République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de MEDEA

Faculté des sciences



Mémoire de fin d'études

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

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Par : Rahoui Mohamed

Théme :

Impact De Photoperiode Sur Les Tissus Hepatiques Chez La Gerbille (Gerbillus tarabuli)

Devant le jury composé de :

- **Président : Dr MEZIANE .W**
- **Examinateur : Mr BENHAFRI. N**
- **Promotrice : Mme MOUZAOUI .F\Z**

Anneé universitaire :2023\2024

Remerciements

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

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

Je remercie vivement madame DOUAOUI S , MAB à MEDEA, pour l'honneur Qu'elle m'a fait en acceptant de présider le jury. Mon profond respect et mes remerciements vont à Monsieur BENHAFRI. N, MAA à MEDEA, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de faire partie du jury et d'examiner ce mémoire.

Je remercie tous les professeurs de département de Biologie.

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

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

Dédicace

À mes parents, ma sœur et.ma femme

À toute ma famille. À tous mes amis.mes collégues

Résumé

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

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

Notre étude permis d'analyser des différences sur le plan structural du tissu hépatique entre la gerbille soumis à une photopériode longue (**16L\8D**) simulant l'été et la gerbille en photopériode courte(**8L\16D**) correspond à l'hiver, Cette perturbation se caractérise par une altération du parenchyme hépatique montrant une dilatation des capillaires sinusoïdes, une prolifération des cellules de Kupffer, une importante infiltration leucocytaire, avec l'installation d'une fibrose hépatique.

Et d'autre étude morphometrique entre la taille des cellules et noyau et nombre des cellules kupffer et nombre de bénucleation en phase photopériode longue (**16L\8D**) et photopériode courte (**8L\16D**) ,

L'analyse statistique de la morphométrie réalisée sur moyenne de la taille cellule dévoileune différence hautement significative chez le lot de photopériode longue(**16L\8D)** avec**(298,68±12,24 µm**) , contre **(360,35±13,33µm)** retrouvée chez le lot de la photopériode (**8L/16D**).

et la valeur moyenne du noyau mesuré chez le lot en photopériode de (**8L/16D)** et hautement significative de (**37,76 ±1,64µm**),par rapport au lot en photopériode de(**16L/8D)**, avec une moyenne de(**30,44 ±1,185µm) ,**

et nombre de la bénucleation chez le lot en photopériode de 16L/8D a révélé une diminution hautement significative de (**4,73 ±0,38µm**),par rapport au lot en photopériode 8L\16D avec un nombre de (**8,33±0,41µm**)

et nombre de cellule kupffer après quantification a montré une réduction du nombre de ces cellules chez le lot en photopériode de 16L/8D (**7,93 ±0,45µm**),par rapport au lot en photopériode 8L\16D avec un nombre de (**9,73 ±1,01µm**), cette difference est hautement significative

Mots clés : *Gerbillus tarabuli*, rythme circadien, tissu hépatique, la photopériode

Abstract

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

The liver is an important organ for maintaining the body's energy balance; it controls many biochemical reactions rhythmically, but hepatic metabolism is organised rhythmically.

Our study enabled us to analyse differences in the structure of liver tissue between gerbils exposed to a long photoperiod (16L\8D) simulating summer and gerbils exposed to a short photoperiod (8L\16D) corresponding to winter. This disturbance is characterised by an alteration in the liver parenchyma showing dilatation of the sinusoidal capillaries, proliferation of Kupffer cells, significant leucocyte infiltration and the development of hepatic fibrosis.

And another morphometric study between the size of the cells and nucleus and number of kupffer cells and number of benucleation in long photoperiod phase (16L\8D) and short photoperiod phase (8L\16D),

Statistical analysis of morphometry carried out on the mean cell size reveals a highly significant difference in the long photoperiod batch (16L/16D) with (298.68±12.24µm), compared with (360.35±13.33µm) found in the photoperiod batch (8L/16D).

and the mean value of the nucleus measured in the (8L/16D) photoperiod batch was highly significant at (37.76±1.64µm), compared with the (16L/8D) photoperiod batch, with a mean of (30.44±1.185µm),

and number of benucleation in the 16L/8D photoperiod batch showed a highly significant decrease of (4.73 ±0.38µm),compared to the 8L/16D photoperiod batch with a number of (8.33±0.41µm)

and the number of kupffer cells after quantification showed a reduction in the number of these cells in the 16L/8D photoperiod batch (7.93 ±0.45µm), compared with the 8L/16D photoperiod batch with a number of (9.73 ±1.01µm), this difference is highly significant.

Key words: Gerbillus tarabuli, circadian rhythm, liver tissue, photoperiod

الملخص

يتم التحكم في إيقاعات الساعة البيولوجية من خلال الساعة المركزية الموجودة في النواة فوق المهاد في منطقة ما تحت المهاد. كما يتم فرضها على الساعات المحيطية الموجودة في كل عضو، مثل الكبد.
ويُعد الكبد عضوًا مهمًا للحفاظ على توازن الطاقة في الجسم؛ فهو يتحكم في العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية بشكل إيقاعي، ولكن عملية الأيض الكبدي منظمة بشكل إيقاعي.
وقد مكنتنا دراستنا من تحليل الاختلافات في بنية أنسجة الكبد بين الجربوع المعرضة لفترة ضوئية طويلة (16L\8D) تحاكي فصل الصيف والجربوع المعرضة لفترة ضوئية قصيرة (8L\16D) تحاكي فصل الشتاء، حيث يتميز هذا الاضطراب بتغير في حمة الكبد يظهر توسعاً في الشعيرات الدموية الجيبية، وتكاثر خلايا الكوبفر، وتسلل كبير للكريات البيضاء، وتطور التليف الكبدي.
ودراسة مورفومترية أخرى بين حجم الخلايا والنواة وعدد خلايا الكوبفر وعدد النوى في الطور الضوئي الطويل (16ل\8د) والطور الضوئي القصير (8ل\16د),

ويكشف التحليل الإحصائي لقياس المورفولوجيا الذي أجري على متوسط حجم الخلية عن وجود اختلاف كبير للغاية في الدفعة الضوئية الطويلة (16L/16D) حيث بلغ (298.68±12.24 ميكرومتر)، مقارنة بـ (360.35±13.33 ميكرومتر) في الدفعة الضوئية (8L/16D).
وكان متوسط قيمة النواة المقاسة في دفعة الفترة الضوئية (8L/16D) بمتوسط (37.76±1.64 ميكرومتر)، مقارنة بالدفعة (16L/8D) في الفترة الضوئية (16L/8D) بمتوسط (30.44±1.185 ميكرومتر),
وأظهر عدد النوى في الدفعة (16L/8D) الضوئية انخفاضًا كبيرًا للغاية بلغ (4.73 ± 0.38 ميكرومتر)، مقارنة بالدفعة (8L/16D) الضوئية بمتوسط (8.33 ± 0.41 ميكرومتر)
وأظهر عدد الخلايا الكوبفرية بعد القياس الكمي انخفاضاً في عدد هذه الخلايا في الدفعة 16L/8D photoperiod (7.93 ± 0.45 ميكرومتر)، مقارنة بالدفعة 8L/16D photoperiod بعدد (9.73 ± 1.01 ميكرومتر)، وهذا الفرق ذو دلالة كبيرة.

الكلمات المفتاحية : جربيلوس تارابولي،إيقاع الساعة البيولوجية،نسيج الكبد،الفترة الضوئية

Sommaire

Introduction 1

Rappels bibliographiques

I-Foie 1

I.1-Anatomie du foie 1

I.2-Structure du foie 1

a)- Capsule 2

b)- Le Lobule 2

- **Le Lobule hépatique** 2
- **Le Lobule portal** 3
- **L'acinus Hépatique** 3

c)- Types cellulaires 4

c.1)- Les cellules parenchymateuses 4

◙ **Hépatocytes** 4

c.2)- Les cellules non parenchymateuses 5

- **Les cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes** 5
- **Les cellules de Kupffer** 5
- **Les cellules étoilées** 5
- **les cellules endothéliales** 6
- **Cellules lymphocytes granulaires** 6
- **Cellules ovales (cellules pluripotente)** 6

3- Vascularisation 7

4- Fonction 8

► **Rôle d'épurateur** 8

► **Rôle dans le système immunitaire** 8

► **Rôle de stockage et de production** 8

II- Rythme circadien 9

II.1 -Généralités 9

II.2 -L'horloge circadienne principale 9

II.2.a -Synchronisation de l'horloge avec l'environnement 10

*** Le tractus rétino-hypothalamique 10**

◙ L'oeil 10

◙ Les noyaux suprachiasmatiques 10

◙ Les systèmes effecteurs 11

II.3 -L'horloges périphériques 11

III-Synchronisation et désynchronisation des rythmes circadiens 11

III.1 -Synchronisation 11

III.2 -Désynchronisation 11

IV-Rythmicité circadienne du foie 12

Matériels et méthodes

I-Matériels biologique 13

I.1 -Modèle animale 13

I.2 -La systématique de l'animal 14

I.3 -Mode de vie et reproduction 14

I.4 -Conditionnement des animaux 14

► -Répartion des animaux 15

II-Protocole expérimental 16

II.1 -Technique histologique 16

II.1.1 - Anesthésie des animaux 16

II.1.2 - La fixation 16

II.1.3 - Prélèvement 16

II.1.4 - Fixation des organes 16

II.1.5 - Préparation des tissus pour coupes en paraffine 17

a -Lavage et déshydratation des organes 17

b - Imprégnation à la paraffine 17

c - Inclusion et confection des blocs 17

d - Réalisation des coupes 18

e - Déparaffinage et réhydratation 18

f - Coloration des coupes 18

g - Montage et observation au microscope photonique 18

II.2 -Etude Morphométrie 19

II.3 -Analyse statistique 19

resultats …….. 20

I. Etude de l'aspect structural du tissu hépatique ……..20
II. Etude morphomertique …… 23

Etude morphometrique entre la taille de cellule en phase longue et courte ……23

Etude morphometrique entre les noyau en phase longue et courte ……...23

Comparaison le nombre de b énucleation en phase longue et court ……..24

Etude statistique du nombre de cellule kupffer en phase longue et coure ……..25

➢ Discussion…….....27

➢ Conclusion ……29

➢ Références bibliographiques…… 30

➢ Les annexes……..... 32

ABRIVIATIONS

➢ ADN : Acide Désoxyribonucléiques

➢ CEN : Cellules Endothélium

➢ CEF : Cellule Etoilée du foie

➢ CK : Cellule kupffer

➢ HC : Horloge Circadien

➢ L/D : Lumière/Dark

➢ LL : Light/Light

➢ MO : Micro Organismes

➢ NK : Nature Killer

➢ NSC : Noyaux Suprachiasmatiques

➢ PNN : Polymorphonucléaires Neutrophiles

➢ PX : Peroxydase

➢ RC : Rythme Circadien

Liste des Figure

Figure 1: Structure globale du foie

Figure 2: . coupe histologie des lobules du foie humain

Figure 3: **:** Organisation structurelle et fonctionnelle du foie **(Fontana, 2014).**

Figure 4: Coupe transversale d'un lobule hépatique

Figure 5: coupe histologique des cellules hepatique

Figure 6: Localisation des différents types cellulaires constituant le foie **(Tso& McGill, 2003).**

Figure 7: Anatomie du foie et vascularisation**. (Walter *et al.*, 2008).**

Figure 8: des NSC et localisation histologique des principaux neuropeptides chez le rat. **(Romijn etal., 1997).**

Figure09 : Regionalisation anatomique et peptidergique des SCN . **(Malek.,2007)**

Figure 10 : . Gosling JA; Harris PF; Whitmon I; et al. (2003). Anatomie humaine atlas en couleurs :
2ème édition française : de bock, 377p

Figure 11 : Synchronisation du système circadien et ses différentes voies afférentes **(Dispersyn et al., 2010).**

Figure12 : la morphologie de *Gerbillus tarabuli*

Figure 13 : Confection des blocs par les barres de LEUCKAR

Figure 14 : Les différences structurales du parenchyme hépatique entre le gerbille de photopériode longue (**16L\8D**) et le gerbille de photopériode courte (**8L\16D**)

Figure 15 : Comparaison la taille de cellule hepatocytes en phase longue et cour

Figure 16 : comparaison de noyau en phase longue et courte

Figure 17 : nombre de bénucleation en phase longue et courte

Figure 18 : nombre de cellule kupffer en phase longue et courte

Figure 19 : fibrose hépatique , modification tissulaire

Liste des Tableaux

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

Introduction

Introduction

Les cycles quotidiens et saisonniers observés dans les processus biologiques, physiologiques et comportementaux sont essentiels pour tous les êtres vivants, qu'ils soient végétaux ou animaux, allant des organismes unicellulaires aux humains. Ces rythmes sont le reflet de la nécessité pour ces processus de se dérouler de manière optimale à des moments spécifiques de la journée ou de l'année. Le cycle veille/sommeil, le cycle d'activité locomotrice (diurne ou nocturne selon les espèces (TOUATI, 2010).

Chaque organisme vivant est doté d'une horloge circadienne, essentielle pour réguler de nombreux systèmes physiologiques (Ceriani et al., 1999). En outre, des horloges secondaires se trouvent dans le cerveau en dehors des noyaux suprachiasmatiques et dans la plupart des organes périphériques (Challet et al., 2009).

Parmi ces organes périphériques, nous notons le foiequi joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre énergétique d'un organisme. Pour ce faire, de multiples réactions biochimiques se déroulent de façon rythmique dans cet organe, en coordonnant l'expression temporelle des gènes codant pour les enzymes métaboliques en lien avec le système de chronométrage circadien.

Les activités de cet organe sont régulées par des processus physiologiques spécifiques qui permettent une synchronisation interne. Cette synchronisation permet au foie de s'ajuster aux moments de la journée qui sont bénéfiques pour l'organisme. Le foie utilise ce système pour anticiper les changements récurrents de la fonction systémique et de l'environnement de manière proactive (REINKE, ASHER., 2016).

Le foie est composé de différents types de cellules, hépatocytes, cellules immunitaires et les neutrophiles, qui jouent un rôle clé dans la réponse inflammatoire.

L’objectif de notre étude est d’analyser l’impact de photopériode sur les tissus hépatiques chez les gerbilles.

Le présent manuscrit est réparti en trois parties. Dans un premier temps nous avons synthétisé un rappel bibliographique qui apportera des généralités sur les rythmes circadiens, ainsi que des données concernant l’architecture hépatique chez la gerbille .

Par la suite, nous avons présenté la partie expérimentale, suivie par l’interprétation des résultats.
Enfin, nous avons conclus ce travail par une conclusion ainsi que les perspectives qui en découlent

Rappel Bibliographie

I. Foie

1)- Anatomie

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé dans l'hypochondre droite (Bari, B . et al. 2010).

Le foie est une glande la plus grosse du corps, de type amphicrine, (produit de sécrétions endocrine et exocrine), les cellules hépatiques déversent leurs produit de sécrétions de type endocrine dans la circulation sanguine, et exocrine : la bile dans les canaux excréteurs et biliaires. (Gartner et Hiatt, 2004)

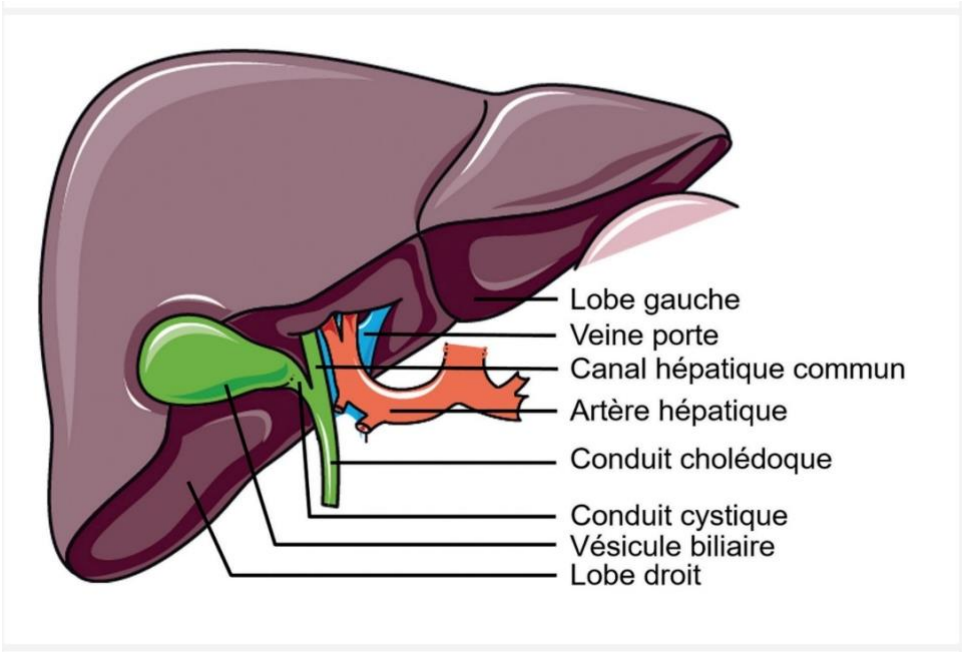


Figure01 : Structure globale du foie

2.) Structure et Histologie

Le foie est organisé en unités structurelles appelées lobules hépatiques. Ces derniers ont une forme hexagonale irrégulière et sont séparés entre eux par de fins septa de tissu collagénique de soutien. Aux coins de l'hexagone, on peut trouver 3 à 6 espaces appelés espaces portes. Ces derniers sont constitués d'une branche de l'artère hépatique, d'une de la veine porte et d'un canal biliaire. (GRIBI ;N.2012) .

a)- Capsule

Le foie est enveloppé par une capsule de type conjonctif appelé capsule de Glisson, et envoie des travées dans le parenchyme hépatique jusqu'aux espaces portes, subdivise le l'architecture hépatique en lobules.

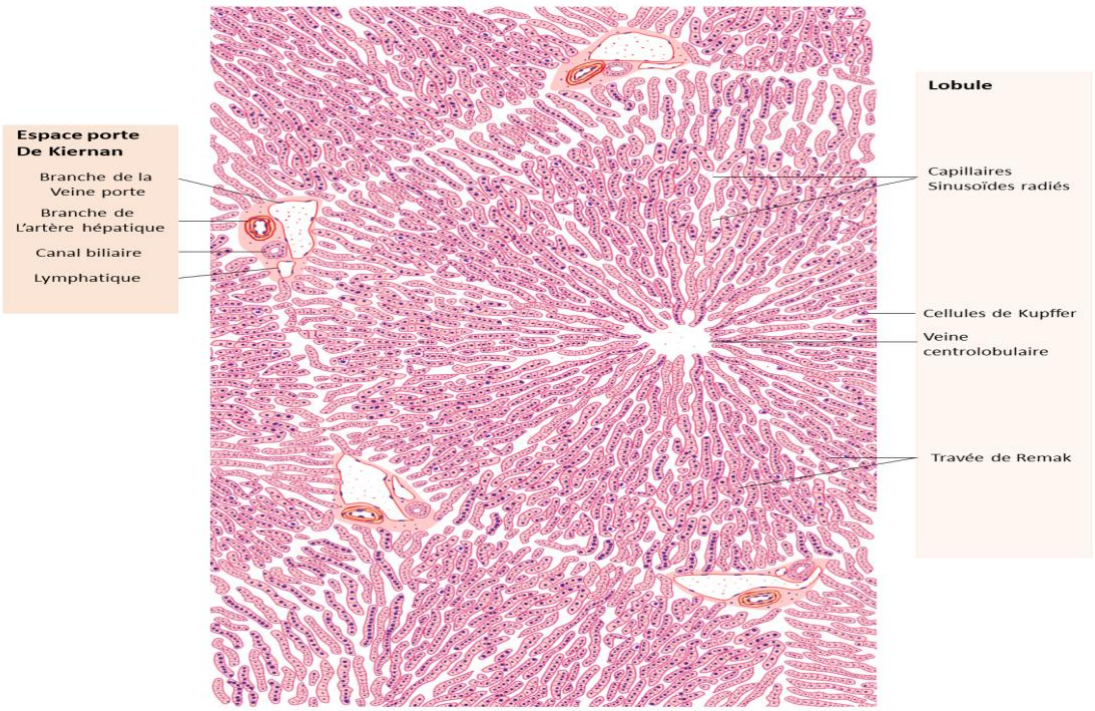
b) Lobules

- **lobule hépatique**

Ce lobule a l'aspect d'un hexagone, dont la périphérie est délimitée par des triades portales. Chacune est composée de l'artère hépatique, une voie biliaire et de la veine porte. La structure centrale du lobule correspond à la veine centrale. **(Fontana, 2014)**

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

Figure 02 : coupe histologie des lobules du foie humain



- **Le Lobule portal**

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

- **L'acinus hépatique :**

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

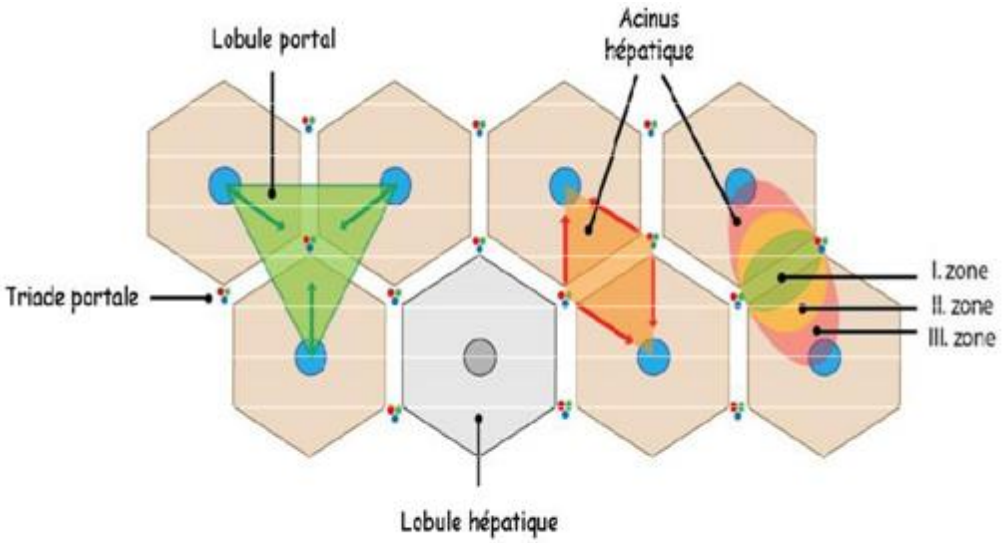


Figure 03 : Organisation structurelle et fonctionnelle du foie

(Fontana, 2014).

c) types cellulaire

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

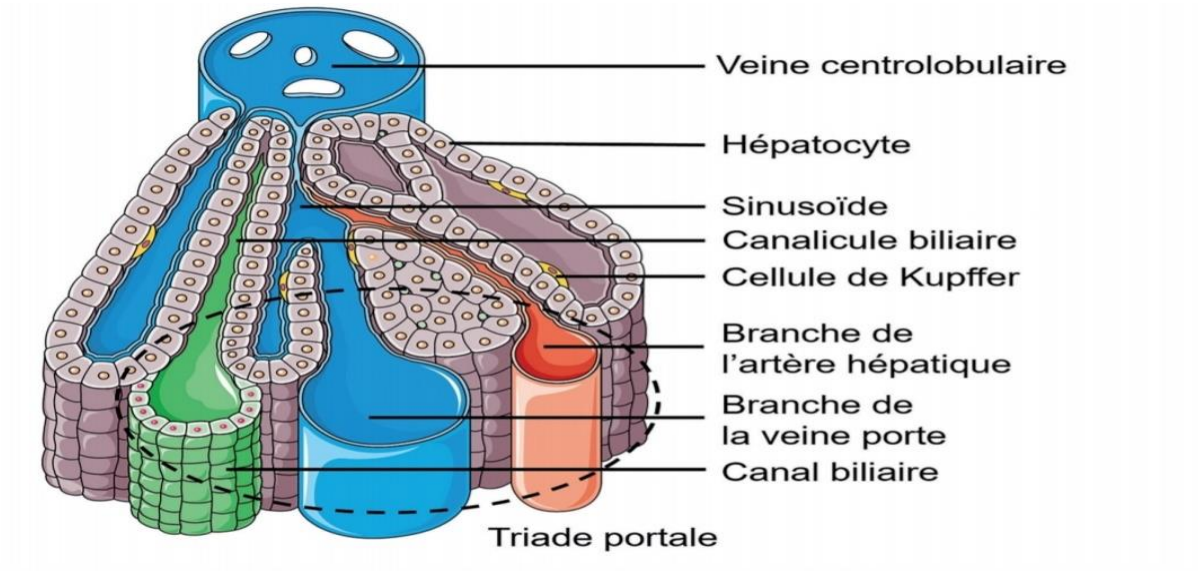


Figure04 : Coupe transversale d'un lobule hépatique

c.1) - Les cellules parenchymateuses

- **Les hépatocytes**

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

Effectuant la majorité des fonctions physiologiques communément associées à la foie, y compris la biotransformation et l'élimination **(Rodés et al., 2007).** Sont de forme cuboïde et possèdent un ou plusieurs noyaux avec des nucléoles proéminents **(Gupta2000;CeltonMorizur et Desdouets, 2010)**.

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

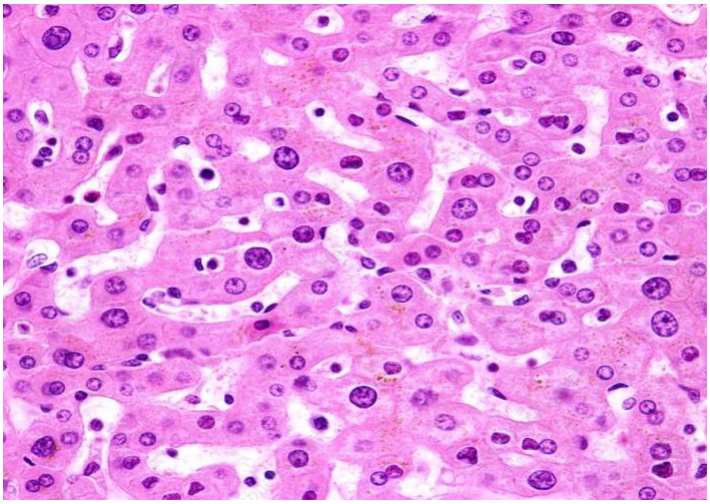


Figure05 : histologie des cellules hépatiques

c.2) - Les cellules non parenchymateuses

- **Les cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes**

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

- **Les cellules de Kupffer**

Sont des macrophages hépatiques essentiels à l'homéostasie hépatique **(Juet Tacke, 2016).** Elles sont localisées dans la lumière sinusoïdale, au contact des cellules endothéliales, mais peuvent avoir des prolongements qui atteignent les hépatocytes et colonisent le foie par voie vasculaire **(Rosenbaum et al.,1991).** Les cellules Kupffer er recrutent d'autres cellules immunitaires pour contrer les maladies

Hépatiques aiguës et chroniques. **(Krenkel et Tacke, 2017 ; Kazankov, 2019).**

- **les cellules étoilées**

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

- **les cellules endothéliales**

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

- **Cellules lymphocytes granulaires**

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

- **cellules ovales (cellules pluripotente)**

fonction de régénération des hépatocytes et endothéliales **(De Bari et al., 2010).**On peut rajouter à cette liste les myofibroblastes des espaces portes, les cellules musculaires lisses des parois des artérioles et les cellules nerveuses qui ont des prolongements le long des sinusoïdes **(Rosenbaum et al., 1991).**

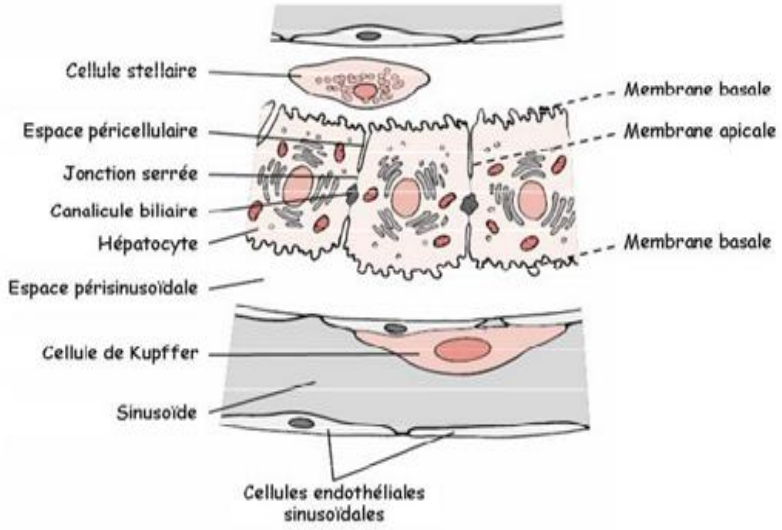


Figure 06 : Localisation des différents types cellulaires constituant le foie **(Fontana, 2014)**

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

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

3. Vascularisation

Le foie possède une double vascularisation afférente et une efférente.

La vascularisation afférente est composée de deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique propre qui apporte l'oxygène et la veine porte qui constitue la vascularisation fonctionnelle de l'organe Puisqu'elle draine le sang en provenance du tube digestif et apporte diverses substances (nutriments mais également toxines, médicaments ou xénobiotiques) qui seront transformées pendant leur passage dans le foie. Une fois filtré, le sang retourne alors au coeur par l'intermédiaire des veines hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure (vascularisation efférente).

Le foie est également traversé par de nombreux canaux biliaires qui collectent la bile sécrétée et la mène dans le canal hépatique pour la drainer hors de l'organe.

Les fenêtres sinusoïdales permettent la libre circulation du sang (sauf les cellules) dans l'espace Disse avec accès direct à la surface des hépatocytes **(Guidotti et al., 2015).** Le système vasculaire hépatique a été largement étudié pour son capacité à contrôler l'organogenèse **(Matsumoto et al., 2001).**

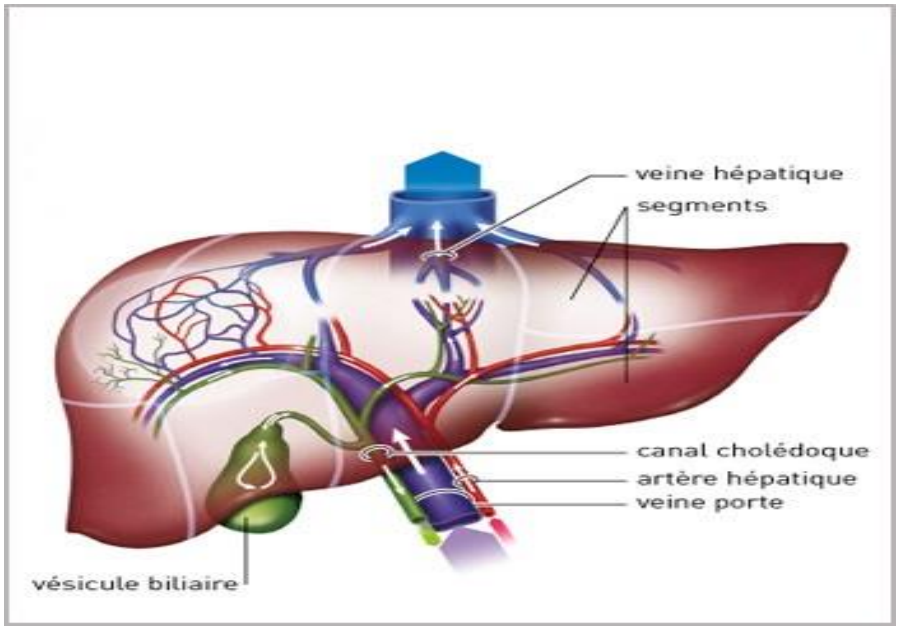


Figure07 : Anatomie du foie et vascularisation. **(Walter et al., 2008).**

4. Fonctions

- **Rôle d'épurateur**

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

- **Rôle dans le système immunitaire**

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

- **Rôle de stockage et de production**

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

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

II. Rythme circadien

II.1 Généralités

Le terme circadien (*circa* : autour et *dies*t : jour) est utilisé pour décrire un phénomène qui se répète de façon cyclique, avec une période *Tau* proche de 24 h (comprise entre 20 et 28 h). (**Dunlap JC ,1999**. **YoungMW, Kay SA ,2001).**

La synchronisation des fonctions physiologiques et comportementales avec les Variations nycthémérales et saisonnières de l'environnement, des mécanismes permettant d'anticiper ces variations ont été sélectionnés au cours de l'évolution.
Cette adaptation s'est faite notamment grâce à la mise en place d'une horloge capable de se synchroniser et de distribuer à tout l'organisme un message temporel permettant l'anticipation des changements du milieu. **Romijn et al., 1997).**

II.2 L'horloge circadienne principale

De nombreuses études ont permis de démontrer que, chez les Mammifères, les rythmes circadiens sont générés de façon endogène par les neurones du SCN **(Weaver, 1998).**
Les NSC sont une structure paire à l'aplomb du chiasma optique. Chez le rat, ils contiennent environ 10 500 neurones chacun, organisés en un réseau très dense de petits neurones (cf. figure1) et mesurent 400 µm de haut, 425 µm de large et 900 µm de longueur rostro-caudale **(Van den Pol, 1980).**

Les NSC peuvent être divisés morphologiquement en deux parties : la partie dorsomédiale appelée dmNSC ou « *shell* » et la partie ventrale et latérale appelée vlNSC ou « *core* » **(Leak et al., 1999).**

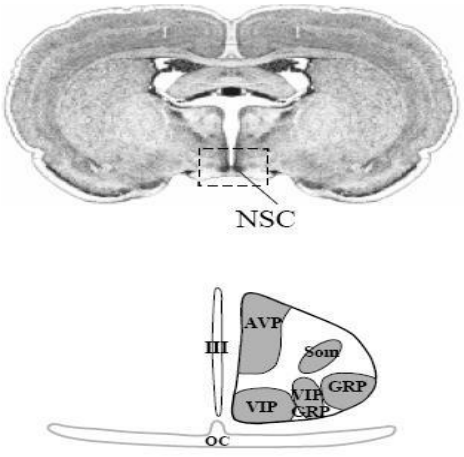


Figure 08 : Anatomie des NSC et localisation histologique des principaux neuropeptides chez le rat.
AVP : arginine vasopressine; GRP : gastrin releasing peptide ; OC : chiasma optique ; Som : somatostatine ; VIP : vasoactive intestinal peptide ; III : troisième ventricule **(Romijn et al., 1997).**

Cette régionalisation des NSC, morphologique mais aussi fonctionnelle, comme le suggère la cartographie de l'expression des différents neuropeptides, a été utilisée par de nombreux auteurs pour attribuer à ces 2 parties des NSC, des rôles différents dans la génération et la régulation des rythmes circadiens.
Enfin, cette régionalisation est également retrouvée au niveau de la localisation des récepteurs de la mélatonine qui seraient préférentiellement exprimés dans les zones vasopressinergiques de la partie dorso-médiale des NSC **(Maywood et al., 1995).**

L'étude de l'organisation anatomique du SCN a montré que les populations neuronales du noyau sont immunoréactives à la vasopressine (AVP), le polypeptide intestinal vasoactif (VIP), peptide de libération de la gastrine (GRP) et calrétinine (CAR), qu'un plus petit nombre de neurones du SCN produisent l'enképhaline (ENK), la somatostatine (SS), la substance P et la neurotensine et que tous les neurones du SCN produisent le GABA **(Moore et *al.*, 2002)**.

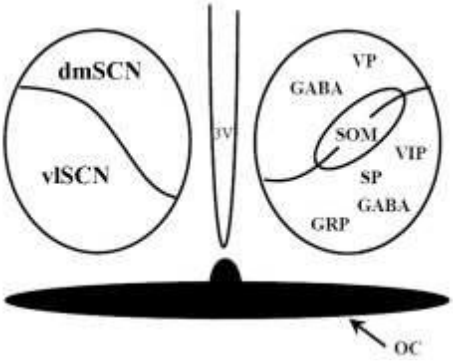


Figure09 : Regionalisation anatomique et peptidergique des SCN.
GABA : γ-Amino Butyric Acid, GRP : Gastrine Releasing Peptide, OC : Chiasma optique, SOM: Somatostatine, SP: Substance P, VIP : Vasoactive Intestinal Polypeptide, VP :Vasopressine,3V : troisieme ventricule. **(Malek.,2007)**

II.2.a)- Synchronisation de l'horloge avec l'environnement

➢ Le tractus rétino-hypothalamique

Le système circadien est composé de :

-L'œil, et plus précisément des cellules photo réceptrices qui permettent de capter l'information lumineuse (photopériode), il constitue l'unique entrée du système circadien **(Freyheit .,2009)**

- les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, qui représentent l'horloge biologique principale. **(Freyheit., 2009)**

- les systèmes effecteurs de l'horloge biologique, qui régulent les rythmes physiologiques, neuroendocriniens et comportementaux en fonction de la duréedu cycle synchronisé par l'horloge interne. **(Freyheit., 2009).**

La rétine est liée au SCN par le tractus rétino-hypothalamique (TRH) qui constitue la voie directe majeure de projection . La rétine est aussi connectée au SCN via le feuillet intergeniculé latéral (IGL) par une voie indirecte et secondaire constituée par le tractus geniculo-hypothalamique (GHT) **(Hickey and Spear, 1976, Pickard, 1985).**
Il existe de nombreuses projections rétiniennes vers différentes régions du cerveau dont beaucoup ont des connexions réciproques avec le SCN via l'IGL **(Morin and Blanchard, 1998).**
Les différents photorécepteurs rétiniens transmettent l'information lumineuse au cerveau. Les bâtonnets permettent la vision en condition de faible lumière, Les cônes permettent la vision des couleurs. Ces deux types de cellules constituent la voie visuelle. Les cellules ganglionnaires à mélanopsine sont impliquées dans la régulation des rythmes biologiques. Leurs projections constituent la voie non visuelle et projettent vers des structures impliquées dans la régulation du système circadien, du réflexe pupillaire, du sommeil et de la vigilance **(Gronfier, 2009).**

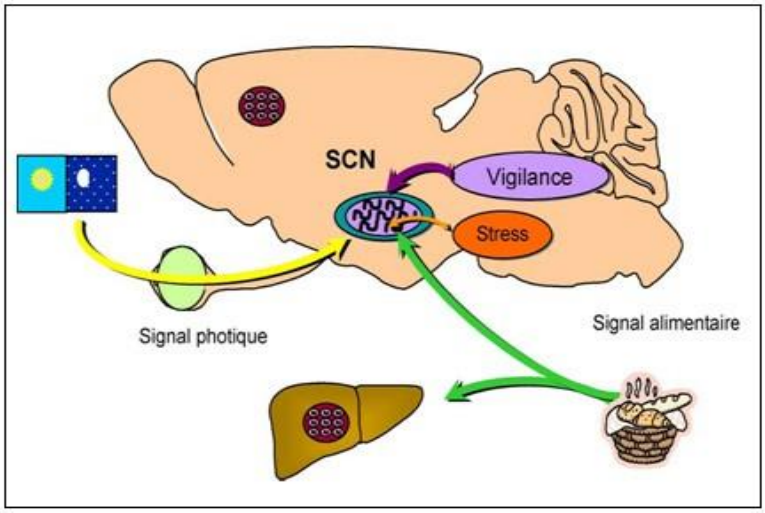


Figure 11 : Synchronisation du système circadien et ses différentes voies afférentes

(Dispersyn et al., 2010).

II.3. L'horloges périphériques

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

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

IV. Rythmicité circadienne du foie :

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

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

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

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

Matériels Et méthode

Matériels et méthode

I-Matériels biologique

I-1 Modèle animale

Le model animal choisi pour réaliser cette étude est un rongeur nocturne déserticole, la gerbille (*Gerbillus tarabuli*) appartenant à la famille des Muridae.

Ces animaux ont été capturés à la station de Béni-Abbès dans le Sahara Algérien (Sud-est de Béchar) le mois de janvier 2019 dans la hamada du Guire, à cinquante kilomètres à l'ouest de l'oasis de Béni Abbés.

En Algérie, localité de Béni Abbés qui représente le biotope de cette espèce, est une région caractérisée par un climat désertique de type méditerranéen avec des saisons pluvieuses au printemps et en automne. La température moyenne annuelle est voisine de 22°C. Les animaux ont été transportés puis gardés en captivité au niveau de l'animalerie de L' FSB/ USTHB.

I-2 La systématique de l'animal : (GRAY, 1825)

Règne : Animalia

Sous-régne : Metazoa

Super embranchement : Deuterostomia

Embranchement : Chordata

Sous-embranchement : Vertebrata

Classe : Mammalia

Sous-classe : Theria

Infra-classe : Eutheria

Ordre :Rodenta

Sous-ordre : Myomorpha

Famille : Muridae

Sous-famille : Gerbillidae

Genre *: Gerbillus tarabuli*

Espéce *: Tarabuli*



Figure12 : la morphologie de *Gerbillus*

I-3 Mode de vie et reproduction

Gerbillus tarabuli est une espèce nocturne, restant tous les jours dans leurs terrier ou l'air est saturé en humidité, elle sort pendant la nuit, quand le degré hygrométrique extérieur est le plus élevé (POULET, 2004).

Une grande homogénéité morphologique est observée chez cette espèce (*Gerbillus tarabuli*), caractérisé par une grande taille, un pelage dorsal de couleur sable à brun-orange clair, un pelage ventral blanchâtre a blanc pur, de gros yeux noir et des pattes longues à soles plantaire couvertes de poils, ainsi qu'une queue longue se terminant par un pinceau de poils sombres généralement bien visible.

Chez ce rongeur la période principale de reproduction s'étale du printemps jusqu'au début de l'automne avec une moyenne de quatre portées successives. Chaque portée comporte de 3 à 6 embryons par femelles, la durée de la gestation est de 22 à 28 jours (PETTER, 1961) et le repos sexuel est en janvier-février (Klein et al., 1975) .L'éspéce *tarabuli* se distingue des autres gerbilles par un caryotype de 2n = 40 (Grangeon 2002 ; Chevret et Dobigny, 2005).

I-4 Conditionnement des animaux

Douze Gerbilles males d'un poids corporel compris entre (30 g-60g), ont été placées dans une chambre au niveau de l'animalerie FSB/USTHB et logées dans des cages individuelles (35cm longueur, 22cm largeur et 15 cm hauteur). Maintenues à une photopériode standard de cycle 12 Lumière /12 Obscurité (12L/12D) (le début d'éclairage définit le zeitgeber time ZT 0= 10h00 matin et fin d'éclairage ZT 12 =22h00) et une température de 22±3 °C.

Les animaux reçoivent une nourriture constituée de grains d'orge et une source d'hydratation (carotte) *ad libitum.*

Apres une période d'acclimatation de 2 semaines sous des conditions contrôlés de la photopériode (cycle standard 12L/12D :12h de lumière et 12h d'obscurité) et d'une température de 25°C.

- **Repartions des animaux**

Après une période d'adaptation au laboratoire, les animaux sont soumis à un cycle nycthéméral standard (12L /12D). pendant 9 semaines ensuite nous avons séparé les animaux en deux Lots de 6 individus chacun:

- le 1er lot (16L/8D) : n = 6 individus ont été transféré à une photopériode longue de (16L/8D) pendant 9 semaines correspondant à la saison d'été dans leurs biotope, avec un début de l'éclairage ZT 0 = 10h00 matin et la fin de l'éclairage ZT 16 =02h00.

- le 2eme lot (8L/16D): n = 6 individus ont été transféré à une photopériode courte de 8h Lumière et 16h d'obscurité (8L/16D) pendant 9 semaines. Effectuant une saison inversée (printemps et hiver). Le début d'éclairage ZT 0= 10h00 matin et fin d'éclairage ZT 8=18h00.

La photopériode choisit a été réglée à l'aide d'une minuterie permettant le début de l'éclairement a 10h00, par l'utilisation des ampoules blanches Néon a 50 watts

III Protocole expérimental

III- 1 Technique histologique

La technique histologique comporte un certain nombre de manipulations aboutissant à la confection des coupes histologiques de 3-5 µm d'épaisseurs prêtes à l'observation au microscopique photonique après coloration.

Dans le but de d'étudier l'aspect histologique et structural du tissu hépatique chez les deux lots (16L/8D) et (8L/16D). le sacrifice des animaux a été réalisé en deux phases ; lumineuse et obscure.

III-1-1 Anesthésie des animaux

Les gerbilles ont été anesthésiées par une injection intra péritonéale d'uréthane 25% (1ml/100g de poids corporel).

III-1-2 La fixation

L'animal a été soumis à une fixation par perfusion intracardiaque qui débute par une solution d'héparine (0.1250ml/100g) suivi du liquide fixateur fraichement préparé PAF a 4% (para formaldéhyde a 4% dans du tampon phosphate a 0.1M cette étape est réalisé par l'introduction d'une aiguille du systéme de perfusion au niveau du ventricule gauche et l'oreillette droite étant perforée pour éviter l'éclatement des organes par la surcharge du fixateurs.

La perfusion a été réalisée avec un volume total de fixateur d'environ 150ml/ animal et a un débit d'une gouttes /seconde pendant 15 minutes.

III-1-3 Prélèvement

Le prélèvement tissulaire a porté sur le foie fixés pour une étude histologique.

III-1-4 Fixation des organes

La fixation consiste à préparer le tissu de manière à le préserver dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. Elle doit être immédiate après le prélèvement, Le

fixateur utilisé dans notre étude, est un mélange de para formaldéhyde à 4% dans du tampon phosphate à 0.1M (Annexe).

Le volume du fixateur doit représenter 10 fois le volume de la pièce.

III-1-5 Préparation des tissus pour coupes en paraffine

a. Lavage et déshydratation des organes

Le rinçage du foie a pour intérêt d'éliminé l'excès du fixateur, et se fait avec un tampon Phosphate de 5 bains de 5 minutes pour chaque lavage.

La déshydratation a pour but de substituer progressivement l'eau contenue dans les cellules. Elle déroule dans des bains d'alcool éthylique à concentration croissante (70°.95°.100°).

- 2 bains d'éthanol à70° pendant 10 minutes chacun.
- 2 bains d'éthanol à 96° pendant 10 minutes chacun .
- 3 bains d'éthanol à 100° pendant 15 minutes chacun .

Après la déshydratation, le foie est passés dans 3 bains successifs de butanol 8 heurs chacun. Le butanol est un solvant miscible à la paraffine qui sert à l'éclaircissement les pièces.

b. Imprégnation à la paraffine

Cette étape assure aux tissus une structure ferme nécessaire à la réalisation des coupes. Nous procédons à l'imprégnation des échantillons dans deux bains de paraffine pure fondue à 60°C dans l'étuve pendant 2h chacun.

c. Inclusion et confection des blocs

Le foie a été ensuite placé dans un moule (cassette) et rempli de paraffine pure. Après étiquetage, les blocs sont laissés à température ambiante jusqu'à ce qu'ils refroidissent.



Figure 13 : Confection des blocs par les barres de LEUCKART

d. Réalisation des coupes

Les blocs ainsi formés ont été débités en coupes transversales de 3um d'épaisseur à l'aide d'un microtome de type " AMIRICAN OPTICAL ". Nous obtenons ainsi des rubans que nous étalons ensuite à l'aide d'une solution d'eau gélatinée à 0.4 % sur des lames en verre numérotées. Ces dernières sont ensuite mises à sécher pendant 48 heures à l'étuve à 37◦ C.

e. Déparaffinage et réhydratation

Le déparaffinage se fait dans deux bains de xylène 10 minutes chacun , puis une réhydratation des coupes dans des bains d'alcools à degré décroissant (3 bains de 2 minutes), et un rinçage à l'eau distillée assurant la réhydratation finale des coupes.

f. Coloration des coupes

La coloration au l'hématoxyline éosine consiste à une coloration nucléaire à l'hématoxyline de Groat (5min), suivie d'une coloration de fond à l'éosine (de passage), le passage d'un colorant à l'autre se fait après rinçage par un filet d'eau courante.

Les coupes sont par la suite déshydratées par des passages dans des bains d'alcool à concentration croissante (70°, 95°, 100°) puis dans le xylène.

g. Montage et observation au microscope photonique

Les lames colorées et déshydratées sont ensuite montées entre lame et lamelle par le dépôt d'une goutte d'Eukitt.

L'observation des lames à été effectué au microscope photonique (Zeiss-axio-plan) et les photos ont été prises au grossissement x20, x40, x100 à l'aide d'un appareil numérique.

III-2 Etude Morphométrie

Cette étude est réalisée en effectuant, sur les photos prises, des mesures répétées de diamètre ou contoure nucléaire et taille des hépatocytes en utilisant le logiciel Axio Vision.

III-3 Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne plus ou moins erreur standard à la moyenne (SEM). La signification statistique des différences entre les groupes expérimentaux est évaluée par le test t de Fisher-Student à un seuil de 0.05. La différence entre deux moyennes comparées est statistiquement significative (*) si la probabilité p, lu en fonction du nombre de degrés de liberté (ddl=n1+n2-2) est égale ou inférieur à 5%.

Si $p > 0.05$, la différence est non significative (NS).

Si $0.001 < p < 0.01$: la différence est très significative (**).

Si $p < 0.001$, la différence est hautement significative (***).

Resultats et Descussion

Résultats

I. Etude de l'aspect structural du tissu hépatique

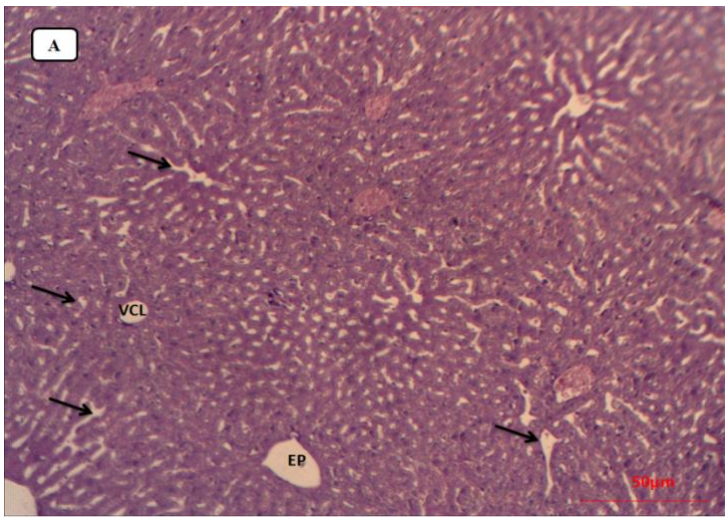
L'étude histologique nous a permis d'analyser des différences sur le plan structural du parenchyme hépatique entre la gerbille soumis à une photoperiode longue simulant l'été pour l'animal dans leur biotope(**16L\8D**) et la gerbille en photoperiode courte(saison inversée) (**8L\16D**)correspond à l'hiver pour l'animal.

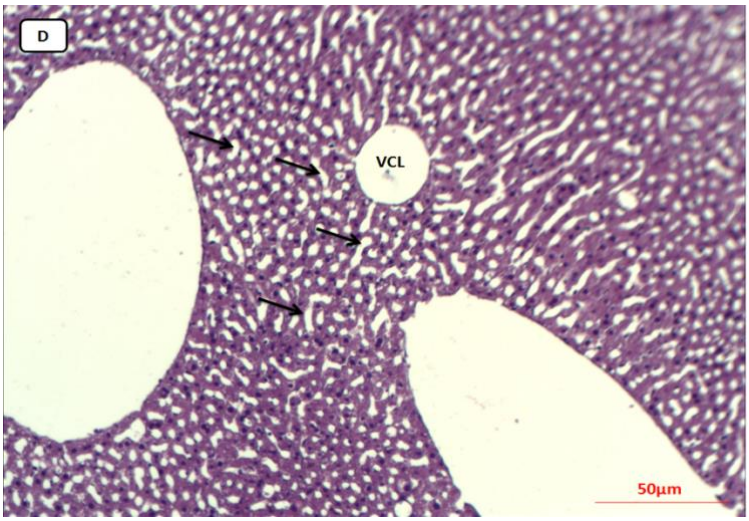
D'apres l'analyse des coupes histologiques de nos resultats, Nous avons observé que le foie du lot en (**16L\8D**) (photoperiode longue), montre une architecture hépatique bien organisée dont les lobules présentantsdes l'unités parenchymateuses bien structurées, de forme polyédrique avec des espaces portes à chaque somme (Figure14 A), ces derniers sont occupés par les branches des veines portes (vp) , des artères portes (ap) et des canaux biliaires (cb) (Figure14 , B). Les hépatocytes(fléche orange) sont des cellules polyédriques parfois binucléées (fléche jaune) sont agencées en travées (de Remak) disposées radiairement autour de la veine centrolobulaire (VCL). Notons aussi des capillaires sinusoïdes(fléche en noire) qui occupent les espaces entre les travées (Figure14 , C).egalement la présence de cellule kupffer indiquée par le cercle noir

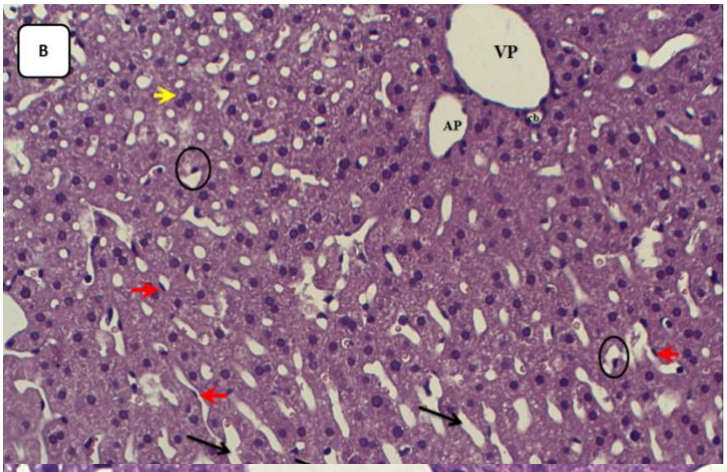
Néomoins, chez le lot (**8L/16D**)nous avons révélé une modification de la forme des hépatocytes , ce dernier contient des stéatose (des vacuoles opticement vides) fléche vert et une dilatation des capillaires sinusoïdesfléche noire (Figure 14, E). Notons également au niveau des espace portes (Figure 14, F).

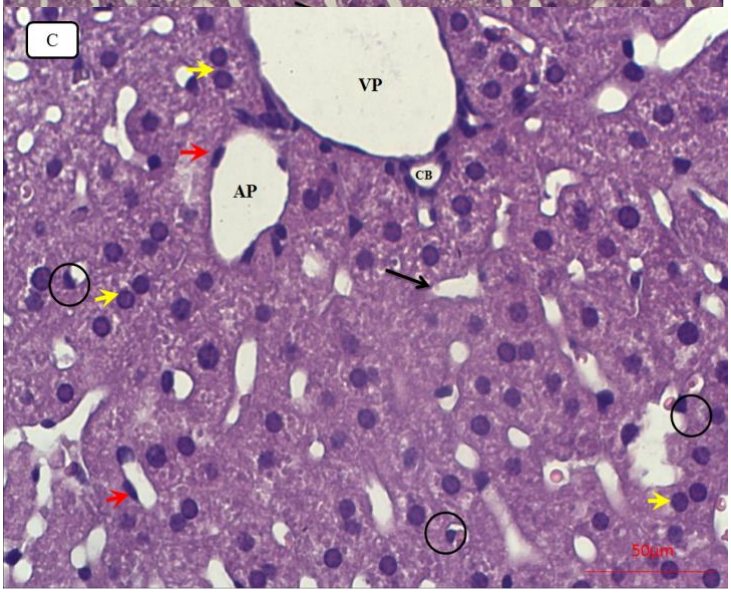
Cependant, un foyer inflammatoire a été observé chez le groupe **8L/16D**(correspond au groupe de saison inversée) montrant une importante infiltration leucocytaire d'incidence intra-lobulaire et péri-portale (Figure 14, F). qui n'a pas été observé chez le groupe 16L/8D.

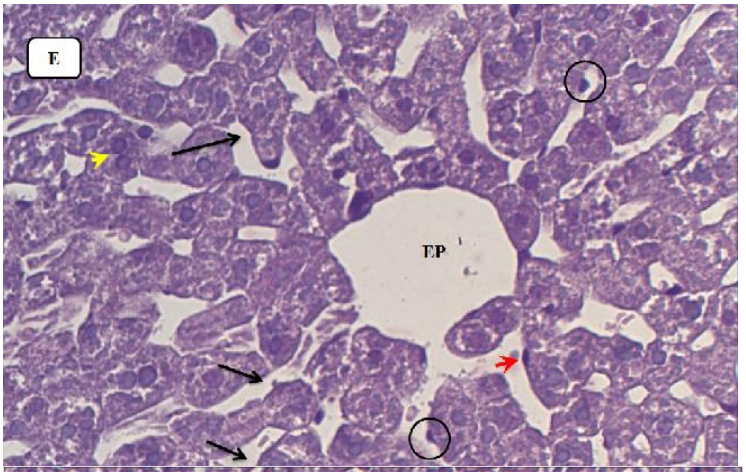
Chez le groupe 8L/16D nous avons noté aussi l'abondance des cellules à petit noyau dense plaquées contre l'endothélium (figure 14 ,E) représentent les cellules Kupffer au niveau de capillaires sinusoïdes dilatés tandis que chez les gerbilles en photoperiode 16L/8D les cellules de Kupffer sont à peine discernables.


A
VCL
EP
50µm


D
VCL
50µm


B
VP
AP


C
VP
AP
CB
50µm


E
EP

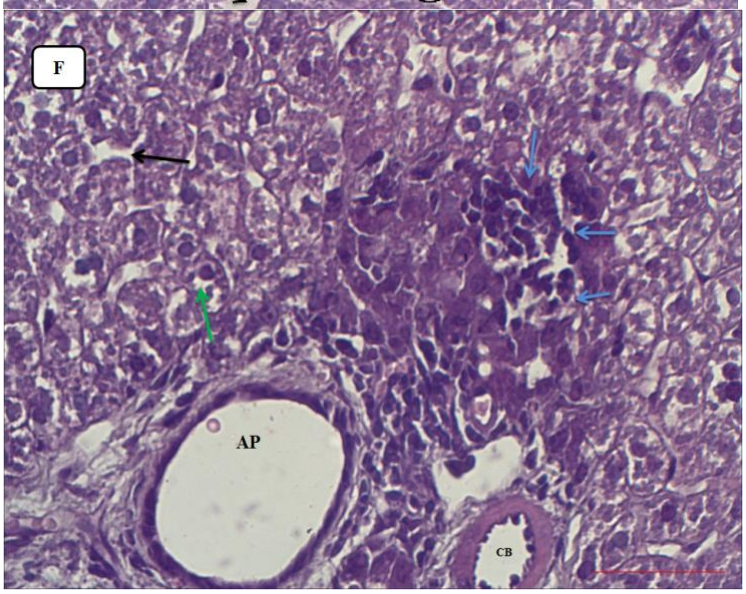

F
AP
CB

Figure 14 : Les différences structurales du parenchyme hépatique entre le gerbille de photopériode longue (**16L\8D**)et le gerbille de photopériode courte (**8L\16D**)

Le tissu hépatique de gerbilles **16L\8D** (A) montre une structure classique en lobule centré par une veine centre- lobulaire (VCL) et délimité par des espaces portes (EP).

A fort grossissements (B), cette coupe nous montre l'organisation des hépatocytes en travées de Remak sous forme de cordons cellulaires qui convergent vers la VCL. Ces travées sont séparées par des sinusoïdes (Flèche Noire).

En (C), Les espaces portes (EP) sont occupés par les branches des veines portes, des artères portes et des canaux biliaires.

Chez les gerbilles **8L\16D**, nous avons remarqué l'apparition de nombreux foyers inflammatoires (flèche bleu) conduisant à une altération de tissu hépatique, avec en (E) une dilatation des capillaires sinusoïdaux (flèche Noir). Notons aussi au niveau des espaces porte (F), un contingent inflammatoire. Et une abondance des cellules de Kupffer (cercle noir) ,et des hépatocytes contienne des stéatose (des vacuoles opticement vides) fléche vert

Etude morphometrique

- **Etude morphometrique entre la taille de cellule en phase longue et courte**

L'analyse statistique de la morphométrie réalisée sur moyenne de la taille cellule dévoileune différence hautement significative chez le lot de photopériode longue**16L\8D** avec**(298,68±12,24 µm**) , contre **(360,35±13,33µm)** retrouvée chez le lot de la photopériode (8L/16D).Variation de moyenne de la taille est un P=0,001691176

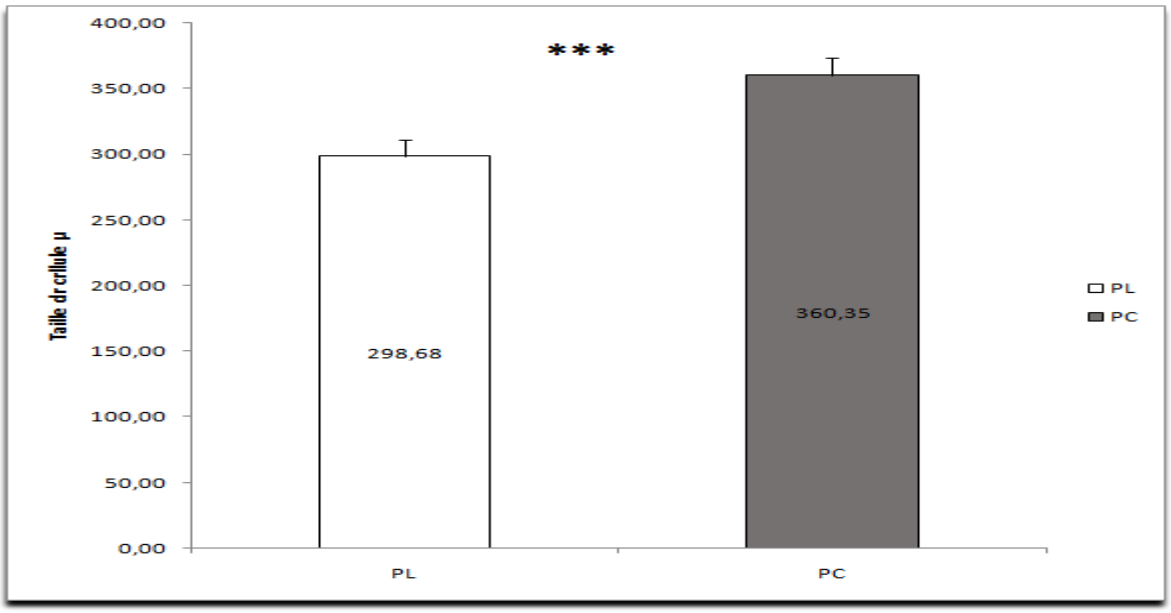


Figure 15 **:** Comparaison la taille de cellule hepatocytes en phase longue et courte

- **Etude morphometrique entre les noyau en phase longue et courte**

Cependant, la valeur moyennedu noyau mesuré chez le lot en photopériode de 8L/16Det hautement significative de **(37,76 ±1,64µm**),par rapport au lot en photopériode de 16L/8D, avec une moyenne de(**30,44 ±1,185µm)** avec une variation de moyenne est

p=0,00052845

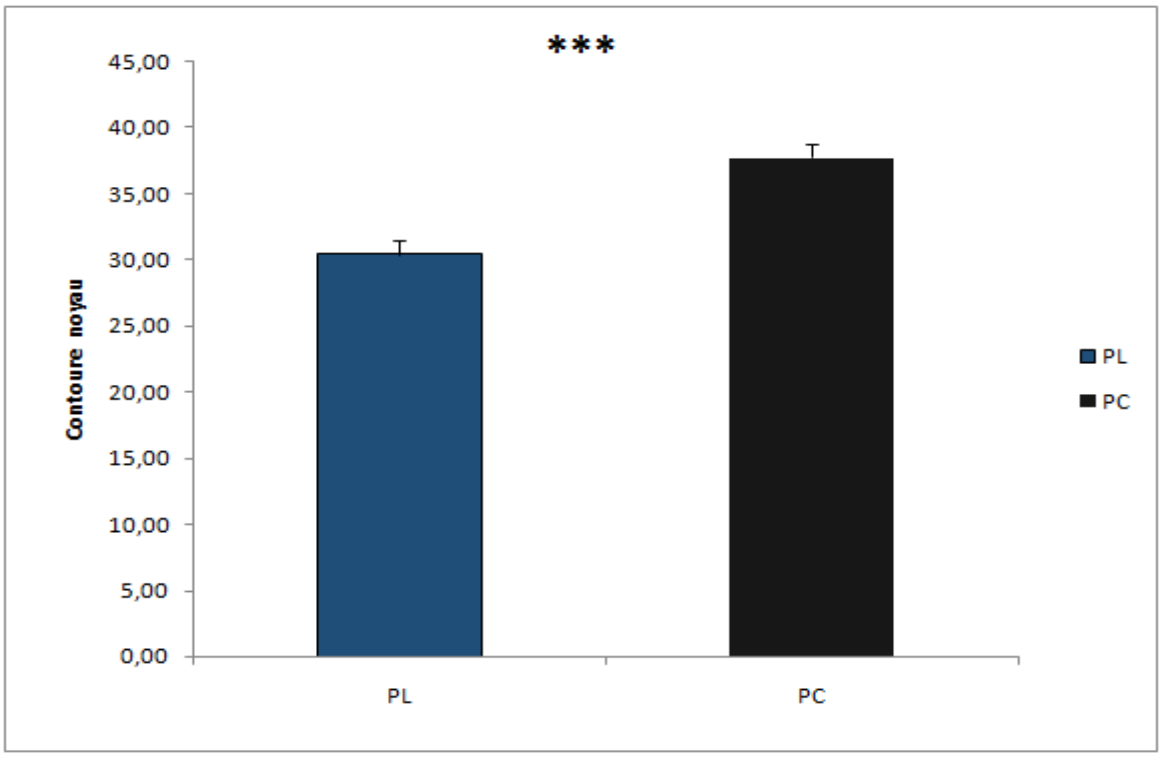


figure 16 : comparaison de noyau en phase longue et courte

- **Comparaison le nombre de b énucleation en phase longue et court**

la quantification du nombre de la bénucleation chez le lot en photopériode de 16L/8D a révélé une diminution hautement significative de (**4,73 ±0,38µm**),par rapport au lot en photopériode 8L\16D avec un nombre de (**8,33±0,41µm**),avec une variation de moyenne est p=0,005

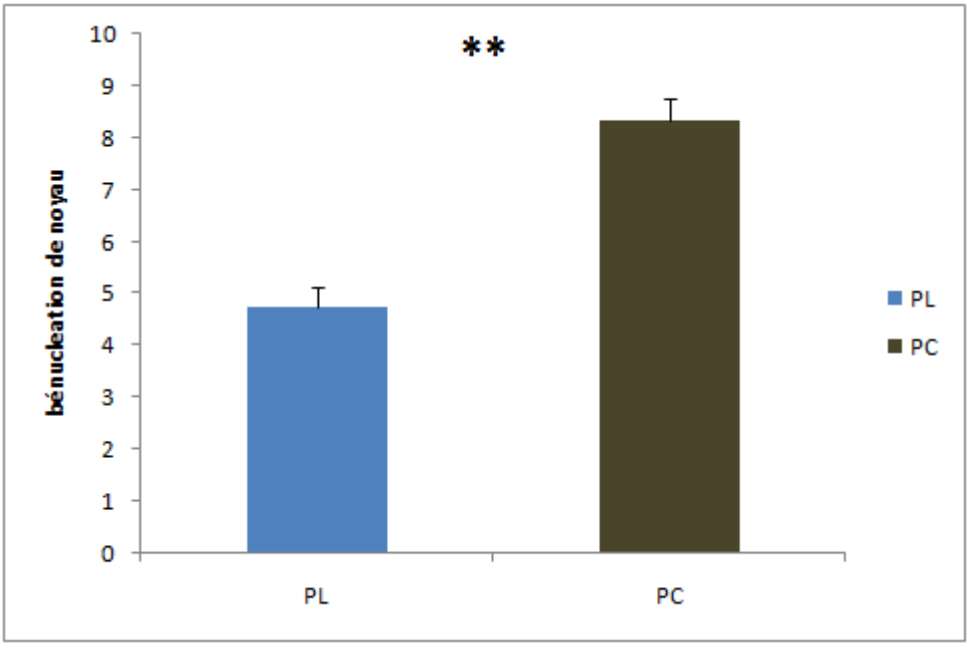


Figure 17 : bénucleation en phase longue et courte

- **Etude statistique du nombre de cellule kupffer en phase longue et coure**

L'analyse statistique du nombre de cellule kupffer après quantification a montré une réduction du nombre de ces cellules chez le lot en photopériode de 16L/8D (**7,93 ±0,45µm**),par rapport au lot en photopériode 8L\16D avec un nombre de (**9,73 ±1,01µm**), cette difference est hautement significative avec une variation de moyenne est p=0,05

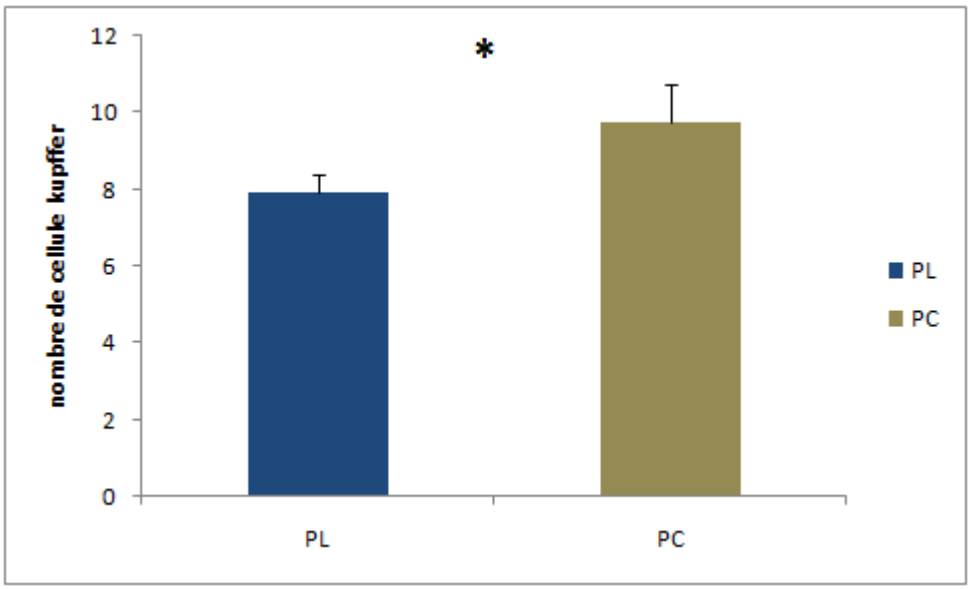


Figure 18 : nombre de cellule kupffer en phase longue et courte

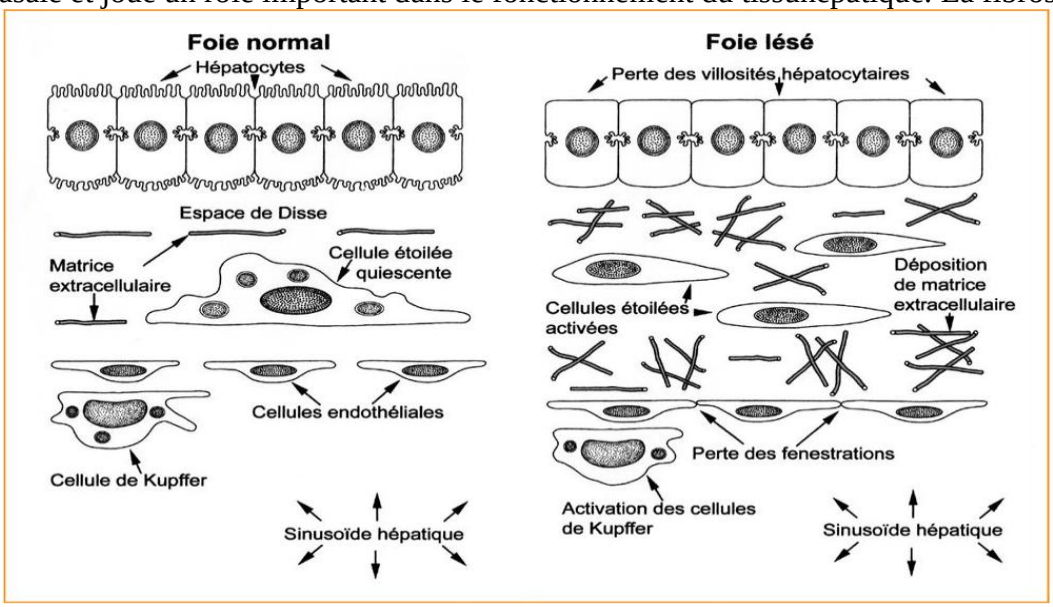
Discussion

Dans ce travail nous avons réaliser une etude entre phase photopériode longue **16L\8D été** et photopériode courte **8L\16D hiver** sur les tissus hépatiques chez les Gerbille tarabuli

Au niveau structural , en phase photopériode courte **8L\16D** une perte de l'architecture du parenchyme hépatique caractérisée par l'apparition des plusieurs foyers lésionnels, siège d'un processus inflammatoire associant une dilatation des capillaires sinusoïdaux, une prolifération des cellules de Kupffer et une infiltration leucocytaire Nos résultats sont en accord avec d'autres études(**E, Giostra „rt all … 2003)** qui parle de fibrose hépatique

Le comportement du tissue hépatique en cas de lesion schroniques est semblable, quelle que soit leur cause: la fibrose suit en general un en écrose hépatocytaire et l'inflammation; elle peat se developer dans différentes zones du lobule hépatique avec, au stade avancé, la formation de ponts fibreux porto-porte ou centroporte.(**Bataller R et Al …. Stellate celles astargert for treatment of liver fibrosis 2001)** La conséquence de ce processus est l'altération de l'architecture normale du foie, constituée par le lobule hépatique avec l'espace porte à sa périphérie et la vein ehépatique au centre, pour aboutir au remodelé cirrhotique constitué par des nodules entourés par du tissue fibrotique. Cette modification de l'architecture a comme première conséquence de perturber la circulation du sang venant de la veine porte et de l'artère hépatique, dont les branches terminales se trouvent dans l'espace porte, et qui conflue dans les sinusoïdes pour aller ensuite dans la veine hépatique centro lobulaire. Ceci est à l'origine de l'hypertension portale quel'on voit chez les patients atteints de cirrhose**.(Friedman SL et all … 2000)**

Le tissue hépatique normal comporte une composante épithéliale, représentée par les hépatocytes et les cellules biliaires, un réseau vasculaire sinusoidal constitué par les cellules endothéliales, associées aux macrophages tissulaires ou cellules de Kupffer, et des cellules périvasculaires mésenchymateuses appelées cellules étoilées ou cellules de Ito (fig. 18). L'espace entre les hépatocytes et les cellules endothéliales, appelé espace de Disse ou périsinusoïdal, contient également une matrice extra cellulaire qui fait fonction de membrane basale et joue un rôle important dans le fonctionnement du tissuhépatique. La fibros



ehépatiqueest due à la modification qualitative et quantitative de la composition de cette matrice extracellulaire.

FIGURE 19 : Fibrose hépatique Modification Tissulaire

D'autres auteurs indiquent que Les sinusoïdes hépatiques constituent un réseau capillaire extrêmement spécialisé dans lequel se font les échanges entre les hépatocytes et le sang circulant. Le cytoplasme des cellules endothéliales qui le composent est « fenêtré » par de multiples pores cytoplasmiques, ce qui permet les échanges entre les hépatocytes et le sang circulant par l'intermédiaire de l'espace de Disse, qui sépare la cellule endothéliale de l'hépatocyte. Sur le plan histologique, différentes lésions élémentaires affectant ce réseau vasculaire peuvent être observées, comme la dilatation sinusoïdale, la péliose ou encore la fibrose périsinusoïdale. Le syndrome d'obstruction sinusoïdale, anciennement appelé maladie veino-occlusive, est une pathologie grave des sinusoïdes hépatiques, caractérisée par une atteinte des cellules endothéliales sinusoïdales et par une obstruction des veines hépatiques terminales. Elle est potentiellement létale et survient le plus souvent après chimiothérapie, radiothérapie ou ingestion de tisanes particulières contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine (**Département de pathologie, Centre hospitalo-universitaire Henri-Mondor-Albert-Chenevier, Inserm U955, Équipe 18, Physiopathologie des hépatites virales et des cancers associés 2016)**

Nous avons également observe des changement a savoir le stéatose (vacuole opticement vide) et nos résultats sont en accord avec d'autres études **(Cassard-Doulcier AM, et all.... 2011 Inflammation hépatique liée à l'obésité)** Stéatose La stéatose est caractérisée par une accumulation de gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme des hépatocytes et la stéatohépatite par l'apparition d'infiltrats inflammatoires. La fibrose représente le tissu cicatriciel. Les dérégulations métaboliques qui mènent à l'accumulation de lipides au niveau des hépatocytes vont toucher toutes les étapes du métabolisme lipidique : une captation excessive des acides gras libres produits par la lipolyse au niveau du tissu adipeux, une accumulation de triglycérides, une augmentation de la lipogenèse hépatique,

Conclusion Et prespective

Conclusion

La présente étude a permis de montrer l'effet de la photopériode sur la structure du parenchyme hépatique au niveau tissulaire chez la gerbille saharienne (Gerbillus tarabuli)

Nos résultats montrent clairement que les gerbilles soumises à des différentes saisons présentent des changements dans leurs tissus, causés par une inflammation traduite par la présence des foyers leucocytaire.

Nous avons observé aussi une dilatation des vaisseaux sanguins, une augmentation de nombre des cellules de Kupffer,ainsi qu'une fibrose hépatique due à une augmentation des composants fibrillaires de la matrice extracellulaire.

Toutes ces observations indiquent une détérioration des cellules et une diminution de l'activité hépatique. Ces résultats sont expliqués par l'inversion des saisons considérer au temps que état de stress pour l'animal.

Nous avons constaté un dysfonctionnement des cellules hépatiques et soulignent l'importance du signal lumineux dans la régulation de l'horloge centrale et des horloges périphériques, en particulier l'horloge hépatique.

Il serait nécessaire d'approfondir, en utilisant la microscopie électronique à transmission pour identifier les altérations ultra structurales et morphologiques causées par cette perturbation accompagner par un marquage immunohistochimique de la Ki67 et P53 des marqueurs de prolifération .

Références

Références

- Aschoff. (1960). Composantes exogènes et endogènes dans les rythmes circadiens. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol; 25: 11-28.
- Amdaoud, M. (2007).Stabilité du rythme circadien des cyanobactéries: Investigation d'un couplage entre oscillateurs (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier- Grenoble I).
- Bray, M. S., W. F. Ratcliffe, M. H. Grenett, R. A. Brewer, K. L.Gamble, and M. E. Young. 2013. Quantitative analysis oflight-phase restricted feeding reveals metabolic dyssynchronyin mice. Int. J. Obes. (Lond) 37:843–852.
- Beard, M. R., & Jones, B. E. (2006). Hepatitis C virus and oxidative stress: a dangerous liaison. In Future Virology (Vol. 1, Issue 2, pp. 223–232). https://doi.org/10.2217/17460794.1.2.223
- Bogdan A. et Touitou Y. (2001).Rythme biologiques, nutrition et métabolisme .Elsevier Masson ,334 :59-63.
- Brown, K. E., Brunt, E. M., & Heinecke, J. W. (2001). Immunohistochemical Detection of Myeloperoxidase and Its Oxidation Products in Kupffer Cells of Human Liver. In The American Journal of Pathology (Vol. 159, Issue 6, pp. 2081–2088).
- (Bari, B .et al. 2010).
- Claire Mony, Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée. (2014). Centre Hépato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse - 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier - F-94800 Villejuif – France.
- Challet E. (2009). Horloges circadiennes, troubles métaboliques et chronobésité circadiens clochs, metabolic disorders and chronobesity. Obes, 3 :73-85. •
- Goldbeter A., 2010. La vie oscillatoire au cœur des rythmes du vivant. Odile Jacob : paris.Pp 367.
- Gupta S., 2000. Hepatic polyploidy and liver growth control. Semin Cancer Biol 10:161–171.
- Guidotti L G., Inverso D., Sironi L., et al., 2015. Immunosurveillance of the liver by intravascular effector CD8+ T cells. Cell. 161, 486–500.
- Hasting M H., Reddy A B ., Maywood ES., 2003. Aclockwork web: circadiantiming in brain and periphery, in health anddisease. Nat Rev Neurosci:4:649-61
- ISHIBASHI H., NAKAMURA M., KOMORI A., MIGITA K., SHIMODA S., 2009. Liver architecture, cell function, and disease.
- Ito Y., McCuskey R., 2007. Hepatic microcirculation. In: Rodes J, Benhamou J, Blei A, Reichen J, Rizzetto M. (eds.) Textbook of Hepatology: From Basic Sciences to Clinical Practice. 3rd edition. Malden, MA: Wiley-Blackwell Publishing
- Kazankov K., Jorgensen S M D., Thomsen K L., Moller H J., Vilstrup H., George J., Ju C., Tacke F., 2016. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: From pathogenesis to novel therapeutic strategies. Cell. Mol. Immunol. 13, 316–327.
- Kmiec Z., 2000. Cooperation of liver cells in health and disease. Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol. 161:1–151. Knolle
- Krenkel O.,Tacke F., 2017. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. Nat. Rev. Immunol. 17, 306–321.
- Knolle P A., Wohlleber D., 2016. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells. Cell. Mol. Immunol. 13, 347–353.

- Matsumoto K.,Yoshitomi H., Rossant J., Zaret K S., 2001. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. Science 294, 559–563.
- Modica S., Gadaleta RM., Moschetta A., 2010. Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm. Nucl Recept Signal 8: e005.
- Moore RY, Eichler VB.,1972. Loss of a circadian adrenal corticosteronerhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. Brain Res. 42:201—6.
- Mousset M., 2017. Foie du sujet âgé: une physiologie spécifique?: Conséquences pratiques afin d'adapter les soins
- Parker, M., Lamoureux, S., Challet, E., Deputte, B., Biourge, V., & Serra, J., 2019. Daily rhythms in food intake and locomotor activity in a colony of domestic cats. Animal Biotelemetry, 7(1).
- Rosenbaum J., Mavier T H., Dhumeaux H M., 1991. Interactions cellulaires dans le foie. Med Sci 7: 110–117.
- Rodés J., Benhamou J-P., Blei A., Reichen J., Rizzetto M., 2007. Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice, Malden, MA: Wiley-Blackwell Publishing
- Sendensky A., Dufour JF., 2011. Liver physiology. In: . Clinical gastroenterology: chronic liver failure. Springer Science+Business Media. pp. 33-45
- Strauss O., Phillips A., Ruggiero K., Bartlett A., Dunbar P. R., 2017. Immunofluorescence identifies distinct subsets of endothelial cells in the human liver. Sci. Rep. 7, 44356. doi:10.1038/srep44356 Medline
- Sørensen K K., McCourt P., Berg T., Crossley C., Le Couteur D., Wake K., and Simons K., Fuller SD., 1985. Cell surface polarity in epithelia. Annu Rev Cell Biol 1:243–288.
- Tahara Y., Shibata S., 2013. Chronobiology and nutrition. Neuroscience, 253C, 78–
- (TOUATI, 2010).
- Touitou Y., 1999 . Á propos des rythmes de vie chez l'enfant. Archives de Pédiatrie, 6, S289–S291. Touitou Y., 2006. Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique chez l'homme. L'Encéphale, 32(5), 834–839.
- Touitou Y., 2011. Désynchronisation de l'horloge interne, lumière et mélatonine.
- Touitou Y., Bégué P., 2010. Aménagement du temps scolaire et santé de l'enfant
- Tso P., McGill J., 2003. The physiology of the liver. In: Lippincott Williams & Wilkins, editor. Medical physiology. . pp. 514-525.
- Walter J., Burdelski M., Bröring D C.,2008. Chances and risks in living donor liver transplantation. Dtsch Arztebl Int 105: 101-107.
- WATERHOUSE J., KAO SWEINERT, D et al., 2005. Measuring phase shifts in humans following simulated time-zone transition : agreement between constant routine and purification methods. Chronobiol Int. 22 : 829-58
- . WATERHOUSE J., NEVILL A., FINNEGAN J et al., 2005. Further assessments of the relationship between jet lag and some of its symptoms. Chronobiol Int . 22 : 121-36.