal of Molecular Sciences, 24(2), 1176.
- Doi, R., Oishi, K. & Ishida, N. (2010). CLOCK Regulates Circadian Rhythms of Hepatic Glycogen Synthesis through Transcriptional Activation of Gys2. *J. Biol. Chem.*, 285(29), 22114–22121. http://doi:10.1074/jbc.m110.110361.
- Dominique. (02 janvier 2020). Foie Foie gras Stéatose.
- Dr Didier Mennecier. (21 avril 2022).Localisation anatomique du foie dans l'organisme.
- Dr Oriana Ciacio,Pr. Denis Castaing, mise à jour le 24 mars 2015. Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie.
- Dr. Oriana Ciacio, Pr. Denis Castaing. (Mise à jour le 08/12/2016). Foie.
- Dubois, G., & Bureau, L. (2020). Rythmes et horloges biologiques de l'organisme. Actualités Pharmaceutiques, 59(597), 8-11.
- Dufour, J.-F. & Clavien, P.-A. (2009). Signaling Pathways in Liver Diseases.Springer Science & Business Media.

**(F)**

- Fausto, N. & Campbell, J. S. (2003). The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. Mechanisms of Development, 117–130. http://doi:10.1016/s0925-4773(02)00338-6.
- Folch, J., Lees, M. & Stanley, S. G. H. (1957). A simple method for the isolation on purification of total lipids from animal tissues. J Biol Chem, 226(1), 497–235. http://doi:10.0000/www.jbc.org/226/1/497.

- Fonken LK, Nelson RJ. (2014). the effects of light at night on circadian clocks and metabolism. Endocrine reviews, 35(4), 648-670.
- Fontugne.J et al, WENDUM.D, (2013). Histologie du foie, In : Hépatites virales, France.
- Fritsch H,Kuhnel W.(2007). Atlas de poche d'Anatomie 2. Paris : Flammarion MédecineSciences, 449 p.

**(G)**

- Genhard M, William H.Simmons. (janvier 2012).Carbohydrate Metabolism. Doi : 10.1016/B978-0-323-07155-0.00022-8.
- Goldbeter, A., Gérard, C., & Leloup, J. C. (2010). Biologie des systèmes et rythmes cellulaires. médecine/sciences, 26(1), 49-56.
- Gosling JA, Harris PF, Whitmore I, William PLT. Anatomie humaine : atlas en couleurs. 2ème édition Française. Bruxelles : De Boeck, 2003, 377 p.
- Granjon L.Bonnet A. Hamdine W. and Volobouev V., 1999. Reevaluation of the taxonomic status of North African gerbils usually referred to as Gerbilluspyramidum (Gerbillinae, Rodentia): Chromosomal and biometrical data. Z. Saugetierkunde, 64: 298 - 307.
- Gronfier, C. (2014). Horloge circadienne et fonctions non visuelles: rôle de la lumiere chez l'Homme. Biologie Aujourd'hui, 208(4), 261-267.
- Guan, Q., Wang, Z., Cao, J., Dong, Y., & Chen, Y. (2022). The role of light pollution in mammalian metabolic homeostasis and its potential interventions: A critical review. Environmental Pollution, 312, 120045.
- Guilland, J.-C. (2009). Vitamines liposolubles (A, D, E et K). EMC - Endocrinologie - Nutrition, 6(4), 1–21. doi:10.1016/s1155-1941(09)49502-7

**(H)**

- Hammadi S, Chan O, Abdellali M, Medjerab M, Agoun H, Bellahreche Z, Khalkhal A, Dahmani Y. Hyperactivation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in streptozotocin-diabetic gerbils (Gerbillus gerbillus). Int J Exp Pathol. 2018 Aug; 99(4):172-179. doi: 10.1111/iep.12284. PMID: 30256482; PMCID: PMC6157299.

- Hamidatou K, W., Souilem, O., Al Mutery, A. F., Derbouz Rouibate, A., Benhafri, N., & Issad, S. M. (2022). Advances in research on the biology of the desert rodent Gerbillus tarabuli: a review. Laboratory Animals, 56(4), 319-330.
- Handel, E. V. (1965, may). Analytical biochemistry. Estimation of glycogen in small amounts of tissue, 11, pp. 256-265. https://doi.org/10.1016/0003-2697(65)90013-8

**(I)**

- Ige AO, Adekanye OS, Adewoye EO. Intermittent exposure to green and white light-at-night activates hepatic glycogenolytic and gluconeogenetic activities in male Wistar rats. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2021 Jun 21. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0251. Epub ahead of print. PMID: 34147042.
- Ince LM.(2022). Introduction to biological rhythms: A brief history of chronobiology and its relevance to parasite immunology. Parasite Immunol;44(3):e12905. doi: 10.1111/pim.12905. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35075647.
- Ishibashi, H., Nakamura, M., Komori, A., Migita, K. & Shimoda, S. (2009). Liver architecture, cell function, and disease. Seminars in Immunopathology, 399–409. http://doi:10.1007/s00281-009-0155-6.

**(J)**

- Jean R, Philippe M, Daniel D .1991. Interactions cellulaires dans le foie.p 110-111.

**(K)**

- Kazuki N, Kenji K, Shuichi S, Yuji N.2004. Pit cells as liver-associated natural killer cells: morphology and function.Doi: 10.1007/s00795-003-0229-9.
- Khalid EL ALLALI.2009. Mélatonine, Rythme de la Température Corporelle et Organisation de l'Hypothalamus et des Noyaux Suprachiasmatiques chez le Dromadaire (Camelus dromedarius) : Démonstration de l'Entraînement de l'Horloge Circadienne par la Photopériode et par la Température Ambiante. Théde doctora, Université Abdelmalek Essaâdi, Tétouan-Maroc.
- Kheddache A., 2018. Variations morphophysiologiques saisonnières des glandes annexes (prostate et vésicules séminales) chez un rongeur saharien, Gerbillus tarabuli. Thèse Doctorat d'Etat, FSB, USTHB, Alger, 128p.

- Kida, K., Nishio, T., Yokozawa, T., Nagai, K., Matsuda, H. & Nakagawa, H. (1980). The Circadian Change of Gluconeogenesis in the Liver. The Journal of Biochemistry, 1009–1013. http://doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a133051.
- Koolman J. et Röhm K H. (1994). Atlas de Poche de Biochimie. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 426 p.
- Koronowski, K. B., Kinouchi, K., Welz, P.-S., Smith, J. G., Zinna, V. M., Shi, J., Samad, M., Chen, S., Magnan, C. N., Kinchen, J. M., Li, W., Baldi, P., Benitah, S. A. & Sassone-Corsi, P. (2019). Defining the Independence of the Liver Circadian Clock. *Cell*, 177(6), 1448--1462.e14. http://doi:10.1016/j.cell.2019.04.025.


**(L)**


- Ladouari, A., & Harkouk, Y. (2012). Effet du décocté de Zygophyllum album Coss sur le diabète et le stress oxydant associé. Alger, Université d'Alger.
- Lamia, K. A., -F. Storch, K. & Weitz, C. J. (2008). Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(39), 15172–15177. http://doi:10.1073/pnas.0806717105.
- Larry E. Johnson, MD, PhD. 2022. Présentation des vitamins. University of Arkansas for Medical Sciences.
- Lecluyse EL, Witek RP, Andersen ME, Powers MJ. (2012). Organotypic liver culture models: meeting current challenges in toxicity testing. Critical reviews in toxicology, 42(6), 501-548.
- Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. J Biol Rhythms. 2021 Dec;36(6):503-531. doi: 10.1177/07487304211044301. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34547953; PMCID: PMC9197224.
- Leibetseder V, Humpeler S, Svoboda M, et al.(2009). Clock genes display rhythmic expressionin human hearts. Chronobiol Int;26(4):621-36.
- LES ÉLÉMENTS, D. L. S. (2006). Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique. L'Encéphale, 32, 834-9.
- Li, S., Gu, S., Liu, W., Han, H., & Zhang, Q. (2008). Water quality in relation to land use and land cover in the upper Han River Basin, China. Catena, 75(2), 216-222.
- Losser, M. R. et Payen, D . (1996). Mechanisms of liver damage. Semin. Liver Dis., 16(4), 357-367. http://doi:10.1055/s-2007-1007249.

**(M)**

- Marieb, Elaine.N, 2008, Biologie humaine. Principes d'anatomie et de physiologie. 8 éme éd , Canada : Pearson Education , (631) p.
- Martoja R. et Martoja-Pierson M. (1967). Initiation aux techniques de l'histologie animale. Paris, Masson. 345 p.
- Masís-Vargas, A., Ritsema, W. I., Mendoza, J., & Kalsbeek, A. (2020). Metabolic effects of light at night are time-and wavelength-dependent in rats. Obesity, 28, S114-S125.
- Moore, R.Y. (1995) Organization of the mammalian circadian system. Ciba Found Symp, 183, 88-99; discussion 100-106.
- Morin, L.P. (1994) The circadian visual system. Brain Res Brain Res Rev, 19, 102-127.
- Morris , S. (2013). Les maladies du foie au Canada. 7.
- Mukherji, A., Bailey, S. M., Staels, B., & Baumert, T. F. (2019). The circadian clock and liver function in health and disease. Journal of hepatology, 71(1), 200-211.
- Mulaikal, T. A., & Emond, J. C. (2012). Physiology and Anatomy of the Liver. Liver anesthesiology and critical care medicine, 3-20.

**(N)**

- Nelson F, Jean S. Campbell, Kimberly J. Riehle.( 30 January 2006 ). Liver regeneration.; 32: 19–31.

**(O)**

- Okuliarova, M., Rumanova, V. S., Stebelova, K., & Zeman, M. (2020). Dim light at night disturbs molecular pathways of lipid metabolism. International journal of molecular sciences, 21(18), 6919.
- Osé Ignacio Fortea, Javier Crespo.2022. Ángela Puente.Journal of Clinical Medicine 11 (21), 6512.

**(P)**

- Pearson, M. J., Unger, R. H. & Holland, W. L. (2016). Clinical Trials, Triumphs, and Tribulations of Glucagon Receptor Antagonists. *Diabetes Care*, 39(7), 1075–1077. http://doi:10.2337/dci15-0033.

- Perla METLEJ, (2019).Identification de peptides ciblant les cholangiocytes et cellules souches cancéreuses humaines issus de la lignée d'hépatome HepaRG par la technique de phage display.
- Petter F. Répartition géographique et écologique des Rongeurs désertiques (du Sahara occidental à l'Iran oriental). Mammalia 1961; 25:1–222.
- Pévet, P. (2005). La mélatonine, une neurohormone au cœur des rythmes biologiques. La lettre du pharmacologue, 19(4), 145-50.
- Poulet, S. 2004. LES GERBILLES: nouveaux rongeurs de compagnie. Thèse de Doctorat. Université Paul-Sebastier, Toulouse. Partie 2: 150.

**(R)**

- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M., & Merrow, M. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. Sleep medicine reviews, 11(6), 429-438.
- Roesler, W., Helgason, C., Gulka, M. & Khandelwal, R. (1985). Aberrations in the Diurnal Rhythms of Plasma Glucose, Plasma Insulin, Liver Glycogen, and Hepatic Glycogen Synthase and Phosphorylase Activities in Genetically Diabetic (db/db) Mice. Hormone and Metabolic Research, 572–575. http://doi:10.1055/s-2007-1013609.
- Rudic, R. D., McNamara, P., Curtis, A.-M., Boston, R. C., Panda, S., Hogenesch, J. B. & Fitzgerald, G. A. (2004). BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol.*, 2(11), e377. http://doi:10.1371/journal.pbio.0020377.
- Rumanova, V. S., Okuliarova, M., Foppen, E., Kalsbeek, A., & Zeman, M. (2022). Exposure to dim light at night alters daily rhythms of glucose and lipid metabolism in rats. Frontiers in Physiology, 1686.

**(S)**

- Sagar A. (10 septembre 2022). Lipids- Definition, Properties, Structure, Types, Examples, Functions.
- Salah A.Daghlas,Shamim S.mohiuddin. Mise à jour 8mai 2022. Biochemistry, Glycogen.
- Schibler U, Ripperger J, Brown SA. (2003). Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. Journal of biological rhythms, 18(3), 250-260.

- Schlienger J L. et Borg J. 1999. Métabolismes hépatiques . *Encyclopédie Medico-chérugicale*,7-005-B-10.
- Schmutz I., Albrecht U. et Ripperger J.A. 2012. The role of clock genes and rhythmicity in the liver. Molecular and Cellular Endocrinology, 349: 38–44.
- Schmutz I., Ripperger J., Baeriswyl S. et Albrecht U. 2010. The mammalian clock component period2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. Genes Dev, 24, 345–357.
- Shreya S. mise à jour 25 janvier 2023. Lipids: Definition, Properties, Structure, Classification and Examples.
- Sinturel, F., Spaleniak, W., & Dibner, C. (2022). Circadian rhythm of lipid metabolism. Biochemical Society Transactions, 50(3), 1191-1204.

**(T)**

- Tahara, Y., & Shibata, S. (2016). Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 13(4), 217-226.
- Tang, C., Chen, H., Jiang, L., & Liu, L. (2022). Liver regeneration: changes in oxidative stress, immune system, cytokines, and epigenetic modifications associated with aging. Oxidative Medicine and Cellular Longevity.
- Tilg, H., & Diehl, A. M. (2000). Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. N. Engl. J. Med., 343(20), 1467–1476. https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432007
- Teboul, M., Rayet, B., & Delaunay, F. (2004). Du rythme dans le foie en régénération.
- Thomas. 1902. Proc.Zool.Soc. London: 5. In Bérengère B., 2003- Taxonomie et Identification des Gerbillus (Rodentia, Mammalia) D'Afrique de l'ouest. Maîtrise de Biologie des Populations et des Ecosystèmes, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI:34p
- Tordjmann, T (2017). Régénération hépatique. [7-005-A-28] Inserm U1174, Université Paris-Sud, bâtiment 443, 91405 Orsay, France.

- Touitou, Y., Reinberg, A., & Touitou, D. (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. Life sciences, 173, 94-106.
- Touitou, Y. (2011). Désynchronisation de l'horloge interne, lumière et mélatonine. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 195(7), 1527-1549.

**(V)**

- Viebahn, C. S., & Yeoh, G. C. (2008). What fires Prometheus?: The link between inflammation and regeneration following chronic liver injury. The international journal of biochemistry & cell biology, 40(5), 855-873.
- Voet, D., Voet, J. G. & Pratt, C. W. (2008). Principles of Biochemistry.John Wiley & Sons.

**(W)**

- Walker, W. H., Bumgarner, J. R., Becker-Krail, D. D., May, L. E., Liu, J. A., & Nelson, R. J. (2022, March). Light at night disrupts biological clocks, calendars, and immune function. In Seminars in immunopathology (pp. 1-9). Springer Berlin Heidelberg.
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. The Journal of clinical investigation, *112*(12), 1796-1808.

**(Y)**

- Yamamuro, D., Takahashi, M., Nagashima, S., Wakabayashi, T., Yamazaki, H., Takei, A., & Ishibashi, S. (2020). Peripheral circadian rhythms in the liver and white adipose tissue of mice are attenuated by constant light and restored by time-restricted feeding. PLoS One, 15(6), e0234439.
- Yavuz, B.G.; Pestana, R.C.; Abugabal, Y.I.; Krishnan, S.; Chen, J.; Hassan, M.M.; Wolff, R.A.; Rashid, A.; Amin, H.M.; Kaseb, A.O. Origin and Role of Hepatic Myofibroblasts in Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget* **2020**, *11*, 1186–1201.

**(Z)**

- 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.

- Zhang X., Moor A N., Merkler K A., Liu Q. et McLean M P. 2007. Regulation of alternative splicing of liver scavenger receptor class B gene by estrogen and the involved regulatory splicing factors. *Endocrinology*, 148: 5295-5304.
- Zimmers, T.A.; McKillop, I.H.; Pierce, R.H.; Yoo, J.Y.; Koniaris, L.G. Massive Liver Growth in Mice Induced by Systemic Interleukin 6 Administration. Hepatology 2003, 38, 326–334.

# Annexes

## Annexes

**Annexe. 1 :** Bouin aqueux

- ✓ Solution aqueuse d'acide picrique……..……...…..……30 ml
- ✓ Formol……..……..…10 ml
- ✓ Acide ascitique…….……...……..2ml

**Annexe. 2 :** Liquide de ciaccio

- ✓ Solution aqueuse de bichromate de potassium à 5%**.....**80ml
- ✓ Formol commercial …….…….**.....**….15ml
- ✓ Acide ascitique……...……...…….**.....**…5ml

**Solution de bichromate de potassium à 5%**

- ✓ Bichromate de potassium……...…..5g
- ✓ Eau distillée…….……..100ml

**Solution de bichromate de potassium à 3%**

- ✓ Bichromate de potassium…….……3g
- ✓ Eau distillée……...100ml

**Annexe. 3:** Hemalun Eosine (H&E)

• **Hemalun**

Préparation à chaud:

Hémateine ……....…..…0,2 g

Alun de potassium ……...5 g

Eau distillée ……...…….……..…… 100 ml

• **Eosine**

Eosine …….……..1 g

Eau distillée ……..…….100 ml

**Annexe. 4 :** Acide périodique de Schiff (APS)

**Acide périodique**

- ✓ Acide périodique …….…..…..……....1g
- ✓ Eau distillée……..……..……...100ml

**Réactif de Schiff (méthode de Coleman)**

- ✓ Fuschine basique ……..…..……1g
- ✓ Eau distillée bouillante ……..……..….200ml

**- Laisser refroidir et filtrer ; ajouter :**

- ✓ Métabisulfite de potassium …….2g
- ✓ Acide chlorhydrique normal ……..……..……..……...10ml

**- Laisser la solution de décolorer el l'agitant de temps à l'autre ; après décoloration presque totale (12 à 24h), ajouter :**

- ✓ Charbon activé ……..……...…0,5g

**- Agiter, laisser reposer puis filtrer.**

**Annexe. 5** : Noir Soudan B

**Rouge nucléaire solide**

- ✓ Rouge nucléaire solide ……..…….……..0,1g
- ✓ Sulfate d'aluminium ……5g
- ✓ Eau distillée ……..……100ml

**Noir Soudan B**

- ✓ Noir Soudan ……..…0,3g
- ✓ Alcool 70%……..……..…….…….....100ml

**- Agiter, placer la solution dans l'étuve à 37°C pendant 12 heures, laissé refroidir puis filtrer.**

**Annexe. 6** : Etapes de l'extraction du glycogène hépatique

**Etape 1 :** Extraction du glycogène

- ✓ Prendre 300 à 400 mg de foie dans le tube à glycogène et rajouter 2 ml de KOH à 30 % au bain marie à 100°C pendant 30 min et mélanger le tout avec une baguette en verre.
- ✓ Laisser le mélange refroidir dans un bac d'eau froide.
- ✓ Ajouter 2 gouttes de sulfate de zinc à 10 % plus 4ml d'éthanol à 95 % et mélanger encore une fois avec la baguette en verre en chauffant légèrement pendant 3 min à 100°C.
- ✓ Refroidir et centrifuger à 2500 tours/min pendant 5 min.
- ✓ Eliminer le surnageant, ajouter 2ml d'eau distillée et agiter pendant 2 min (resuspension du glycogène).
- ✓ Ajouter 4ml d'éthanol à 95 % et remuer pendant 2min en chauffant légèrement (précipitation du glycogène).

- ✓ Refroidir et centrifuger à 2500 tours/min pendant 5 min et évaporer à sec au bain marie à 100°C le surnageant.

**Etape 2** : Hydrolyse et neutralisation

- ✓ Ajouter au culot de glycogène 2ml d'acide sulfurique 2.5N et laisser hydrolyser 30 min à 100°C.
- ✓ Laisser refroidir 5 min dans un bac d'eau froide.
- ✓ Neutraliser par NaOH 2.5N (le pH doit être compris entre 6.8-7.2).
- ✓ Utiliser un vortex pour l'homogénéisation du milieu et contrôler au fur et à mesure la valeur du pH (une solution neutre d'unités glucose est ainsi obtenue).
- ✓ Transvaser le tout dans un tube à essai, ajuster à 10 ml avec de l'eau distillée et homogénéiser.

**Etape 3 :** Dosage du glycogène.

| | Blanc | Etalon | Échantillon |
|---|---|---|---|
| Blanc | 200µl $H_2O$ distillé | | |
| Échantillon (solution neutre) | | | 200 µl |
| Etalon | | 200µl | |
| Réactive | 2 ml | 2 ml | 2 ml |

- ✓ mélanger tous les tubes et laisser incuber à température ambiante pendant 60 min.
- ✓ Lire les DO (densité optique) de tous les tubes à 505 nm.

- Nous avons exprimé le taux de glycogène d'une part en concentration, g pour 100 g de foie frais, et d'autre part en g par g d'animal ; cette dernière expression est nécessaire car elle tient compte des variations relatives de la masse du foie et du poids corporel de l'animal.

**Annexe.7 :** Extraction des lipides totaux hépatique chez *Gerbillus tarabuli* contrôles (A) et déphasés (B).

| (A) | Poids du foie | | | Contrôle | | | Lipides plasmatique | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Poids corporel(g) | Absolu(g) | Relatif(%) | Portion(g) | Tubes finales | Tubes vides | soustraction | Lipides totaux (mg)/100g de foie | Lipides totaux (mg)/g d'animal |
| G1C | 53.2 | 1.24 | 4.247 | 0.35 | 8.9878 | 8.9827 | 0.0051 | 1.4571 | 0.7752 |
| G2C | 32.9 | 1.22 | 3.686 | 0.33 | 9.0549 | 9.049 | 0.0059 | 1.7879 | 0.5882 |
| G3C | 31.7 | 1.05 | 3.125 | 0.33 | 9.2117 | 9.2062 | 0.0055 | 1.6667 | 0.5286 |
| G4C | 34 | 1.73 | 3.252 | 0.37 | 9.2274 | 9.223 | 0.0044 | 1.1892 | 0.4043 |
| Moyenne | 37.95 | 1.31 | 3.5775 | 0.345 | 9.12045 | 9.115225 | 0.005225 | 1.525225 | 0.574 |
| Ecartype | 10.2099625 | 0.29268869 | 0.506856 | 0.019148542 | 0.11783843 | 0.00063966 | 0.00063966 | 0.26240373 | 0.15445567 |
| ESM | 5.10498123 | 0.14634434 | 0.253428 | 0.009574271 | 0.05891922 | 0.05904838 | 0.00031983 | 0.13120186 | 0.07722783 |

| (B) | Poids du foie | | | Déphasée | | | Lipides plasmatiques | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Poids corporel(g) | Absolu(g) | Relatif(%) | Portion(g) | Tubes finales | Tubes vides | soustraction | Lipides totaux (mg)/100g de foie | Lipides totaux (mg)/g d'animal |
| G1T | 53.2 | 1.81 | 3.402 | 0.63 | 9.1172 | 9.1107 | 0.0065 | 1.0280 | 0.5489 |
| G2T | 32.9 | 0.93 | 2.827 | 0.36 | 9.3172 | 9.3119 | 0.0053 | 1.4722 | 0.4844 |
| G3T | 31.7 | 1.2 | 3.785 | 0.38 | 9.3757 | 9.3708 | 0.0049 | 1.2895 | 0.4088 |
| G4T | 34 | 1.2 | 3.529 | 0.37 | 9.1154 | 9.1107 | 0.0047 | 1.2703 | 0.4319 |
| Moyenne | 37.95 | 1.285 | 3.38575 | 0.435 | 9.231375 | 9.226025 | 0.00535 | 1.265 | 0.4685 |
| Ecartype | 10.2099625 | 0.37242449 | 0.40512827 | 0.130256158 | 0.13500835 | 0.13531941 | 0.00080623 | 0.18232679 | 0.06223777 |
| ESM | 5.10498123 | 0.18621224 | 0.20256414 | 0.065128079 | 0.06750418 | 0.0676597 | 0.00040311 | 0.0911634 | 0.03111888 |

**Annexe.8 :** Extraction du glycogène hépatique chez *Gerbillus tarabuli* contrôles (A) et déphasés (B).

| **(A)** | | Poids du foie | | | Glycogène hépatique | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gerbilles contrôles | Poids corporel(g) | Absolu(g) | Relatif(%) | Portion(g) | Glycogènes (mg)/100g de foie | Glycogènes (mg)/g d'animal |
| G1C | 29.2 | 1.24 | 4.247 | 0.31 | 7.1218 | 2.0794 |
| G2C | 33.1 | 1.22 | 3.686 | 0.44 | 9.0429 | 2.9871 |
| G3C | 33.6 | 1.05 | 3.125 | 0.4 | 7.3592 | 2.4727 |
| G4C | 53.2 | 1.73 | 3.252 | 0.42 | 9.9262 | 5.2805 |
| Moyenne | 37.275 | 1.31 | 3.5775 | 0.3925 | 8.362525 | 3.204925 |
| Ecartype | 10.7973376 | 0.29268869 | 0.506855995 | 0.05737305 | 1.34833839 | 1.43276182 |
| ESM | 5.3986682 | 0.14634434 | 0.253427998 | 0.02868652 | 0.67416919 | 0.71638091 |

| | G1C | G2C | G3C | G4C |
|---|---|---|---|---|
| Poids corporel (g) | 29.2 | 33.1 | 33.6 | 53.2 |
| Poids absolu du foie (%) | 1.24 | 1.22 | 1.05 | 1.73 |
| Poids relatif du foie (%) | 4.247 | 3.686 | 3.125 | 3.252 |
| Portion foie (g) | 0.31 | 0.44 | 0.4 | 0.42 |
| DO | 0.627 | 1.13 | 0.836 | 1.184 |

## Annexes

| (B) | | Poids du foie | | | Glycogène hépatique | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gerbilles déphasées | Poids corporel (g) | Absolu (g) | Relatif (%) | Portion (g) | Glycogène (mg)/100g de foie | Glycogène (mg)/g d'animal |
| G1T | 53.2 | 1.81 | 3.402 | 0.63 | 6.4275 | 3.4197 |
| G2T | 32.9 | 0.93 | 2.827 | 0.44 | 1.6485 | 0.5423 |
| G3T | 31.7 | 1.2 | 3.785 | 0.44 | 3.6491 | 1.1569 |
| G4T | 34 | 1.2 | 3.529 | 0.45 | 3.8341 | 1.3038 |
| moyenne | 37.95 | 1.285 | 3.38575 | 0.49 | 3.8898 | 1.605675 |
| Ecartype | 10.2099625 | 0.37242449 | 0.405128272 | 0.09345231 | 1.95996479 | 1.25352578 |
| ESM | 5.10498123 | 0.18621224 | 0.202564136 | 0.4672615 | 0.9799824 | 0.62676289 |

| | G1T | G2T | G3T | G4T |
|---|---|---|---|---|
| Poids corporel (g) | 53.2 | 32.9 | 31.7 | 34 |
| Poids absolu du foie (g) | 1.81 | 0.93 | 1.2 | 1.2 |
| Poids relatif du foie (%) | 3.402 | 2.827 | 3.785 | 3.529 |
| Portion foie (g) | 0.63 | 0.44 | 0.44 | 0.45 |
| DO | 1.15 | 0.206 | 0.456 | 0.49 |

**Abstract**
This study aims to analyze the effects of the disturbance of the light/dark cycle on the content of hepatic energy reserves indicators of the metabolic state in a nocturnal desert rodent: *Gerbillus tarabuli.*
The gerbils were divided into two groups: a control group subjected to a standard lighting cycle (LD: 12:12), and a desynchronized group subjected to a chronic disruption of the L/D cycle alternating a standard cycle (LD: 12:12) with a modified cycle (LD: 20:4) inducing an elongation of the light phase by 8 hours every 48 hours for 12 weeks. We used: (i) histology for the morphological study, (ii) biochemical methods for the extraction and quantification of glycogen and hepatic lipids from fresh tissues and (iii) histochemistry to analyze the chemical constitution of fixed liver tissue.
The histological study shows a normal liver architectur in the control group, while the desynchronized group reveals a disorganization of the hepatocyte trabeculae, a dilation of blood sinusoids and a leucocyte infiltration. These observations are accompanied by an increase in cell and nuclear diameters in hepatocytes.
Our results clearly show physiological disturbances at the tissue level marked by a low glycogen content in desynchronized gerbils with an average value of 3.89±0.98 mg/100 g fresh liver, representing a significant reduction of 53.49% ($p<0.001$) compared with control gerbils with an average value of 8.36±0.67 mg/100 g fresh liver.
In addition, total lipid content was low, at 1.265 ± 0.09 mg/100g of fresh liver in the desynchronized gerbils, compared with 1.525 ± 0.13 mg/100g of fresh liver in the control gerbils. This represents a reduction of 17.04%, although the difference with the controls remains insignificant ($P > 0.05$).
In conjunction with these biochemical disturbances, histochemical examination revealed severe glycogen depletion indicated by fine granules scattered in the hepatocyte cytoplasm and low lipid content revealed by Schiff's periodic acid and Sudan Black B staining respectively.
Overall, our results testify to hepatocellular dysfunction and highlight the role of the photic signal in the temporal organization of metabolic processes in the liver tissue of this species.

**Key words:** *Gerbillus tarabuli*, photic phase shift, liver, glycogen, total lipids, metabolism.

**ملخص**

تهدف هذه الدراسة إلى تحليل آثار اضطراب دورة الضوء / الظلام على محتوى احتياطيات الطاقة الكبدية ، ومؤشرات الحالة الأيضية في القوارض الصحراوية الليلية:*Gerbillus tarabuli* .

تم تقسيم الجربوع إلى مجموعتين: مجموعة تحكم خضعت لدورة إضاءة قياسية (LD: 12:12) ، ومجموعة غير متزامنة تعرضت لاضطراب مزمن في دورة L / D بالتناوب مع دورة قياسية( LD: 12: 12) مع دورة معدلة (LD: 20: 4) مما يؤدي إلى استطالة طور الضوء بمقدار 8 ساعات كل 48 ساعة لمدة 12 أسبوعًا. استخدمنا: (1) علم الأنسجة للدراسة المورفولوجية ، (2) طرق الكيمياء الحيوية لاستخراج وتحديد كمية الجليكوجين والدهون الكبدية من الأنسجة و (3) الكيمياء النسيجية لتحليل التكوين الكيميائي لأنسجة الكبد الثابتة.

تظهر الدراسة النسيجية بنية طبيعية للكبد في المجموعة الضابطة ، بينما في المجموعة غير المتزامنة تكشف عن عدم تنظيم امتداد خلايا الكبد ، وتمدد الجيوب المتوسعة في الدم وتسلل كريات الدم البيضاء. هذه الملاحظات مصحوبة بزيادة في أقطار الخلية والنووية في خلايا الكبد.

تُظهر نتائجنا بوضوح اضطرابات فسيولوجية على مستوى الأنسجة تتميز بانخفاض محتوى الجليكوجين في الجربوع غير المتزامنة التي يبلغ متوسط قيمتها 3.89 ± 0.98 ملغ / 100 غ من الكبد ، مما يمثل انخفاضًا كبيرًا بنسبة 53.49٪ ( $P <0.001$)مقارنةً بالجربوع المتحكم الذي يبلغ متوسط قيمته 8.36 ± 0.67 ملغ / 100 غ من الكبد .

بالإضافة إلى ذلك ، محتوى دهني اجمالي منخفض وهو 1.265 ± 0.09 ملغ / 100 غ من الكبد في الجربوع غير المتزامنة بينما في الجربوع المتحكم فيه يكون 1.525 ± 0.13 ملغ / 100 غ من الكبد. لذلك نلاحظ انخفاضًا بنسبة 17.04٪ ، على الرغم من أن الفرق مع عناصر التحكم لا يزال ضئيلا.($P> 0.05$)

إلى جانب هذه الاضطرابات البيوكيميائية ، أظهر الفحص الكيميائي للنسيج عن نضوب كبير للجليكوجين المشار اليه من خلال حبيبات دقيقة منتشرة في سيتوبلازم خلايا الكبد ومحتوى منخفض من الدهون يتضح على التوالي من خلال تلوين PAS و Noir soudan B.

بشكل عام، تشهد نتائجنا على اضطراب وظيفة الخلايا الكبدية وتسليط الضوء على دور الإضاءة في التنظيم الزمني لعمليات التمثيل الغذائي في أنسجة الكبد لهذا النوع.

**الكلمات الأساسية :** *Gerbillus tarabuli* ،تحول الطور الضوئي ، الكبد ، الجليكوجين ، الدهون الكلية ، التمثيل الغذائي.