REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

En vue de **l'obtention du diplôme de Master**

En science de la nature et de vie

Spécialité : biologie et pathologies cellulaires

Par :

BENDAOUD RAHMA

GHERRAK Aida

Sujet

Effet de la désynchronisation sur le foie chez un rongeur déserticole la gerbille *(Gerbillus tarabuli)*.

Soutenu publiquement le 12 /09 /2019. Devant le jury composé de :

NASRI. R	MAA	Université de Médéa	Président
MOUZAOUI. F-Z	MAA	Université de Médéa	Examinatrice
SALEM. S	MAA	Université de Médéa	Examinatrice
BENAFRI.N	MAA	Université de Médéa	Encadreur

Année universitaire 2019/2020

Sommaire

Introduction……. 1
I. 1.Anatomie du foie……... 2
I .2. Histologie ……..... 3
I .2. 1. Structure histologiques du foie ……... 3
I.2.2. Vascularisation hépatique …… 3
I.2.3. Les types cellulaires …….. 4
1. Les hépatocytes ……..... 4
2. les cellules endothéliales ……..... 4
3. les cellules küpffer ……... 5
4. les cellules étoilées (Ito) …….. 6
4.1. Types de différentiation des cellules Ito …… 6
4.1.1. La cellule hépatique quiescente ……... 6
4.1.2. La cellule hépatique activée ……..... 6
4.2. Le rôle des cellules étoilées ……. 6
5. cellules granuleuses ……..... 7
6. cellules ovales ……... 7
I.3. Les fonctions hépatiques …….. 8
I.3.1 fonction hématopoitique ……..... 8
I.3.2. fonction vasculaire …….. 8
I.3.3. fonctions métaboliques ……... 9
I.3.3.1 rôle du foie dans la transformation des sucres et des graisses (métabolisme glucidique et lipidique) ……..... 9
I.3.4. fonction de stockage …… 9
I.3.5. fonctions excrétoires …… 9
I.3.6. Rôle de détoxification du corps ……. 10
I.3.7. Rôle du foie dans le cycle de transformation de l'hémoglobine ……. 10
I.4. Physiopathologie du foie ……..... 11
I.4.1. Dans les hépatites aiguës …… 11
I.4.2. Les tumeurs hépatiques …… 11
I.4.3. Hypertension portale ……. 11
I.5. La régénération hépatique ……... 12
I.5.1. Les cellules et les facteurs impliqués dans une régénération hépatiques ……. 13

II. chapitre 2 : la désynchronisation …….. 15
II.1. Les rythmes biologiques …….. 15
II.1.1. Généralités ……. 15
II.1.2. Le concept des rythmes biologiques …… 15
II.1.3. Les rythmes circadiens ……. 16

II.2. L'horloge circadienne …… 17
II.2.1. La synchronisation du rythme biologique ……..…. 17
II.2.2. La désynchronisation du rythme biologique ……..…. 17
1. Désynchronisation d'origine exogène ……...…... 18
2. Désynchronisation d'origine endogène ……..……..……. 18
II.3. Les synchroniseurs de l'horloge circadienne ……. 19
1. Les synchronisateurs photiques ……..…….. 19
2. Les synchronisateurs non-photiques ……..…….. 19
II.4. Les marqueurs du système circadien ……. 20
II.5. La rythmicité dans le foie …… 20

Matériel et méthodes
I. Modèle biologique ……. 21
II. Conditionnement et régime alimentaire des animaux ……. 23
III. Techniques opératoires ……. 24
IV. Etude statistique …… 26

Résultats
I. Evolution du poids corporel de *Gerbillus tarabuli* pendant 8 semaines ..…… 27
II. Analyse histologique et structurale du tissu hépatique …….. 29
IV.1. Analyse topographique ……. 29
IV.2. Etude histochimique du foie de *Gerbillus tarabuli* ……. 30
Discussion …… 37
Conclusion et perspectives ……. 41
Références bibliographiques ……. 43

Remerciements

Je m'incline devant Dieu le Tout-Puissant qui m'a ouvert la porte du savoir et m'a aidé à la franchir.
Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre directeur de mémoire, Monsieur BENAFRI Nadir, maitre-assistant A, Université Yahia FARES, Médéa, nous le remercions de nous avoir encadré et orienté, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous remercions également Madame, SALEM Sabiha, maitre-assistant A à l'université Dr.Yahia FARES, Médéa, pour son encouragement et ses conseils.

Nous tenons également à remercier tous les membres de notre jury d'avoir acceptées d'évaluer notre travail.

Monsieur NASRI qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.
Mes dames, SALEM et MOUZAOUI, qui ont accepté sans hésitation et avec beaucoup de gentillesse d'examiner ce travail,
J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nous rencontrer et de répondre à nos questions durant nos recherches.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverai jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A ma précieuse offre de dieu, qui m'a tout le temps soutenu et encouragé, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect ; tes conseils sont gravés dans ma tête : mon adorable père Rachid

A ma douce mère Fariza, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit ; ton affection me couvre, ta bienveillance me guide, ta présence à mes cotés et tes prières ont toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A ma grande sœur, mon amie, ma confidente Fouzia, qui n'a cessé de m'encourager, de me conseiller et de me guider

A mon petit frère Wassim, qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

Sans oublier mon binôme Rahma pour son soutien moral et sa compréhension tout au long de ce projet.

A tous ceux que j'aime

Merci !

Aida

Dédicaces

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, que dieu te garde pour moi, à toi mon père Smaïl.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore Karima.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à tous mes frères surtout chamsedine et mes sœurs chahrazed et youssra, mes nièces surtout litissia, et mes neveux, je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis et collègues d'étude.

Sans oublier mon binôme Aida pour son soutien moral et sa compréhension tout au long de ce projet

RAHMA

La liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT: Alanine Transaminase

ASAT: Aspartate Transaminase

ATP : Adénosine triphosphate

CHC : Carcinome HépatoCellulaire

EGF : Epidermal Growth Factor

FC : Fragment Constant

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GPx : Glutathion Peroxydase

HDL : High Density Lipoprotein

HGF : Hepatocyte Growth Factor

HTP : HyperTension Portale

IG : ImmunoGlobuline

IL-6 : Interleukine 6

L/D : Light/ Dark

LDL : Low Density Lipoprotein

LH : Luteinizing Hormone

LPS : LipoPolySaccharide

MEC : Matrice ExtraCellulaire

NO : Monoxyde d'azote

NSC : Noyaux Suprachiasmatiques

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

SOD: Superoxyde Dismutase

TGF β : Transforming Growth Factor Bêta

TNF α : Tumoral Necrosis Facteur α

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Résumé

Les relations entre les êtres vivants et leur environnement requièrent des ajustements hormonaux, métaboliques et comportementaux indispensables au maintien des équilibres physiologiques et biochimiques. Dans ce contexte, la rythmicité circadienne apparait comme une caractéristique fondamentale assurant le déroulement des événements biologiques à un moment précis du jour ou de l'année.

Le présent travail vise à étudier l'effet de la perturbation du cycle lumière/obscurité sur les aspects morphofonctionnels du tissu hépatique chez un rongeur : *Gerbillus tarabuli*, espèce désertique nocturne. Il sera plus particulièrement centré sur l'impact de cette arythmie temporelle sur la structure du tissu hépatique.

Notre investigation a porté sur deux lots de gerbilles, l'un (témoin) soumis à un cycle nycthéméral standard (L/D: 12:12) et l'autre (désynchronisé) soumis à une perturbation chronique du cycle lumière-obscurité, en alternant un cycle standard (L/D : 12 :12) par un cycle perturbé (de L/D 20:04), en allongeant la phase lumineuse, pendant 8 semaines.

L'analyse comparée des deux groupes montre que la désynchronisation photique a conduit à une altération de l'architecture tissulaire par une nécrose hépatocytaire à l'origine de foyers inflammatoires largement disséminés. Ces foyers associent une dilatation des sinusoïdes et un recrutement des cellules de küppfer et des leucocytes. En outre, l'analyse histologique montre des changements morphologiques non négligeables présentés par une hypertrophie cellulaire et nucléaire suggérant une hyperactivité mécanique ou métabolique des hépatocytes. Ces changements témoignent de la l'affaiblissement de l'activité hépatique comme le confirme la déplétion en glycogène mise en évidence par les colorations à l'acide périodique de schiff.

De plus, l'extension de la trame conjonctive observée confirme un état de souffrance hépatique. Ces résultats sont interprétés comme étant une réponse à l'allongement de la phase lumineuse du cycle L/D correspondant à la phase de repos de l'animal.

Il ressort de cette étude qu'un déphasage entre le rythme endogène d'activité de l'espèce et le cycle journalier de l'éclairement a un fort impact sur la morphologie et corrélativement sur l'activité métabolique des cellules hépatiques.

Mots clés : *Gerbillus tarabuli*, arythmie circadienne, tissu hépatique, métabolisme.

Introduction

L'horloge circadienne est l'un des régulateurs biologiques les plus critiques pour toutes les entités vivantes contrôlant les processus comportementaux, physiologique et biochimiques. Agissant comme une minuterie multifonctionnelle, l'horloge circadienne organise le système homéostatique, y compris le sommeil et l'éveil, les sécrétions hormonales et diverses fonctions corporelles avec un cycle d'environ 24 heures. **(Rao et *al.*, 2016)**

Il y'a des horloges circadiennes endogènes dans la plupart des organismes. Largement considéré comme une adaptation au jour : les cycles nocturnes sur terre, un tel système de chronométrage circadien assure le rythme des réactions métaboliques et des processus physiologiques au bon moment de la journée et offre ainsi des valeurs adaptatives aux organismes vivants dans l'environnement cyclique. En effet, des études de compétition directe ont montrées qu'une horloge circadienne fonctionnelle était bénéfique à la croissance et à la survie le jour et la nuit. **(Shi M ; Zheng X., 2013)**

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

Il est raisonnable de suggérer que la lumière électrique affecte la physiologie et le comportement cause de l'importance du système circadien dans la réglementation des fonctions homéostatiques chez de nombreux organismes. **(LK Fonken et RJ Nelson., 2014)**

Il devient maintenant évident que la perturbation du système circadien avec l'exposition à la lumière la nuit provoque des répercussions physiologiques importantes. **(L.K. Fonken et R.J.Nelson., 2013)** et est corrélée aux dysfonctionnements cérébraux, aux maladies cardiovasculaires et aux troubles métaboliques. **(Shi M ; Zheng X., 2013)**

Compte tenu de l'indépendance de la rythmicité circadienne, de nombreuses études ont montré que les facteurs de stress externes pouvaient influer sur les processus de chronométrage circadiens. **(Rao et *al.*, 2016)**

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. De plus, l'augmentation de

l’exposition à la lumière la nuit est parallèle à l’augmentation globale de la prévalence de l’obésité. **(L.K. Fonken et R.J.Nelson., 2014)**

Le présent travail vise à étudier l’effet de la perturbation du cycle lumière /obscurité sur les aspects morphofonctionnels du tissu hépatique chez un rongeur : *Gerbillus tarabuli*, espèce désertique nocturne.

Rappel bibliographique

Rappel sur le foie

I.1. Anatomie du foie

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé dans l'hypochondre droit **(Tortora et Anagnostakos., 1988) (Figure 1)**. D'un poids moyen de 1400 à 1600 g chez l'homme, il mesure une dizaine de centimètres dans sa plus grande hauteur **(Deugnier., 2005)**.

Le foie est la plus grosse glande du corps. Il reçoit une vascularisation particulièrement abondante car, en plus d'être irrigué par l'artère hépatique, il est desservi par la veine porte qui lui livre toutes les substances absorbées au niveau de l'intestin, à l'exception des lipides **(Hould, 1983).**

Il joue un rôle important dans une variété de fonctions essentielles telles que : la digestion, l'épuration, le stockage, la désintoxication du sang ainsi que la production et la sécrétion des composants du plasma et de la bile **(LeCluyse *et al*. 2012).**

Le foie est une glande amphicrine, car il produit des secrétions de type endocrine et de type exocrine **(Hould., 1983)**, les cellules hépatiques déversent leur sécrétion endocrine dans la vascularisation sanguine, et leur sécrétion exocrine, la bile, dans les canaux excréteurs, les canaux biliaires **(Gartner et Hiatt, 2004).**

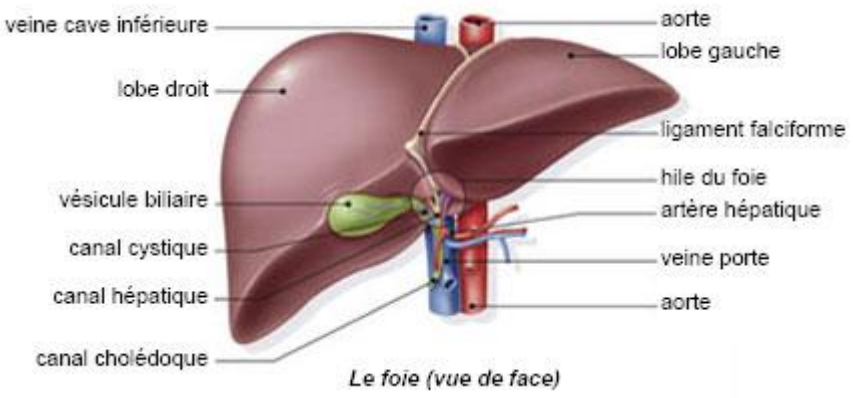


Figure 1: Schéma illustrant la structure globale du foie (adaptée du Larousse Médical)

I.2. Histologie

I.2.1. Structure histologique du foie

Le foie est la glande la plus volumineuse de l'organisme et il assure plusieurs fonctions importantes. Il présente un aspect rouge brunâtre. Il est très richement vascularisé, ce qui lui confère cette couleur foncée. Pas moins d'un litre et demi de sang traverse cet organe chaque minute. Il est composé de deux parties, un lobe droit volumineux et un lobe gauche plus petit. Il est situé pour sa plus grande partie du côté droit de la cavité abdominale, juste au dessus du duodénum. **(Sigal S.H *et al* 1992 ; LeCluyse *et al.* 2012 ; Corbineau 2011 ; Bidault Godard 2011)**

Histologiquement, le parenchyme hépatique est constitué de lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine centrolobulaire.
L'espace porte **(figure 2)** est constitué d'un tissu conjonctif contenant : une branche veine porte, une branche de l'artère hépatique etun ou plusieurs canaux biliaires interlobulaires.

Les hépatocytes sont disposés en travées et séparés par les sinusoïdes. La première rangée d'hépatocytes bordant un espace porte constitue la lame bordante hépatocytaire. **(Guyton., 1995; Kmiec., 2001)**
De la surface totale des hépatocytes, une proportion de 70 % est exposée au flux sanguin des sinusoïdes.
Les sinusoïdes sont bordées de cellules endothéliales et de cellules de Küpffer (histiocytes tissulaires).
Les sinusoïdes drainent le sang provenant de l'espace porte vers les veines centrolobulaires (qui se drainent vers les veines sus-hépatiques). **(Lamers W.H et al. 1997)**

I.2.2. Vascularisation hépatique

La veine porte draine le sang veineux provenant de la cavité abdominale, elle pénètre dans le foie par le hile et se ramifie pour former les branches de la veine porte qui sont situées dans les espaces portes.
L'artère hépatique, branche du tronc cœliaque, pénètre par le hile hépatique et se ramifie pour donner naissance aux branches de l'artère hépatique situées, elles aussi, dans les espaces portes. **(Saxena R *et al* 1999) (Guyton, 1995 ; Kmiec., 2001)**

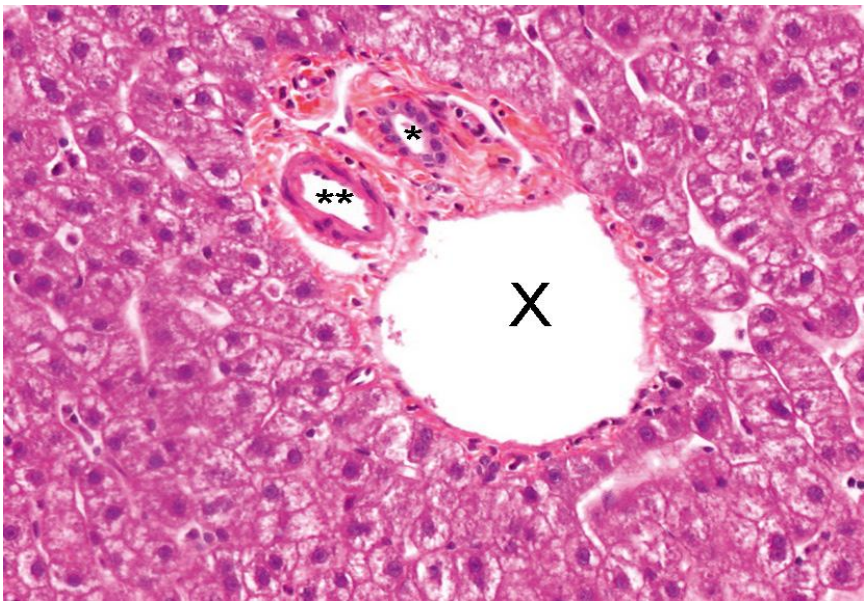


Figure 2 : L'espace porte contient une branche de la veine porte (X), de l'artère hépatique (**), et un canal biliaire (*). Les hépatocytes apparaissent roses avec un noyau central

(LeCluyse *et al.*, 2012).

I.2.3. Les types cellulaires

1. Les hépatocytes

Sont des cellules de forme polyédrique possédant au minimum six à huit faces **(Hould, 1983)**, elles représentent 60 % de la population cellulaire du foie. Chaque hépatocyte est en rapport avec une capillaire sinusoïde sur au moins une de ses faces et en rapport avec d'autres hépatocytes sur les autres faces **(Gartner et Hiatt, 2004)**. Elles ont un noyau volumineux, sphérique et central, dans lequel on peut distinguer un ou deux nucléoles et une chromatine fine distribuée de façon uniforme ; **(Hould, 1983)** elles sont impliquées dans la majorité des fonctions métaboliques et de synthèse hépatique **(Blouin et *al.*, 1977 ; Pastor and Suter 1999)**. Elles permettent le transport d'une grande gamme de substances endogènes ou exogènes du sang vers les canalicules biliaires via la bile.

2. Les cellules endothéliales

Elles représentent 15% de l'ensemble des membranes plasmiques du foie, pour 2.5% des cellules du parenchyme lobulaire (prolongements très fins), ne possédent pas de membrane basale, elles ont un cytoplasme fenêtré **(Gandillet, 2004)**, un filtre de liquides échangés entre la lumière du sinusoïde et l'espace de DISSE **(Scoazec, 1999)** et une Barrière contre les

cellules sanguines, les bactéries et certains virus. Ces cellules filtrent le passage des particules de plus de 0.2µm comme les chylomicrons. **(Maitre et Blicklé, 2008)**

Extraction hépatique du cholestérol modulée par la limitation à l'entrée des résidus de chylomicrons dans l'espace de DISSE est sont dotées d'une Capacité d'endocytose de différents composés: Transferrine, Céruléoplasmine, HDL, LDL modifiés, VLDL, Transcobalamine II, Composants de la MEC: Acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, glycosaminoglycanes **(LeCluyse *et al.*, 2012 ; Malik R. *et al* 2002)**.

Les cellules endothéliales recouvrent les cellules étoilées et empêchent le passage des molécules synthétisées dans l'espace de DISSE vers le sang y circulant **(Scoazec, 1999).**

3. Les cellules de Küpffer

Famille des monocytes-macrophages (macrophages résidents du foie) ont une forme étoilée,

Elles présentent 10% du nombre total des cellules du foie, > 70% du système réticulo-endothélial et arrimées aux parois des sinusoïdes **(Gandillet, 2004)**.

Les cellules Küpffer sont localisées dans la zone portale du lobule hépatique et sont responsables de l'élimination de divers composés de la circulation portale (substances toxiques, complexes immuns, endotoxines, bactéries…), portent en surface des récepteurs du Fc

Elles sont dotées d'activité lysosomale **(Maitre et Blicklé, 2008)** qui est initiée par la liaison de particules opsonisées par la fibronectine aux récepteurs du Fc des Ig, puis une dégradation se faisant dans les lysosomes et une excrétion dans la bile via les hépatocytes pour les dérivés solubles. Les dérivés insolubles peuvent participer à la formation de granulomes autour des cellules de Küpffer -Production de quantité importante de TGFβ1, puissant inducteur des cellules étoilées

Elles jouent un rôle dans la Stimulation de la prolifération et la différenciation des cellules étoilées en myofibroblastes. **(Sunman *et al.*, 2004 ; Wu *et al.*, 2006 ; Higuchi *et al.*, 2007 ; Morgan 2009 ; Malik R. *et al.*, 2002)**

4. Les cellules étoilées (ou cellules ITO)

Les cellules étoilées, appelées aussi : cellules de ITO, lipocytes, cellules à vitamine A, présentent 5 à 8 % des cellules hépatiques sont de localisation périsinusoïdale **(Maitre et Blicklé, 2008)**.

4.1. Types de différentiation des cellules Ito

4.1.1. La cellule hépatique quiescente

C'est une Cellule mésenchymateuse d'aspect étoilé qui possède de longues branches cytoplasmiques se ramifiant elles-mêmes en spicules et s'allongeant parallèlement à la barrière endothéliale du sinusoïde, elle a des rapports étroits avec les cellules endothéliales et hépatocytaires ; Les branches contiennent des vacuoles lipidiques (esters de vitamine A). **(Clément B *et al.*, 1985)**

4.1.2. La cellule hépatique étoilée activée

Les cellules étoilées subissent une différenciation en myofibroblaste puis une multiplication. Leur activation se caractérise par la perte des longues branches cytoplasmiques et des vacuoles lipidiques et une expression de myofilaments d'actine-myosine. **(Ramadori G *et al*, 1990)**

4.2. Les rôles

- Stockage et homéostasie de la vitamine A (Stockage de 80 % des réserves et Homéostasie de la vitamine A). **(Senoo H *et al*, 1990)**

-Remodelage de la matrice extra-cellulaire (Production des composants de la MEC ainsi que ses substances de dégradation) **(Taub, 2004)**.

-Production de facteurs de croissance et de cytokines pour la communication intercellulaire dans le foie (TGFβ1-PDGF) **(Friedman, 2006 ; LeCluyse *et al*., 2012)**.

-Régulation du flux sinusoïdal par contraction/dilatation de la lumière du sinusoïde (sous l'action des : hormones de la vasoconstriction et de la vasodilatation, Contraction/relaxation de la cellule étoilée par interaction actine-myosine par Ca2+ et l'ATP et la régulation de la pression /flux à travers la barrière sinusoïdale).

5. Cellules Granuleuses

Les cellules granuleuses, appelées aussi ‘’natural killer’’ ou cellules en puits (pit cells), ont un aspect de lymphocytes granuleux, ses organites sont tous situés du même côté du noyau.

Elles ont un comportement de natural killer, vis à vis de certaines cellules tumorales et peut être de cellules infectées par certains virus **(Nakatani et *al.*, 2004),** et une activité cytotoxique induite par les lymphokines **(Glaser et *al*., 2009)**.

6. Cellules Ovales

Les cellules ovales, équivalent des cellules souches hépatiques d’origine débattue, pourraient dériver du canal de HERRING ou des cellules hématopoïétiques.

Cellules non parenchymateuses à noyau ovalaire ayant la capacité de se différencier en hépatocyte, en cellule biliaire ou même en cellule épithéliale intestinale après agression aiguë et peut être chronique du foie.

Elles pourraient participer à la genèse des CHC (carcinome hépatocellulaire) ou des cholangiocarcinomes (métaplasie intestinale le long de l’arbre biliaire avant le développement du cholangiocarcinome). **(Laperche Y, 2007)**

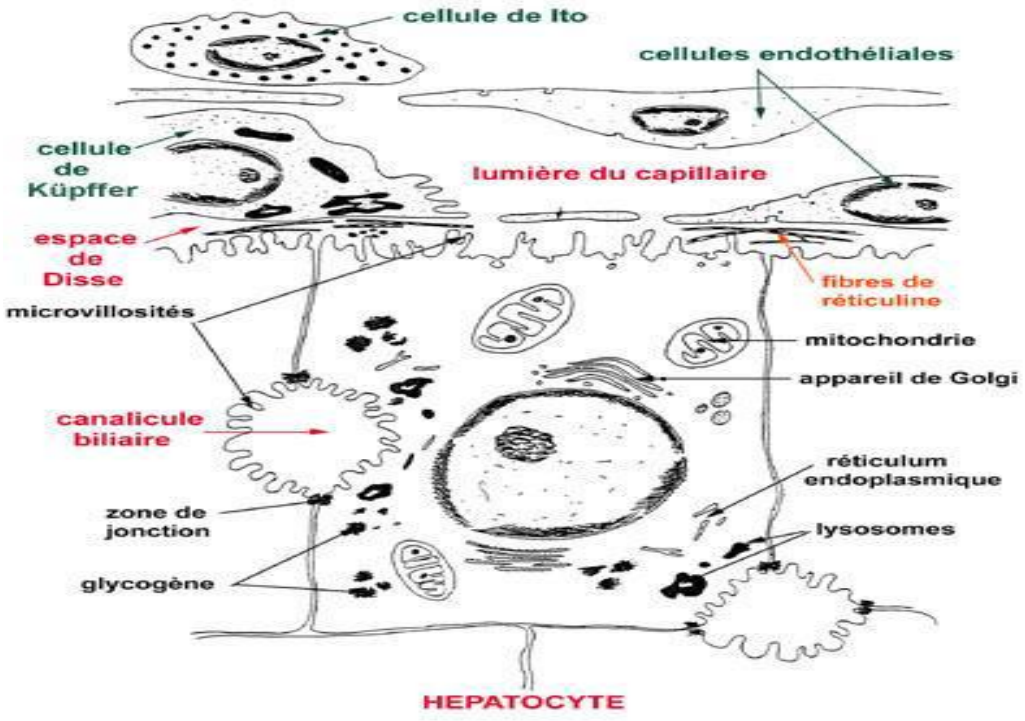


Figure 3 : Représentation schématique des différents types cellulaires hépatiques et leurs localisations **(Benhamou et Erlinger, 2008)**.

I.3. Les fonctions hépatiques

Le foie est à l'origine d'un éventail d'activités métaboliques : régulation énergétique après traitements des substrats alimentaires, synthèse (protéique, lipidique et glucidique), défense de l'organisme vis-à-vis des toxines endogènes et des xénobiotiques **(Stevens et Lowe., 2006 ; Moore et Dalley, 2007 ; Benhamou et Erlinger, 2008 ; Young et *al*., 2008)**, car il est interposé entre les apports nutritionnels et la circulation générale **(Maitre et Blicklé, 2008)**.

I.3.1. Fonction hématopoïétique

Le foie participe à la formation de l'hémoglobine grâce à ses réserves en fer et en vitamine B12 **(Maitre et Blicklé, 2008)**.

I.3.2. Fonctions vasculaires

Le foie étant le principal réservoir sanguin de l'organisme, est situé de façon à recevoir le sang veineux provenant de l'intestin via la veine porte, il intercepte en premier les nutriments produits par la digestion des aliments **(Maitre et Blicklé, 2008)**.

I.3.3. Fonctions métaboliques

Il participe à un immense trafic biochimique, à la fois anabolique et catabolique, qui va du métabolisme des carbohydrates à la synthèse et dégradation des protéines en passant par le métabolisme lipidique **(Maitre et Blicklé, 2008)**.

Il possède ainsi, grâce aux hépatocytes, un rôle dans la synthèse de l'urée, de l'albumine et intervient dans le métabolisme glucidique (stockage du glycogène, néoglucogenèse) et donc le contrôle de la glycémie, ainsi que dans les métabolismes lipidiques (β-oxydation des acides gras, synthèse de cholestérol et de phospholipides, lipogénèse) et protéique (transformationdes acides aminés, formation des protéines plasmatiques, sauf les immunoglobulines, catabolisme de l'ammoniaque en urée) **(Koolman et Röhm, 1994)**.

I.3.3.1. Rôle du foie dans la transformation des sucres et des graisses (métabolismes glucidique et lipidique)

Les sucres appelés glucides (glucose, fructose, galactose) sont transformés en glycogènes et stockés au sein des cellules du foie.

En fonction des besoins du corps, le foie retransforme ensuite ce glycogène en glucose, et le libère dans la circulation sanguine. Si les réserves de glycogène sont épuisées, les cellules hépatiques sont capables de fabriquer du sucre à partir de protéines (acides aminés) notamment. On parle alors de néo-glucogénèse.

Les graisses appelées lipides, arrivant dans le foie, sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules du foie. En réponse aux besoins d'énergie du corps, ces triglycérides peuvent être utilisés.

I.4. Fonction de Stockage

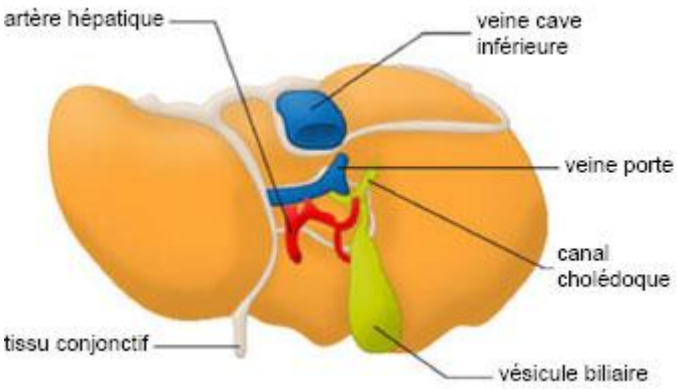
Le foie stocke le glycogène, les vitamines A, D et B12 ainsi que le fer au sein d'une structure protéique multimérique appelée la ferritine **(Gandillet, 2004)**.

I.5. Fonctions excrétoires

Le foie produit la plupart des éléments composant la bile par le processus de la cholérèse. Ce liquide complexe se déplace dans les canalicules biliaires en sens inverse du flux sanguin, des hépatocytes périveineuses vers les hépatocytes périportales **(Schlienger et Borg, 1999)**. Les sels biliaires jouent un rôle dans l'émulsion, la dégradation des globules de graisses en fines

gouttelettes graisseuses en suspension, d'environ 1 µm, et l'absorption des graisses après la digestion **(Tortora et Anagnostakos, 1988)**.

I.6. Rôle de détoxification du corps



Certains éléments qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de transformer (dégradation) ces éléments en produits non-toxiques.

Les produits non toxiques qui se dissolvent dans les graisses (lipo-solubles) sont ensuite reversés dans la bile qui sera amenée dans l'intestin, et éliminée dans les selles.

Figure 4 : Schéma montrant la vascularisation du foie

Les produits qui se dissolvent dans l'eau (hydro-solubles) sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines.

Ainsi, l'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon (fin du tube digestif), possède une forte toxicité neurologique. Menée au foie par la veine porte, l'ammoniaque est transformée par les cellules du foie en urée, puis l'urée est apportée aux reins et sortie par les urines.

1. Rôle du foie dans le cycle de transformation de l'hémoglobine

Le foie joue aussi un rôle essentiel dans le cycle de transformation de l'hémoglobine.

A savoir avant de continuer : L'hématie =érythrocyte= globule rouge

Les globules rouges sont les cellules du sang. A l'intérieur des globules rouges, il y a l'hémoglobine.

Les globules rouges, qui composent notre sang, ont une durée de vie d'environ 120 jours. À la fin de cette période, ils sont détruits dans la rate.

La rate transforme l'hémoglobine en une nouvelle substance appelée bilirubine libre. La bilirubine libre est toxique. Elle possède une couleur jaune caractéristique. Elle parvient alors au foie par les vaisseaux sanguins. Le foie la transforme en bilirubine conjuguée. Grâce à

cette transformation par le foie, la bilirubine n'est plus toxique. Celle-ci est ensuite déversée dans la bile, dont elle est un des composants majeurs : c'est elle qui est responsable de la couleur jaunâtre de la bile et, lors de son arrivée dans l'intestin, donne la couleur jaune / marron des selles.

I.4. Physiopathologie de foie

Le foie est un organe essentiel à la vie chez tous les mammifères. Il est un organe central du métabolisme énergétique et des substances xénobiotiques auxquels l'individu est exposé.
Le foie est la cible d'agressions diverses, telles que les virus, l'alcool, les substances chimiques présentes dans l'alimentation ou l'environnement de vie. Il subit également des transformations pathologiques profondes, lors du diabète ou de l'obésité.

Le parenchyme hépatique peut réagir à ces agressions de façon aiguë aboutissant à une hépatite fulminante où la nécrose massive des hépatocytes provoque une insuffisance hépatique qui peut s'avérer létale en l'absence de transplantation. Cependant, on observe souvent une réponse chronique, caractérisée par le développement d'une stéatose ou par des degrés variables de nécrose hépatocytaire, d'infiltration tissulaire des cellules inflammatoires, et de fibrose. La progression de ces conditions pathologiques peut aboutir au développement d'une cirrhose hépatique voire d'un carcinome hépatocellulaire. **(Friedman, 2000)**

I.4.1. Dans les hépatites aiguës ou chroniques

Les cellules étoilées sont activées en myfibroblastes, produisent le TGFβ 1 et de PDGF, les myofibroblastes se prolifèrent et hyperproduire la MEC (matrice extracellulaire) et ses composants

I.4.2. Les tumeurs hépatiques :

Encorbellement fibreux des tumeurs

I.4.3. Hypertension Portale

Déséquilibre de la balance endothéline (diminuée) / NO (augmenté)
Vasoconstriction sinusoïdale
Elévation des résistances vasculaires hépatiques
HTP par bloc intra-hépatique **(Friedman, 2000)**

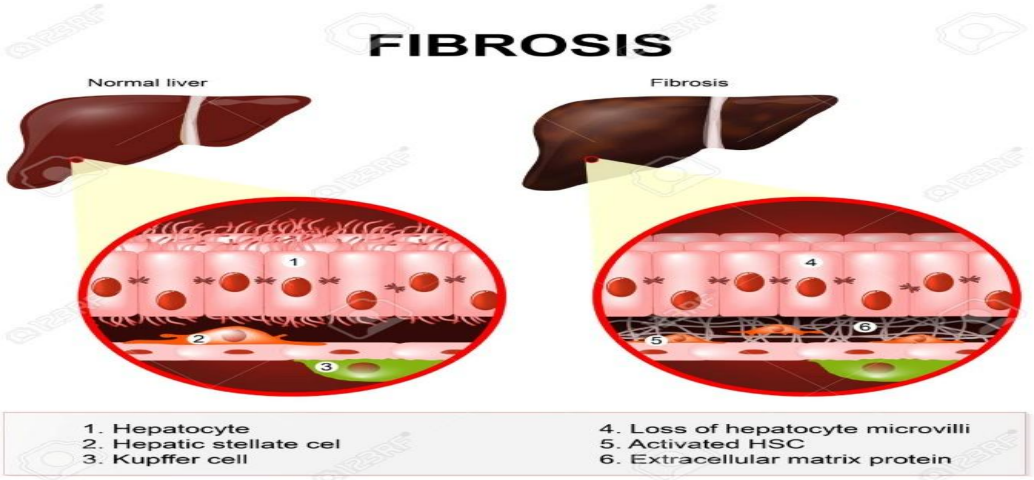


Figure 5 : Schéma comparatif entre un foie normal et un autre atteint d'une fibrose **(Touitou et Haus., 1994)**

I.5. La régénération hépatique

Le foie a des fonctions qui l'exposent à des agressions variées et expliqueraient en partie pourquoi, chez les mammifères, le foie a conservé au cours de l'évolution une exceptionnelle capacité de régénération. Cette propriété du foie est utilisée dans la prise en charge de certaines pathologies hépatiques. Ainsi, elle permet d'envisager l'hépatectomie partielle avec peu de complications à long terme, notamment dans le contexte d'une résection tumorale. De plus, la transplantation d'un greffon hépatique issu d'un donneur vivant est également possible pour remplacer le foie non fonctionnel d'un patient, puisque le foie rémanent du donneur ainsi que le greffon chez le receveur régénéreront pour restituer un foie de taille normale ; pour cela, 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 hépatocytes qui disparaissent à raison d'une division pour 10000 cellules. En réponse à une perte tissulaire, suite à des agressions constantes par des agents toxiques et pathogènes (Alcool, tabagisme, produits chimiques, toxines endogènes et des xénobiotiques…), le foie peut initialiser un puissant processus de régénération **(Baghriche., 2008)**.

Il est déjà bien établi que la régénération mobilise un très grand nombre d'acteurs cellulaires et moléculaires, non seulement localement dans le foie, mais aussi dans tout l'organisme. Ces interactions vont réguler la progression du cycle des différents types cellulaires du foie ainsi que la survie des hépatocytes exposés à de nombreux stress lors de la régénération. **(Taub R.,2004).** Cette régénération anatomique est également fonctionnelle, elle est une réponse

rapide permettant de faire face à une insuffisance hépatique aiguë, de guérir les nécroses hépatiques, et d'autoriser les exérèses chirurgicales les plus étendues. **(Court et *al.*, 2002)**

I.5.1. Les cellules et les facteurs impliqués lors d'une régénération hépatique

En cas d'agression hépatique, les cellules souches seraient sollicitées pour participer à la régénération du foie **(Leevy, 1998 ; Fausto, 2001 ; Alison, 2002 ; Koniaris et *al.*, 2003)**. L'implication des cellules souches dans la régénération hépatique varie en fonction de la sévérité des lésions. Si l'agression est minime, les capacités de prolifération des hépatocytes suffisent à assurer la régénération du parenchyme hépatique. Si l'agression est sévère, les cellules souches hépatiques sont mises en jeu et prolifèrent, pour donner naissance à des populations nouvelles capables de se différencier en hépatocytes ou en cellules biliaires intrahépatiques **(Scoazec, 2003)**.

En cas d'hépatectomie partielle ou lésions hépatiques, plusieurs signaux sont initiés simultanément dans le foie. Les facteurs dérivés de l'intestin, tels que les lipopolysaccharides (LPS) qui augmentent après une lésion hépatique ou hépatectomie et atteignent le foie à travers le sang portal. Ils activent les cellules hépatiques non parenchymateuses (y compris les cellules de küpffer et les cellules étoilées) qui secrètent du TNF α (Tumoral Necrosis Facteur α) et l'interleukine IL-6. D'autres facteurs sont libérés à partir du pancréas (insuline), du duodénum ou de la glande salivaire (Epidermal Growth Factor ; EGF), de la glande surrénale (noradrénaline), de la glande thyroïdienne (T3) et des cellules étoilées (Hepatocyte Growth Factor; HGF).

Des signaux de coopération de ces facteurs rendent les hépatocytes sensible aux facteurs de croissance et les font entrer dans le cycle cellulaire. Ces cellules vont franchir le point de restriction et passer à la phase S, ce qui conduit à la synthèse d'ADN et à la prolifération des hépatocytes. Le facteur de croissance transformant (TGF β) de signalisation, qui inhibe la synthèse de l'ADN des hépatocytes, est bloqué au cours de la phase proliférative mais il est rétabli à la fin du processus de régénération, permettant le retour des hépatocytes à l'état de repos **(Taub, 2004)**.

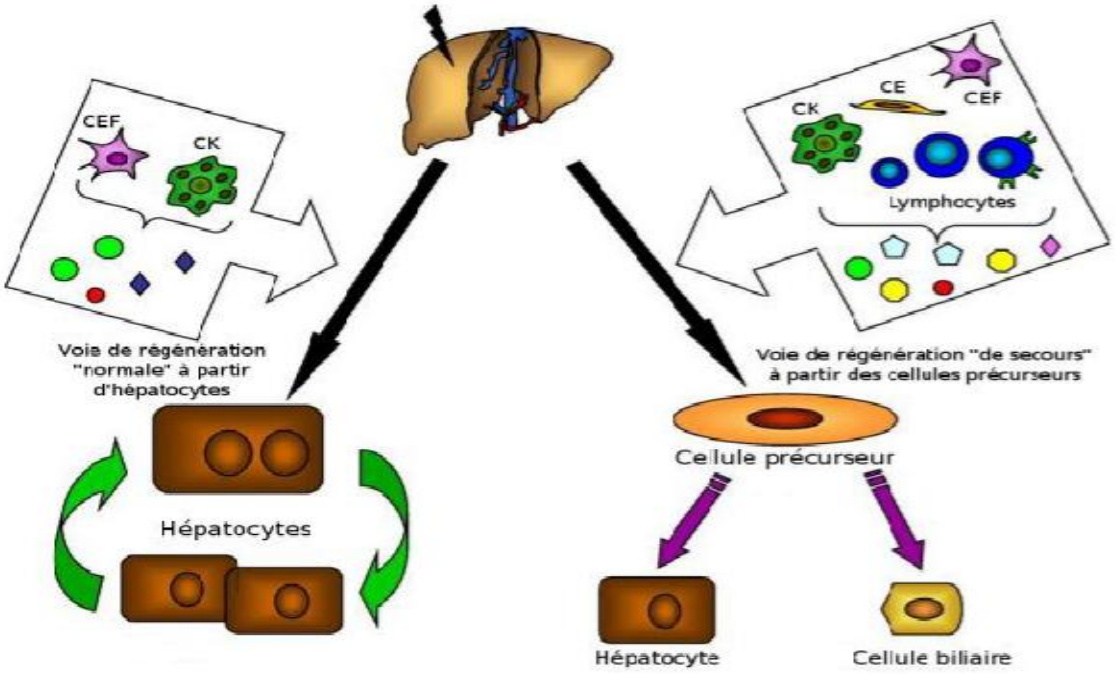


Figure 6 : Schéma des deux voies de régénération du foie **(modifié d'après Viebahn et Yeoh, 2008)**
CK : Cellule küpffer, **CEF** : Cellule Etoilée du Foie, **CE** : Cellule Endothéliale

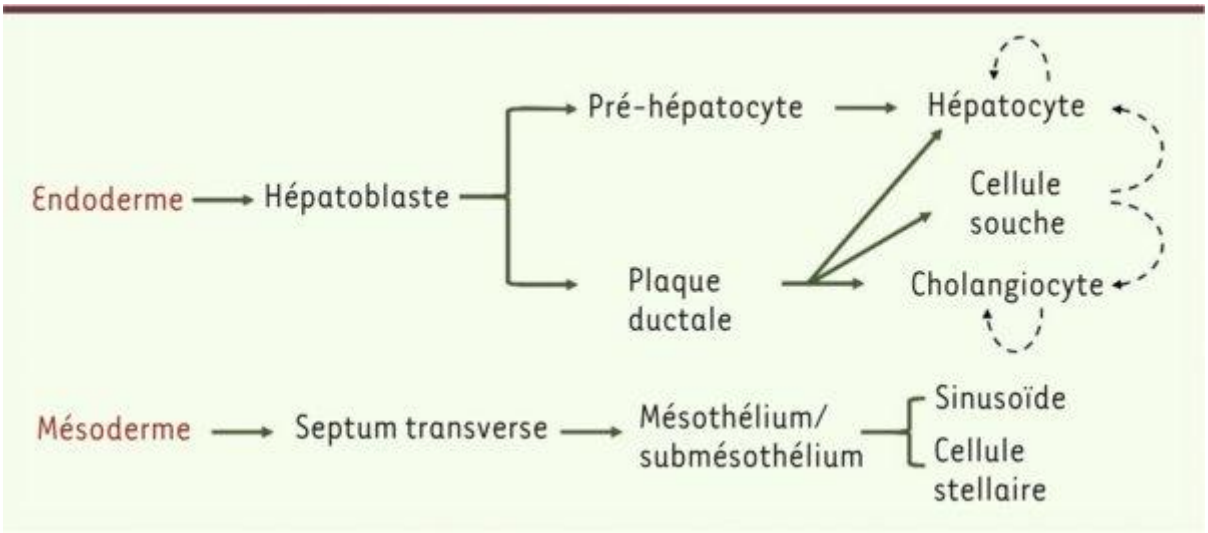


Figure 7 : Schéma représentatif du développement des lignages hépatiques **(Taub, 2004)**

II. La Désynchronisation

II.1. Les rythmes biologiques

II.1.1. Généralités

Chez la majorité des organismes vivants, depuis certaines bactéries, jusqu'aux mammifères, de nombreux processus biologiques sont rythmés, comme par exemple l'alternance veille sommeil, ou encore le cycle d'hibernation. Le contrôle de ces rythmes biologiques est effectué grâce à des horloges biologiques, qui sont dans certains cas des oscillateurs auto-entretenus programmés génétiquement. **(Amadaoud., 2007)**

Un rythme biologique se définit comme la variation périodique ou cyclique d'une fonction particulière d'un être vivant. Celui-ci peut être d'ordre physiologique (battement cardiaque, activité électrique cérébrale…etc), biochimique (synthèse moléculaire, hormonale…etc) ou comportemental (sommeil, migration…etc) **(Amdaoud., 2007)**.

Le rythme veille-sommeil marque de manière proéminente le quotidien d'une majorité animale, aussi bien chez les invertébrés que chez les humains.

L'alternance de période d'une durée de 24h joue sur de nombreux mécanismes biologiques, physiologiques et comportementaux de l'être humain. **(Mehta N ; Cheng H., 2012)**

Le comportement alimentaire spontané, les différents phénomènes impliqués dans la digestion, le métabolisme des nutriments sont comme les variables biologiques, sujet à des variations rythmiques. **(A Bogdan ; Y Touitou., 2001)**

II.1.2. Le concept des rythmes biologiques

Les rythmes biologiques ont été observés chez l'homme, dans le monde animal et végétal, à tous les niveaux d'organisation : écosystème, population, individus, systèmes d'organes, organes isolés, tissus, cellules et fractions subcellulaires **(Touitou et Haus., 1994)**. La chronobiologie étudie et quantifie les mécanismes de la structure temporelle biologique.

Ces rythmes sont importants dans la synchronisation des comportements. **(Dkhissi-Benyahya *et al.*, 2007)**. La coordination entre les processus biologiques internes et les cycles de l'environnement externe est vitale pour la survie de ces organismes.

La structure temporelle des mammifères est caractérisée par des rythmes de différentes périodes :

- Rythmes ultradiens de période inférieure à 20h (pulses de LH et FSH par exemple),
- Rythmes circadiens de période égale à 24±4h (rythmes circadiens du cortisol par exemple),
- Rythmes infradiens de période supérieure à 28 heures (rythmes mensuels, circannuels ou saisonniers par exemple) **(Bartness TJ *et al*., 2001)**

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, T et Leatherland, J.F., 1992)**

II.1.3. Les rythmes circadiens

Un rythme circadien est un rythme biologique d'une durée de 24 heures environ, qui possède au moins un cycle par période de 24 heures. Le terme « circadien », inventé par ''Franz Halberg'', vient du latin *circa*, « autour», et *dies*, « jour », et signifie littéralement cycle qui dure « environ un jour » **(Halberg F., 1963)**

Au sens strict, les rythmes circadiens sont endogènes. Ils sont produits par des horloges biologiques, qualifiées elles aussi de circadiennes. Celles-ci opèrent même en absence de tout stimulus extérieur, dans des conditions parfaitement constantes de lumière et de température, pendant des semaines, voire des mois. Ce tournage continuel s'appelle ''free-running''. Dans des conditions constantes, ces rythmes endogènes permettent de maintenir la périodicité de 24 heures, mais les rythmes exogènes, sans stimulus, « tournent » indépendamment et ne se conforment pas à la période de 24 heures. **(Boujard T, Leatherland J F., 1992)**

Cette rythmicité provient à la fois de l'environnement et de mécanismes cérébraux. En effet, les rythmes circadiens sont liés aux mouvements de rotation de la terre et aux variations lumineuses qui sont le fait des alternances jours/nuits. **(Lavie P., 2001)**

II.2. L'horloge circadienne

Chez les mammifères, l'horloge circadienne primaire est située dans le noyau suprachiasmatique (NSC) qui réside dans l'hypothalamus, Les noyaux suprachiasmatiques étaient considérés comme la seule horloge interne, **(Schibler et *al.*, 2003 ; Lowrey et Takahashi ., 2004 ; Hastings et *al.*, 2007 ; Bartness TJ *et al.*, 2001)**. Des rythmes circadiens indépendants sont également présents dans de nombreux organes et cellules en dehors du RCS, tels que l'œsophage, les poumons, le foie, le pancréas, la rate, le thymus et la peau. **(Rao *et al.*, 2016)**

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

II.2.1. La synchronisation du rythme biologique

Au sein d'un même organisme, l'horloge biologique assure une synchronisation temporelle interne, coordonnant les variations circadiennes de multiples paramètres biochimiques, physiologiques et comportementaux. **(Reinberg et *al.*, 1991)**

Les profils circadiens de production du cortisol et de la mélatonine constituent des bons marqueurs du rythme circadien**. (Touitou et *al.*, 1984)**

Les rythmes de la température corporelle et des productions hormonales se mettent en place, tout comme le rythme veille-sommeil. **(Kennaway., 1992)**

La seconde fonction de l'horloge interne est de permettre à l'organisme de s'adapter aux modifications d'environnement liées aux alternances entre le jour et la nuit. Les cycles lumière-obscurité jouent un rôle essentiel dans la synchronisation des rythmes circadiens chez l'homme et l'exposition à un *pulse* lumineux est capable de décaler le pic de production (la phase) d'une hormone **(Abramson I., 2016)**. Selon le moment de l'exposition, la phase sera avancée ou retardée. **(Touitou et *al.*, 1992 et Lemmer et *al.*, 1994)**

II.2.2. La désynchronisation du rythme biologique

Des perturbations des rythmes biologiques peuvent apparaître dans un certain nombre de conditions dites désynchronisation **(Reinberg et Touitou., 1996)**. 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.

Cette désynchronisation s'accompagne, qu'elle soit externe ou interne, d'un ensemble de signes atypiques tels que fatigue, mauvaise qualité du sommeil, mauvaise humeur, troubles de l'appétit. **(Dijk et *al.*, 1995 ; Eastman et Miescke, 1990 ; Palm et *al.*, 1991 ; Shochat et *al.*, 1998 ; Touitou et *al.*, 1998)**

On peut considérer qu'un rythme, circadien par exemple, est constitué de deux composantes, exogène et endogène :

• notre vie est rythmée par des facteurs exogènes de l'environnement : les rythmes ont donc une origine exogène **(Duffy et coll., 1996 ; Dawson et *al.*, 1993 ; Honma et *al.*, 1995 ; Klerman et *al.*, 1998)** ;

• notre code génétique règle nos rythmes : ceux-ci ont donc une origine endogène **(Steeves et *al.*, 1999 ; Katzenberg et *al.*, 1998 ; Jones et *al.*, 1999)**.

En réalité, les facteurs endogènes et exogènes interviennent de façon conjointe.

1. Désynchronisation d'origine exogène

Les paramètres qui caractérisent un rythme biologique dépendent pour une part de facteurs de l'environnement tels que les alternances lumière-obscurité, veille-sommeil, chaud-froid, l'alternance des saisons **(Touitou., 1998)**.

Le rôle du sommeil est fondamental et la privation de sommeil est capable de modifier les rythmes biologiques **(Billiard et *al.*, 1996 ; Spiegel et *al.*, 1999)**

2. Désynchronisation d'origine endogène

En supprimant la composante exogène d'un rythme biologique, on peut mettre ainsi, expérimentalement, en évidence la composante endogène. Il est possible en effet de contrôler les alternances lumière-obscurité, les alternances veille-sommeil, l'heure des repas, notamment lors d'expériences dites « hors du temps » réalisées soit dans des laboratoires spécialement aménagés, soit au cours d'expéditions de spéléologie, et d'étudier les rythmes biologiques dans ces conditions. **(Reinberg et *al.*, 1985)**

II.3. Les synchroniseurs de l'horloge circadienne

1. Les synchronisateurs photiques

Le cycle lumière-obscurité (L/D) est le signal principal de l'environnement utilisé par l'oscillateur circadien central pour synchroniser son rythme endogène avec le rythme environnemental. **(Rosa et *al*., 1990 ; Van Esseveldt et *al*., 2000 ; Chou et *al*., 2003)**

Les facteurs photiques sont définis comme des informations partageant des propriétés de déphasage similaires, comme décrit plus loin. **(Daan S ; C S Pittendrigh., 1976)**

La synchronisation photique se produit au moyen d'une réinitialisation quotidienne de la phase et de la période de l'horloge SCN. Les effets de déphasage de la lumière, à des modifications transitoires de la période endogène, dépendent du temps du cycle circadien lorsque la lumière est appliquée. **(Takahachi *et al*., 1984)**

L'exposition à la lumière n'a aucun effet de réinitialisation de phase pendant la majeure partie du jour subjectif chez les rongeurs. **(Nelson D.E ; J.S. Takahashi., 1991)**

Les signaux photiques sont pricipalement transmis au RCS par le biais de projections glutamatergiques directes à partir de la rétine, et secondairement par des voies indirectes, notamment la voie IGL.

L'effet de la lumière sur l'horloge « dépend de l'intensité lumineuse et de sa durée ». Plus le stimulus lumineux est intense et/ou plus la durée est longue, plus l'effet sera important **(Zeitzer et *al*., 2000).**

2. Les synchronisateurs non-photiques

Synchronisation non-photonique des signaux, aussi différente que l'éveil comportemental, la pénurie alimentaire ou le traitement par les médicaments chronobiotiques ont été définis comme « non-photoniques », ce qui signifie simplement qu'ils diffèrent de la nature de la stimulation lumineuse. **(Reebs S G ; N. Mrosovsky., 1989)**

En effet, de nombreuses variables biologiques présentent également une organisation rythmique à l'échelle des 24 heures ; il s'agit de l'activité intense et des comportements sociaux (cycle veille-sommeil, la prise alimentaire, régime hypocalorique ou encore de la température corporelle) qui pourraient moduler les rythmes circadiens dépendants de l'horloge principale **(Edgar et Dement, 1991 ; Mrosovsky, 1996 ; Challet et *al*., 2003)**.

II.4. Les marqueurs du système circadien

La mise en évidence d'un trouble circadien nécessite l'utilisation de marqueurs de la structure circadienne dont le choix dépend du trouble recherché. Un rythme marqueur est le rythme d'une variable qui présente un rythme circadien d'amplitude importante, très reproductible et fiable, dont la modification signe une perturbation du fonctionnement de l'horloge interne.

(Selmaoui B ; Touitou Y., 2003)

Les marqueurs circadiens ont deux principales origines :

- soit ‘’physique’’ avec pour l'essentiel la mesure de l'activité motrice par actimétrie, ou l'établissement d'un agenda du sommeil, ou éventuellement la polysomnographie
- soit ‘’biologique’’ avec l'étude des rythmes circadiens de la mélatonine et du cortisol plasmatique ou salivaire, et du rythme circadien de la température corporelle. **(Mormont M C *et al.*, 2002)**

II.5. La rythmicité dans le foie

Les rythmes circadiens permettent aux organismes de prévoir et de se préparer aux changements de l'environnement avant que ceux-ci ne se produisent. **(Sakamoto *et al.*, 1998)** Parmi les autres processus pour lesquels une composante temporelle pourrait être adaptative figurent l'élimination des toxines, les processus de digestion et de régulation de l'énergie, ainsi que la synthèse et la libération hormonales **(Stokkan *et al.*, 2001).** Par conséquent, la fonction hépatique peut être caractérisée comme une myriade de processus rythmiques dans lesquels le temps joue un rôle important dans l'orchestration de fonctions telles que la régulation des carburants métaboliques, la synthèse de fer et de vitamines et l'apport en nutriments. **(Davidson AJ *et al.*, 2004)**

Matériel et méthodes

I. Modèle biologique

Le modèle de choix pour notre étude, est un rongeur nocturne de la famille des Gerbillidae, Gerbillus tarabuli **(Figure 10)** capturé dans la région de Béni Abbés (240Km au sud-est de Béchar). C'est une région caractérisée par un climat aride **(Figure 11)**. 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.

Le régime alimentaire de *Gerbillus tarabuli* dans leur biotope est très varié, allant des parties vertes des plantes au printemps et en été, aux graines fraîches (dattes) en automne, ces dernières sont utilisées comme réserve de nourriture en hiver.

Le genre Gerbillus (Rodentia, Mammalia) est caractérisé par une grande homogénéité morphologique et par de nombreux complexes d'espèces jumelles. Par ailleurs ce genre ne possède aucun critère morpho-anatomique d'identification non ambiguë. Ce qui pose un problème quant à la reconnaissance des espèces du groupe et de la stabilité de la classification.

La reproduction de *Gerbillus tarabuli* s'étend du printemps jusqu'au début de l'automne avec une moyenne de cinq portées par an à raison de trois à six embryons **(Petter, 1961).** Cette

homogénéité est associée à une diversité caryotypique considérable **(Granjon et *al.*, 2002)**.

21 gerbilles (sexe : masculin, féminin. Age : adulte) ont été capturés au mois de Mars de l'année 2019.



Figure 8 : *Gerbillus tarabuli*



Figure 9: Ville de Beni –Abbès, wilaya de Béchar.

Règne : Animal

Embranchement : Vertébrés

Classe : Mammifères

S/classe : Placentaire

Famille : Gerbillidae

Ordre : Rongeurs

Genre : *Gerbillus*

Espèce : *Gerbillus tarabuli*

Conditionnement et régime alimentaire des animaux

Conditionnement

Des gerbilles de sexe male et femelle n=20 pesant entre (31– 57) g 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), la température est de 22 ± 2°C, 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 chronique du cycle lumière-obscurité, en alternant un cycle standard (LD de 12:12) par un cycle perturbé (LD de 20:4) pendant 8 semaines.

La désynchronisation choisie a été réglée à l'aide d'une minuterie.

II. Régime alimentaire

Pendant la période d'acclimatation (15 jours), les gerbilles reçoivent *ad libitum* un régime naturel composé de grains d'orge et sans eau de boisson.

II.1. Composition nutritionnelle moyenne de l'orge en g pour 100 g de matière fraîche

Glucides	71.80
Protides	11.64
Lipides	2.10
Eau	11.70
Fibres alimentaires	9.50

II.2. La composition en vitamines et sels minéraux (mg/100g d'orge) :

Vitamine C (acide ascorbique)	2.000
Provitamine A (carotène)	0.001
VitamineB1 (thiamine)	0.430
VitamineB2 (riboflavine)	0.180
VitamineB6 (pyridoxine)	1.700
Potassium	444.0
Phosphore	342.0
Calcium	38.00
Magnésium	119.0
Sodium	33.4
Calories	330 Kcal

III. Techniques opératoires

III.1. Prélèvement tissulaire

À la fin de l'expérimentation, les animaux ont été sacrifiés, 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 Fixation

Une fois prélevé, le foie est fixé par immersion dans des fixateurs adéquats en vue d'un examen morphologique et histochimique qui est le Bouin aqueux **(Annexe1)**.

III.3. Techniques histologiques

Afin d'étudier l'aspect histologique comparé du foie chez les deux groupes d'animaux (témoin, et désynchronisé), des coupes histologique à paraffine ont été réalisées. La confection de ces coupes à paraffine comporte plusieurs étapes **(Martoja et Martoja-Pierson. 1967)**.

III.3.1. 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.3.2. Imprégnation

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.

III.3.3. Inclusion

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 **(Annexe 8)**.

III.3.4. Confection des coupes et collage

Le bloc est collé sur le porte-objet chaud, le porte-objet est ensuite fixé sur le microtome **(Annexe 9)**, 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% **(Annexe 2)**.

III.3.5. Coloration topographique

Pour l'étude morphologique, le foie est coloré à l'Hemalun-Eosine **(Annexe 3)**, au trichrome de Masson **(Annexe 4) (Martoja et Martoja-Pierson, 1967)** qui révèle le cytoplasme en rose, les fibres de collagène en vert et les noyaux en brun, et au bleu de toluidine **(Annexe 6)**, ce dernier conserve la couleur bleue du colorant.

III.3.6. Coloration histochimique au APS (Periodic Acid 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 fuschine basique produisant une coloration rose **(Annexe 5)**

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.- Etudes statistiques :

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de moyenne ±SEM. La signification des différences entre les groupes expérimentaux est déterminée par une analyse de la variance par le test t de Student. La signification statistique est retenue si $p<0,05$. Le degré de signification entre les moyennes est : - significative si $p\leq0,05$. * - très significative si $P<0,01$. ** - hautement significative si $P<0,001$***.

Résultats

I. Evolution du Poids corporel de *Gerbillus tarabuli* pendant les 8 semaines

Au début de l'expérimentation, le poids corporel moyen dans les deux lots était de 45,88±3,85g chez les gerbilles témoins et 43,87±2,20g chez les gerbilles désynchronisées **(Annexe 11).**

L'analyse de l'évolution du poids corporel au sein de chaque lot révèle qu'au bout de 8 semaines d'expérimentation, nous avons enregistré une légère diminution du poids corporel de - 4.94 % chez les gerbilles témoins avec un poids corporel moyen de 43,61±4,38g. Au contraire, chez les gerbilles désynchronisées la diminution est plus importante de l'ordre de - 10,32 % avec une valeur moyenne de 39,34±2,34 g **(Tableau 3).**

Toutefois, l'analyse statistique montre que ces pertes restent non significatives pour les deux groupes.

L'étude comparée du poids corporel entre les deux lots mois par mois montre qu'après 4 semaines, les gerbilles désynchronisées, enregistrent une chute de la masse corporelle atteignant un poids moyen de 42,59±0,5g, comparativement aux gerbilles contrôles qui tendent à une perte modérée avec une valeur moyenne de 44,18±0,63g. L'analyse statistique montre que cette diminution est significative (*$p < 0,05$) **(Annexe 12).**

Après 8 semaines, une différence hautement significative (***$p < 0,001$) de la masse corporelle a été observée entre les deux lots, ainsi, une chute continue du poids corporel caractérise les individus désynchronisés atteignant 40,21±0,34g, alors que le poids corporel des individus témoins est maintenu à des valeurs proches **(Tableau 4).**

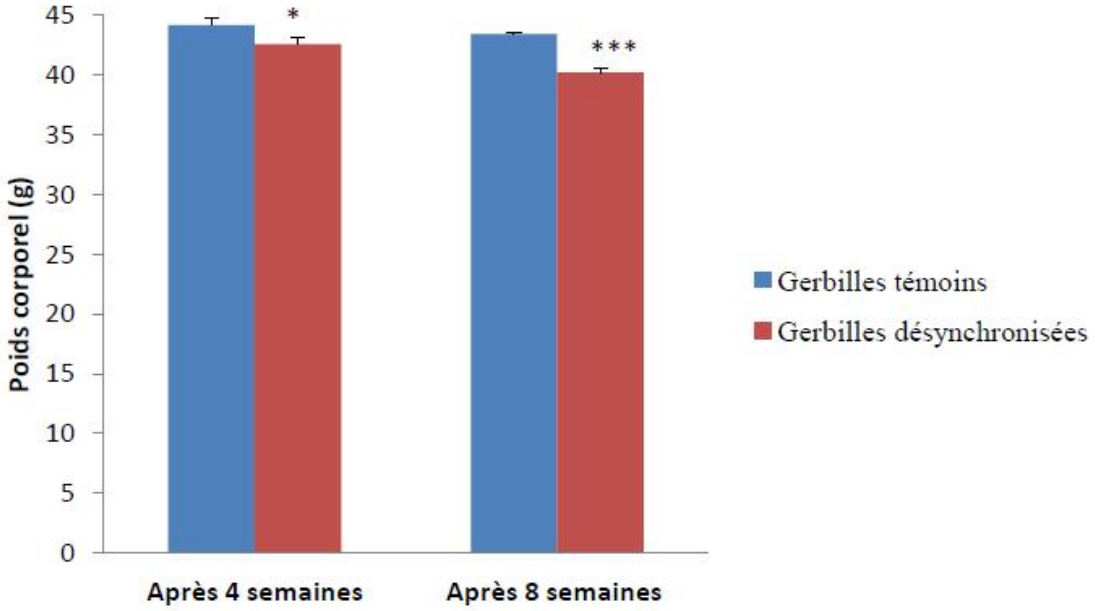


Figure 10 : Représentations graphiques de la variation du poids corporel chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines. (Les valeurs sont exprimées comme moyenne ± SEM ;*p< 0,05 ; **p<0,01 ; ***p< 0,001).

II.L’étude structurale et histologique du foie de *Gerbillus tarabuli*

II.1. L’analyse topographique

Le foie de *Gerbillus tarabuli* témoin, montre la structure normale de l’unité parenchymateuse ou lobule qui est polyédrique avec des espaces portes à chaque sommet, dont chacun est constitué d’un tissu conjonctif hébergeant des canaux biliaires interlobulaires, des branches veines portes et celles de l’artère hépatique **(figure 11, A).**

Les hépatocytes sont des cellules polyédriques **(figure 11, A),** parfois binucléées **(figure 12, C),** sont agencées en travées (de Remak) disposées radiairement autour de la veine centrolobulaire. Les sinusoïdes occupant les espaces entre les travées **(figure 11, A),** sont tapissés de cellules endothéliales et au long de ses parois se trouvent les cellules Küpffer. Ils drainent le sang de l’espace porte aux veines centrolobulaires.

La perturbation photique chez les individus qui ont subit une désynchronisation, provoque une altération de l’architecture tissulaire par l’apparition de nombreux foyers inflammatoires **(Figure 10, B)** et une dilatation des capillaires sinusoïdes **(Figure 12, F)**, si la dilatation est massive elle induit la disparition de la structure en travées des hépatocytes.

L’apparition des cellules libres à noyau clair correspondrait aux cellules d’Ito et celles à petit noyau dense plaquées contre l’endothélium représentent les cellules Küppfer **(Figure 12, G)** au niveau de capillaires sinusoïdaux dilatés.

Si on compare le lot expérimenté avec le groupes témoin, on remarque une augmentation de la taille des hépatocytes à cause de l’augmentation de activité de ces cellules et on remarque aussi une hypertrophies pour certains d’entre eux **(figure 12, G).**

Chez ce groupe de gerbilles, les foyers inflammatoires montrent une importante infiltration leucocytaire d’incidence intralobulaire et périvasculaire mais aussi périportale révélée par la présence d’amas cellulaires avec des noyaux de taille hétérogène. Ces infiltrats s’accompagnent d’hépatocytes nécrosées reconnaissables à leurs noyaux pycnotiques et leurs cytoplasmes rétracté **(figure 11, B, figure 12, F et figure 13 H, I, J, K)** et fortement dense une extension de la trame conjonctive.

On remarque aussi l’apparition d’une fibrose qui est le résultat d’un développement important de la trame conjonctive **(figure 11, L, M)** et une cirrhose **(figure 11, N, O)**.

III.2. Etude histochimique du foie de *Gerbillus tarabuli*

III.2.1. Mise en évidence du glycogène

L'analyse histochimique par coloration à l'APS montre chez le groupe standard d'importantes inclusions cytoplasmiques granulaires colorées en rose violacé, correspondant aux grains de glycogène. Ces granulations sont particulièrement abondantes, occupant parfois la totalité du cytoplasme hépatocytaire **(Figure 14, A' et B')**.

Au contraire, le groupe désynchronisé montre une forte déplétion en glycogène étendue à tous les hépatocytes lobulaires, seules quelques fines granulations cytoplasmiques sont décelées **(Figure 14, C', D')**.

En outre, cette réaction à l'acide périodique de Schiff est intense au niveau des membranes plasmiques des hépatocytes témoignant de l'intensité de la présence des éléments de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, glycosaminoglycanes…) dans les espaces intercellulaires **(Figure 14, A' B 'et C')**.

Analyse topographique

1er lot : Témoin **2ème lot : expérimenté**

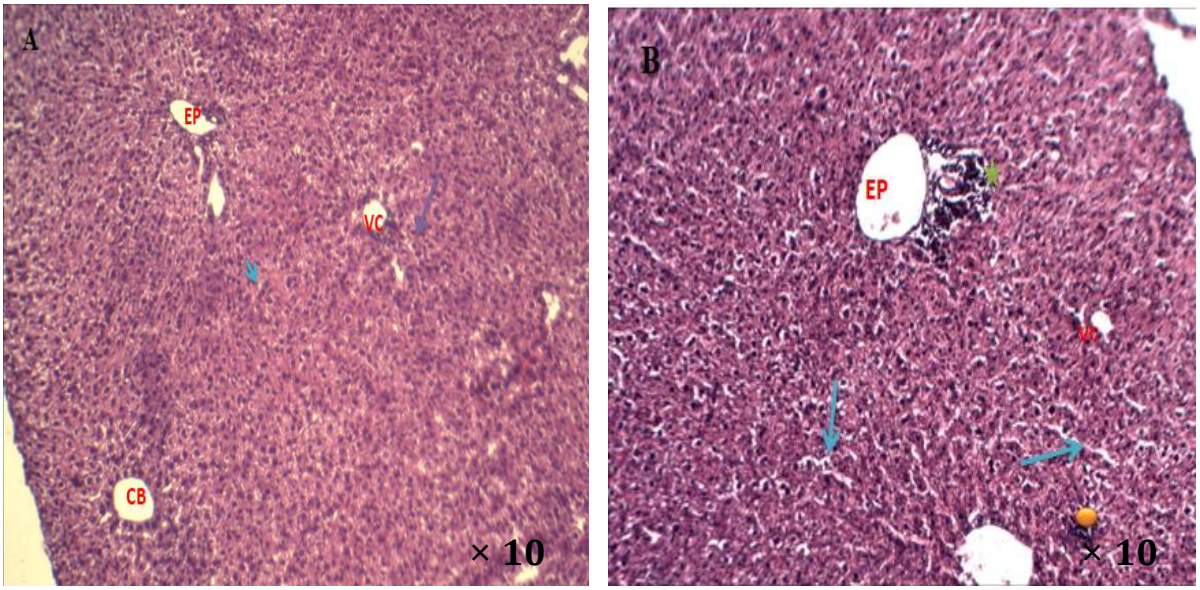


Figure 11: Images de microscope photonique montrant les différences structurales du parenchyme hépatique entre les individus du 1er lot et ceux du 2ème.

Lot témoin (A) : Le tissu hépatique de gerbilles témoin montre que le foie est organisé en lobules irréguliers centrés par une veine centro-lobulaire (VC) et circonscrit par des espaces portes (EP).

Dans le lobule hépatique et à partir de la veine centro-lobulaire (VC) on trouve les

hépatocytes en travée (flèche mauve ↘) séparées par des capillaires sinusoïdaux (flèche bleue ↘).

Au niveau de l'espace porte se reconnaissent trois structures principales : la veine porte (VP), l'artère hépatique (AH) et le canalicule biliaire (CB) formant la triade porte.

Lot désynchronisé (B) : Chez les gerbilles subissant une désynchronisation, on remarque une apparition de nombreux foyers inflammatoires conduisant à une altération de tissu hépatique (●) et une dilatation des capillaires sinusoïdaux (↘).

Notons aussi au niveau des espaces porte, un contingent inflammatoire (★).

Coloration : (A et B) Hémalun-Eosine.

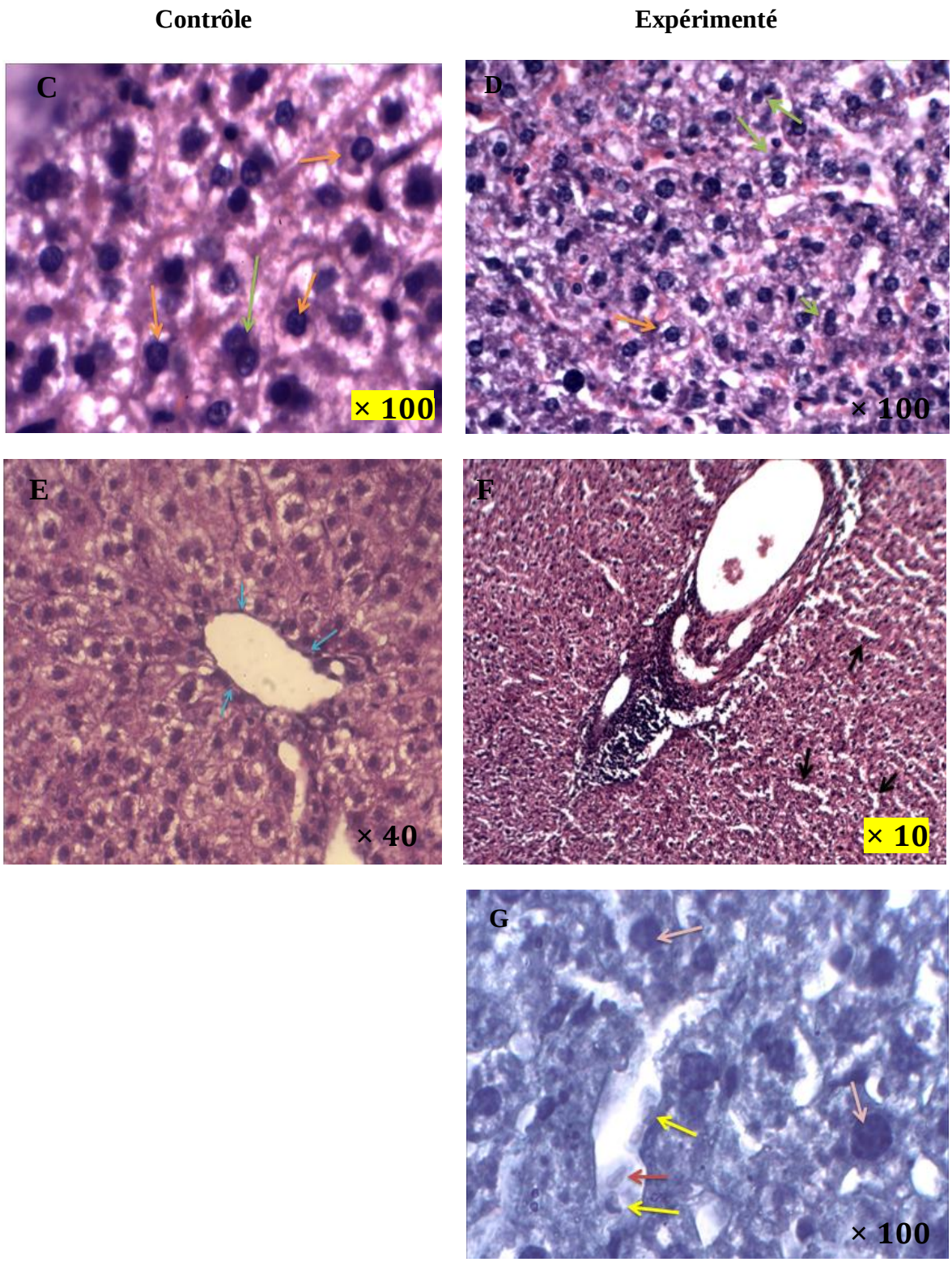


Figure 12: les caractéristiques cellulaires du tissu hépatique entre les individus témoins et les individus ayant subit une désynchronisation

Chez les sujets témoins (C): Nous remarquons des hépatocytes qui apparaissent comme de grandes cellules polyédriques à noyau arrondi (↘)

(E) Nous constatons dans la lumière de la veine centro-lobulaire (VC) un endothélium régulier dans les bords (↘).

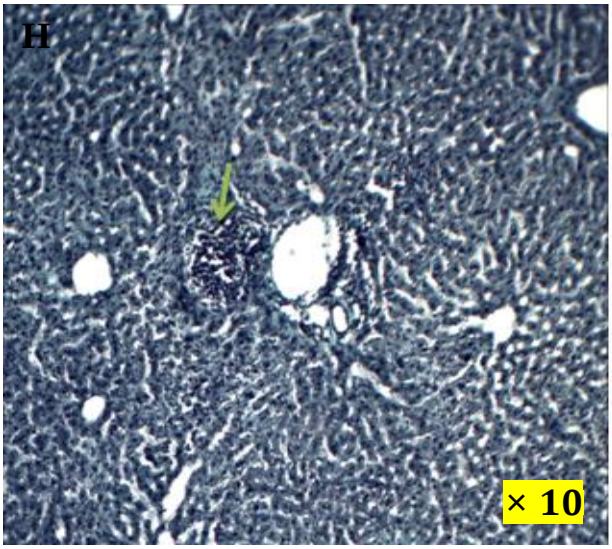
chez les individus ayant subit une désynchronisation (D): Plusieurs hépatocytes sont binucléés (↘) chez les sujets subissant une désynchronisation.

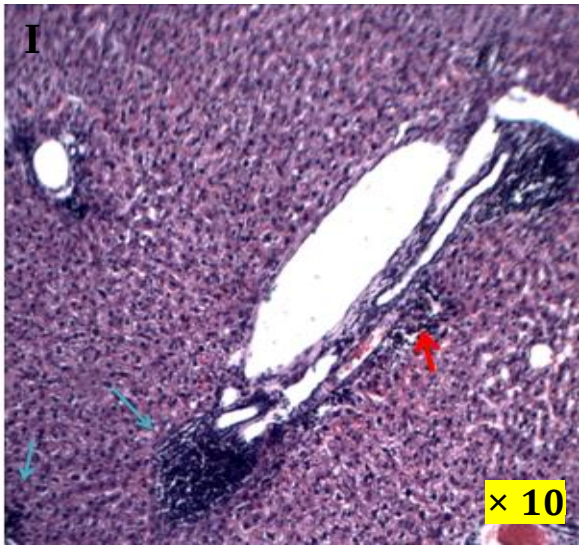
(F) La fréquence de lyse cellulaire et la dilatation des sinusoïdes (↘) qui conduit à un changement de la morphologie hépatocytaire.

(G) Abondance de cellules küppfers (↘) au niveau des sinusoïdes élargit, l'apparition des cellules Ito (↘) qui sont plus actives et aussi l'apparition des hépatocytes à un noyau hypertrophié (↘).

Coloration : (C, D, E, F) hématoxyline-éosine

(G) bleu de toluidine





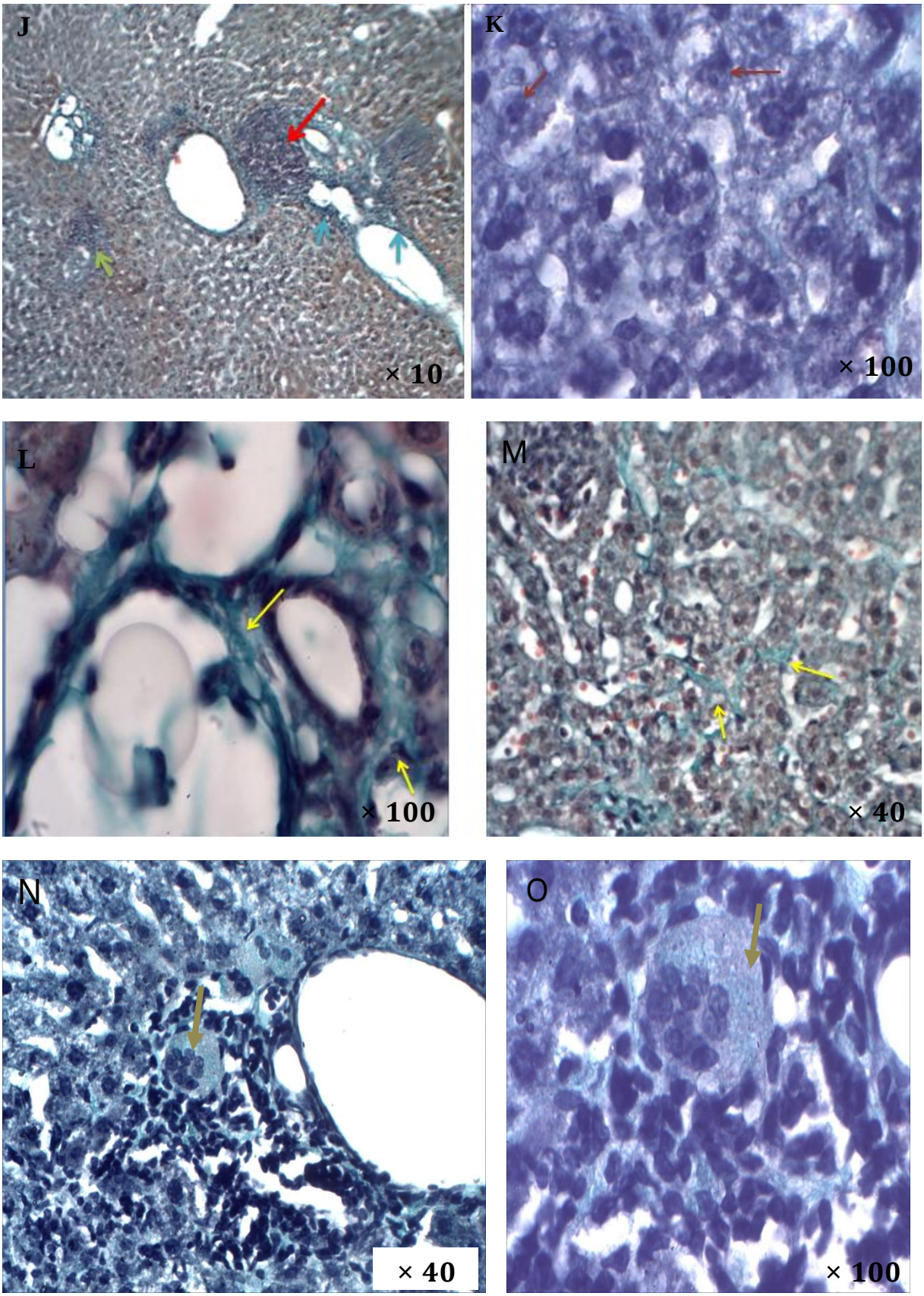


Figure 13 : l'effet de la perturbation du cycle circadien sur le tissu hépatique chez *Gerbillus tarabuli* qui ont subit une désynchronisation.

L'apparition des foyers inflammatoires formés d'amas de leucocytes infiltrés à localisation périvasculaire (↘) **(I, J)** intralobulaires (↘) **(H, J)** périportale (↘) **(I, J)**

(K) Nous trouvons aussi des hépatocytes nécrosé (↘), des sinusoïdes dilatés et des cellules küpffer nombreuses.

(L, M) L'abondance du tissu conjonctif épais entre les hépatocytes (↘) donc l'installation d'une fibrose se met en place.

Coloration : (H, K) Bleu de toluidine

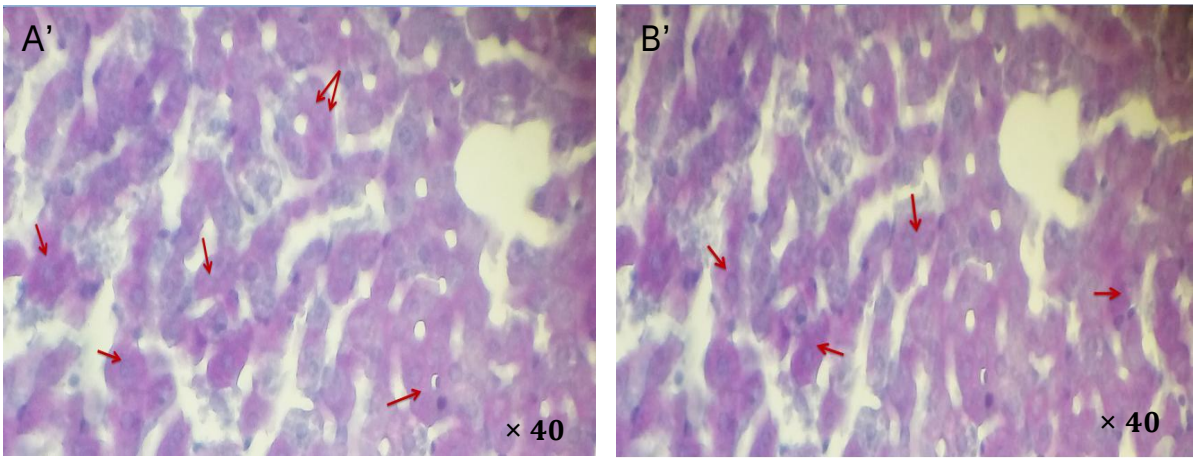
(I) Hématoxyline-éosine

(L, M, J) Trichrome de Masson

Nous remarquons l'apparition d'une cirrhose hépatique (↘) (N, O)

Coloration : (N, O) bleu de toluidine

1er lot : Témoin



2ème lot : expérimenté

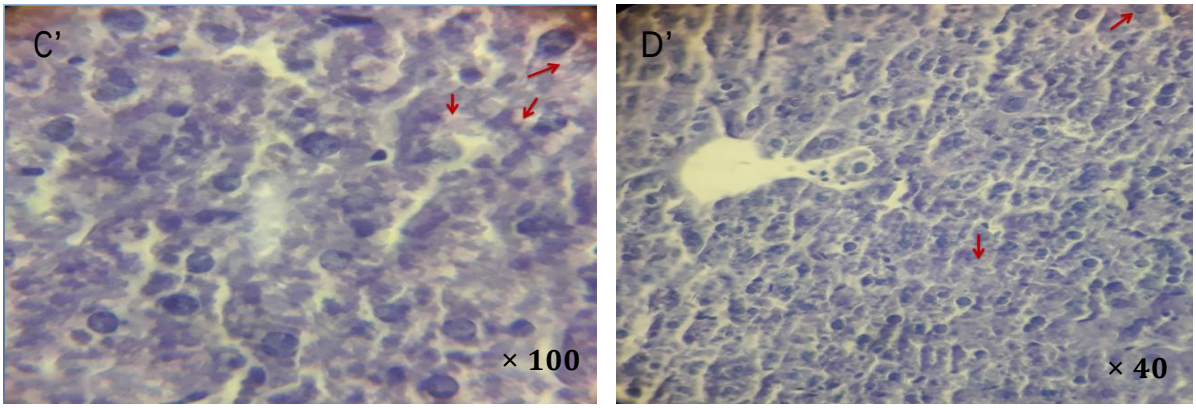


Figure 14 : Dépôts glycogéniques chez les individus témoins et expérimentés observés au microscope optique

Chez les individus témoins (A', B') : La coloration à l'Acide Périodique de Schiff, révèle chez les individus témoins, la présence d'importants dépôts de glycogène, occupant parfois la totalité de l'hépatocyte.

Chez les sujets désynchronisés (C', D') : Les photographies montrent une déplétion en glycogène avec des fines granulations au niveau des hépatocytes.

Coloration : PAS (Periodic Acid Schiff) - Hématoxyline de Groat

Discussion

I- Au niveau pondéral

Notre étude met en évidence une perte de la masse corporelle de l'ordre de - 10,32 % chez les gerbilles soumises à une désynchronisation circadienne. Cette baisse de poids est évidente dés la 4ème semaine, elle se poursuit et devient très significative à la fin de l'expérimentation. Cette chute pondérale peut être corrélée à la réduction de la prise alimentaire durant les 8 semaines.

Un résultat similaire est obtenu chez le rat *Sprague Dawley* soumis à une avance de 6 heures de lumière pendant 10 semaines, dans lequel **(Gale et *al.*, 2011)** trouvent une chute non significative du poids corporel.

Dans notre étude, les gerbilles maintenues à un cycle de 12L/12D ont gardé un poids relativement constant. Ce résultat est également rapporté chez le hamster de Sibérie (*Phodopus sungorus*), espèce diurne et fortement rythmique **(Hoffman, 1973 ; Steinlechner et *al.*, 1983 ; Heldmaier et *al.*, 1981 ; Wade et Bartness, 1984 ; Bartness et *al.*, 2002)**, maintenu à un cycle de 16L/8D. Ces mêmes animaux perdent jusqu'à 30 à 40 % de leur masse corporelle lorsqu'ils sont placés dans un cycle de 8L/16D **(Mercer et *al.*, 2001)**. De même les rennes (ruminants arctiques) présentent une chute du poids corporel concomitante à une baisse de la concentration plasmatique en leptine en période d'hiver (8L/16D) **(Waterhouse et *al.*, 2005)**.

Par ailleurs, une réduction du poids corporel et de la prise alimentaire sont également rapportés chez des rats soumis à des situations stressantes tels que : une restriction spatiale **(Harris et *al.*, 1998)**, un choc électrique **(Farias-Silva et *al.*, 1999)**, un stress par alcoolisation progressive **(Birem, 2007)** et un stress auditif **(Mouzaoui, 2012).**

De ce fait, il semblerait que le raccourcissement de la phase obscure qui correspond à la phase d'activité chez les gerbilles constitue un facteur de stress pour elles.

Il a toutefois été signalé, dans d'autres études, que l'application chronique ou répétée d'un stresseur entraîne une perte de poids sans qu'il y ait diminution de la prise alimentaire. **(Bartolomucci et *al.*, 2004 ; Tauchi et *al.*, 2008)**.

Cela indique que la réduction de la prise alimentaire ne pourrait pas expliquer, à elle seule, la diminution du poids corporel. Sachant que la consommation d'aliments est substantiellement plus élevée la nuit chez les rongeurs nocturnes **(Zucker, 1971)**, on pourrait penser que le

raccourcissement de la durée de la phase active ne suffit pas pour combler les besoins énergétiques de la gerbille. Toutefois les gerbilles désynchronisées ont réduit leur prise alimentaire à partir de la 4ème semaine et ont montré une activité physique intense (observations personnelles) ce qui suppose une dépense énergétique excessive pouvant expliquer la perte de poids. En effet, il a été mis en évidence, une augmentation de la dépense énergétique et une oxydation préférentielle des acides gras lors de stress aigu ou chronique **(Harris et *al.*, 2006 ; Garcia-Diaz et *al.*, 2007)**.

L'évolution pondérale de la gerbille indique aussi une interaction possible entre la désynchronisation provoquée et le comportement alimentaire.
En effet, les travaux de **(Zanquetta et *al.*, 2010)** montrent que les horloges circadiennes agissent directement sur la consommation de nourriture et par conséquent, régulent le poids corporel.

L'horloge circadienne est également régulée par des facteurs non photiques tels que le moment et la durée de la disponibilité des aliments. Des travaux ont montré que la présentation des aliments pendant quelques heures de la journée au même moment à des rongeurs de laboratoire ne modifie pas leurs paramètres pondéraux, au contraire un ajustement de leur comportement alimentaire est établi en seulement quelques jours **(Schibler et *al.*, 2003 ; Angeles-Castellanos et *al.*, 2008)**. Ces données confirment que le cycle lumière/obscurité intervient comme un synchroniseur puissant. Néanmoins d'autres études réalisées à ce propos rapportent des résultats contradictoires et toujours difficilement comparables. Ainsi **(Kate et *al.*, 2010)** trouvent une augmentation considérable du poids corporel, chez des souris mâles (*Swiss albinos*) soumises pendant 8 semaines à une lumière de faible intensité 4h durant la nuit par rapport aux souris témoins (12L/12D) avec un accroissement, non significatif, de la consommation de nourriture quotidienne et un changement de comportement alimentaire. De même, des souris alimentées que lors de la phase lumineuse présentent un poids significativement plus élevé que les souris nourries uniquement au cours de la phase obscure **(Arble et *al.*, 2009).**
Or dans notre étude, la nourriture est fournie *ad libitum*, aussi seul le facteur photique semble mis en jeu.

II.Au niveau structural

Le tissu hépatique, de groupe témoin montre la structure habituelle qui correspond à celle précédemment décrite par **(PEUTE et al.1978 et BRAUNBECK et al. 1989)**.
Dans le tissu hépatique la désynchronisation provoque une altération de structure du parenchyme qui conduit à l'apparition de foyers lésionnels causant une inflammation associant à une nécrose hépatocellulaire. On remarque aussi une apparition importante des cellules de küpffer et une infiltration leucocytaire.

Ce phénomène provoque une modification de métabolisme hépatiques (glycémie, cholestérol…etc.) et ça conduit à une perturbation de l'activité hépatique.

La désynchronisation influence sur les rythmes biologiques du corps induisant une forte activation de la voie de β oxydation et donc la formation de radicaux libres. Il est bon à savoir qu'un dysfonctionnement mitochondrial se met en place à cause de l'augmentation de la peroxydation des lipides **(Fromenty et *al,* 1997; Sanyal et *al*., 2001 ; Petersen et *al.*, 2004)**, un déficit dans la régulation de la β oxydation mitochondriale entraine la formation d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) **(Leclercq, 2004)**.

L'accumulation des radicaux libres provoquant un effet toxique, conduit à une nécrose hépatocytaire chez les sujets qui ont subit une désynchronisation. Par conséquent l'excès hépatique en acides gras libres induit une perméabilisation des mitochondries et des lysosomes, favorisant la mort cellulaire **(Li et *al*., 2008)**.

Une défaillance métabolique conduit à une nécrose cellulaire à cause de la déplétion rapide d'ATP **(Leist et *al*., 1997, Malhi et *al*., 2006)**.

La nécrose hépatocytaire est stimulée aussi par le recrutement des cellules de Küpffer et l'infiltration des leucocytes. L'espace des cellules nécrotiques est rempli par les fibres de collagène. L'apparition d'un processus inflammatoire est suivi par une phagocytose incomplète de la cellule nécrotique **(Hotchkiss et *al.*, 2009)**.

Afin de générer une réponse immunitaire spécifique, des cytokines sont sécrétés par les cellules küpffer **(Scoazec, 1995)**. Ces médiateurs inflammatoires ont un rôle actif dans le recrutement tissulaire des granulocytes neutrophiles et dans l'auto-activation des cellules Küpffer **(Suffredini et *al.*, 1999)**.

Nous remarquons aussi chez les gerbilles une installation d'une fibrose hépatique qui est la conséquence d'une extension de la trame conjonctive et de l'accumulation de produits de dégradation **(Chen et Raghunath, 2009)**.

L'apparition de nombreux foyers inflammatoires, disséminés entre les espaces vasculaires, provoque une dilatation des capillaires sinusoïdaux **(Christophe Bureau Hôpital Purpan CHU Toulouse)**.

Nous savons, qu'en cas d'inflammation dans le phénomène d'adaptation cellulaire, que la cellule hépatocytaire va compenser son activité métabolique (transcription…) par un développement intense au niveau de ses organites donc elle devient plus active avec un noyau hypertrophié, nous pouvons expliquer la présence des hépatocytes binucléés par un phénomène de compensation quantitative pour remédier à la perte hépatocellulaire par nécrose **(Plećas-Solarović et Leposavic, 2005).**

La cirrhose est caractérisée par une fibrose cicatricielle, désorganisant l'architecture lobulaire normale et entraînant la formation de nodules. Il en résulte une insuffisance hépato cellulaire, une hypertension portale et un état précancéreux. La cirrhose peut favoriser la survenue de ce cancer primitif du foie **(Thabut et *al.*, 2006).**

La déplétion en glycogène confirme l'affaiblissement de l'activée hépatique et on peut argumenter cette idée par l'apparition d'une nécrose hépatique, d'une stéatose hépatique et la disparition de l'architecture qui protège la paroi hépatocytaire **(Li et *al.*, 2008)**.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives :

La présente étude nous a permis de montrer que la désynchronisation photique a induit plusieurs modifications à la fois structurales et fonctionnelles au niveau hépatique.

Commençant par parler des changements structuraux, nous constatons une altération de l'architecture tissulaire par l'apparition de plusieurs foyers inflammatoires, aussi bien une dilatation des capillaires sinusoïdaux sans oublier l'infiltration leucocytaire, il y a aussi l'apparition de nécrose hépatocytaire associée à une extension de la trame conjonctive.

Nous avons parlé également du phénomène d'adaptation cellulaire qui provoque une hyperactivité engendrant une hypertrophie cellulaire et nucléaire.

Ces modifications structurales semblent être la conséquence d'un dysfonctionnement causé par l'allongement de la phase lumineuse du cycle nycthéméral, phase correspondant à la période de repos des gerbilles.

Par ailleurs, l'étude histochimique révèle, après deux mois de désynchronisation temporelle, une forte déplétion en glycogène.
Simultanément à ces transformations morphofonctionnelles, nous avons obtenu des perturbations physiologiques marquées par une chute pondérale. Dans leur ensemble, nos résultats témoignent d'un dysfonctionnement hépatocellulaire évoquant le syndrome métabolique et mettent en lumière le rôle du signal photique dans l'entrainement non seulement de l'horloge centrale mais aussi des horloges périphériques précisément l'horloge hépatique.
Toutefois cette étude mérite d'être complétée par d'autres investigations. Ainsi :

- L'interaction régulatrice mélatonine – insuline est également une voie à explorer chez notre espèce par un suivi de leurs profils circadiens en conditions standards et après différentes périodes de désynchronisation.

- Pour vérifier l'atteinte du métabolisme glucidique et comprendre l'hyperglycémie, il est nécessaire de réaliser un dosage radioimmunologique de l'insuline plasmatique

Pour mieux cerner les désordres métaboliques et leurs corrélations aux altérations tissulaires obtenues :

- un dosage plasmatique des marqueurs de la fonction hépatique (ASAT, ALAT) de même qu'un bilan hépatique des marqueurs du stress oxydant et les profils circadiens des enzymes antioxydantes SOD/ GPx sont envisagés.

Comparativement aux animaux de laboratoire (rat et souris), la réponse des gerbilles à la désynchronisation imposée (20L/4D) et (20L/4D) est différente bien que les 3 espèces aient un rythme d'activité nocturne ce qui suppose que cette espèce présente des procédés de régulation métaboliques particuliers aussi nous préconisons :

- le suivi des mêmes paramètres après une désynchronisation par allongement de la phase obscure (4L/20D), phase d'activité de l'espèce, pour mieux cerner les interactions entre les facteurs photiques et le métabolisme endogène.

Nos résultats montrent clairement qu'un déphasage de l'horloge centrale retentit négativement sur l'activité hépatique c'est pourquoi il est indispensable :

- d'appréhender par immunohistochimie, les profils d'expression circadienne des gènes horloge (Clock et Bmal1) au niveau des NSC et dans le foie dans les conditions standards et après désynchronisation.

Références bibliographiques :

A

- **Abramson, I. (2016) :** Les troubles du sommeil chez le nourrisson. psychologie clinique, (2), 62-75.
- **Alison M.** 2002. Liver regeneration with reference to stem cells. *Semin. Cell develops biol*, 13:385-387.
- **Amdaoud, M. (2007).** Stabilité du rythme circadien des cyanobactéries: Investigation d'un couplage entre oscillateurs (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- **Antoniou A, Raynaud P, Cordi S, Zong Y, Tronche F, Stranger B Z, Jacquemin P, Pierreux C E, Clotman F, Lemaigre F P.(2009).** Intrahepatic bile ducts develop according to a new mode of tubulogenesis regulated by the transcription factor SOX9. Gastroenterology ; 136 : 2325–2333.
- **Aschoff, J. (1981).** A survey on biological rhythms. In *Biological rhythms* (pp. 3-10). Springer, Boston, MA.
- **Asahina K, Tsai SY, Li P, Ishii M, Maxon Jr RE, Sucov HM, Tsukamoto H. (2009)**. Mesenchymal origin of hepatic stellate cells, submesothelial cells, and perivascular mesenchymal cells during mouse liver development. Hepatology ; 49 : 998–1011.
- **Asahina K, Zhou B, Pu WT 2011**, Tsukamoto H. Septum transversum-derived mesothelium gives rise to hepatic stellate cells and perivascular mesenchymal cells in developing mouse liver. Hepatology ; 53 : 983–995.

B

- **Baghriche I.** 2008. Etude anatomopathologique des cirrhoses. *Magister*,Université Mentouri Constantine.
- **Barnea M, Madar Z, Froy O. (2008)** « High-Fat Diet Delays and Fasting Advances the Circadian Expression of Adiponectin Signaling Components in Mouse Liver »*Endocrinology* 150: 161-168.

- **Bartness, TJ, Song CK, Demas GE. (2001).** SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms. *Journal of biological rhythms*, *16*(3), 196-204.

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

- **Besnard A, Gautherot J, Julien B, Tebbi A, Garcin I, Doignon I, Péan N, Gonzales E, Cassio D, Grosse B, Liu, B, Safya H, Cauchois F, Humbert L, Rainteau D, Tordjmann T.(2016).** The P2X4 purinergic receptor impacts liver regeneration after partial hepatectomy in mice through the regulation of biliary homeostasis. *Hepatology*, *64*(3), 941-953.

- **Billiard M, Carlander B, Besset A (1996)**. Circadian rhythm in normal and pathological sleep. *Pathol Biol*, **44 :** 509-517.
- **Bogdan A, Touitou Y. (2001).** Rythmes biologiques, nutrition et métabolisme. *Revue Française des Laboratoires*, *2001*(334), 59-63.
- **Boujard T, Leatherland, JF. (1992).** Circadian rhythms and feeding time in fishes. *Environmental Biology of Fishes*, *35*(2), 109-131.
- **Blouin A, Bolender RP, Weibel ER. (1977).** Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and nonhepatocytes in the rat liver parenchyma. A stereological study. *The Journal of cell biology*, *72*(2), 441-455.

- **Braunbeck T, Storch V, Nagel R. (1989)**. Sex-specific reaction of liver ultrastructure in zebrafish (Brachydanio rerio) after prolonged sublethal exposure to 4-nitrophenol. Aquatic Toxicol., 14, 185-202.
- **Buijs RM, Kalsbeek A. (2001)** « Hypothalamic integration of central and perioheral clocks » *Nat Rev Neuroscience.*;2:521-6.

- **Burnstock G, Vaughn B, Robson SC 2014**: Purinergic signalling in the liver in health and disease. Purinergic Signal; 10 : 51–70.

C

- **Carpentier R, Suñer RE, Van Hul N, Kopp JL, Beaudry JB, Cordi S, Antoniou A, Raynaud P, Lepreux S, Jacquemin P, Leclercq IA, Sander M, Lemaigre FP. (2011) ;**. Embryonic ductal plate cells give rise to cholangiocytes, periportal hepatocytes, and adult liver progenitor cells. Gastroenterology 141 : 1432–1438.
- **Cassiman D, Barlow A, Vander Borght S, Ibbrecht L, Pachnis V. (2006).** Hepatic stellate cells do not derive from the neural crest. J Hepatol; 44 : 1098–1104.
- **Challet E., Caldelas I., Graff C. et Pévet P. 2003.** Synchronization of the molecular clockwork by light- and food- related cues in mammals. *Biol Chem*, 384: 711-719.
- **Challamel, M. J., Clarisse, R., Lévi, F., Laumon, B., Testu, F., & Touitou, Y. (2001).** *Rythmes de l'enfant: de l'horloge biologique aux rythmes scolaires* (Doctoral dissertation, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)).
- **Chen C. et Raghunath M. (2009).** Focus on collagen: in vitro systems to study fibrogenesis and antifibrosis. *Fibrogenesis et Tissue Repair*, 2(7):1-10.
- **Cherrier M (2014)**. Les cellules lymphoïdes innées : de nouveaux acteurs de la réponse immune mucosale. Med Sci (Paris) ; 30 : 280–288.
- **Chou T C,Scammel T E., Gooley J J, Gaus S E, Saper C B, Lu J. (2003).** Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythme. *J. Neurosci*, 23(33):10691-10702.
- **Clement B, Grimaud JA, Campion JP, Deugnier Y, Guillouzo A. (1986).** Cell types involved in collagen and fibronectin production in normal and fibrotic human liver. *Hepatology*, *6*(2), 225-234.
- **Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, Cereghini S, Cassiman D, Jacquemin P, Roskams T, Rousseau GG, Lemaigre FP. (1828).** The onecut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. Development 2002 ; 129 : 1819.
- **Clotman F, Jacquemin P, Plumb-Rudewiez N, Pierreux CE, Vander Smissen P, Dietz HC, Courtoy PJ, Rousseau GG, Lemaigre FP. (2005)**. Control of liver cell fate decision by a gradient of TGF beta signaling modulated by Onecut transcription factors. Genes Dev; 19 : 1849–1854

- **Clotman F, Libbrecht L, Killingsworth MC, Loo CCK, Roskams T, Lemaigre FP. (2008)**. Lack of cilia and differentiation defects in the liver of human foetuses with the Meckel syndrome. Liver Int 28 : 377–384.
- **Court FG., Wemyss-Holden S A. et Demmision A. 2002**. The mystery of liver regeneration, *Surg*,09. 1089-1057-1095.
- **Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM (1998)**. The normal adult human liver biopsy : a quantitative reference standard. Hepatology; 28 : 323–331.

D

- **Davidson, A. J., Castañón-Cervantes, O., & Stephan, F. K. (2004).** Daily oscillations in liver function: diurnal vs circadian rhythmicity. *Liver International*, *24*(3), 179-186.
- **Dawson D, Lack L, Morris M (1993).** Phase resetting of the human circadian pacemaker with use of a single pulse of bright light. *Chronobiol Int*, **10 :** 94-102
- **Deugnier Y. 2005**. Anatomophysiologie du foie. Semiologie du foie et des voies biliaires *Univ-Rennes1- Doy copié médecine M2*.
- **DIJK DJ, BOULOS Z, EASTMAN CI, LEWY AJ, CAMPBELL SS, TERMANM (1995)**,. Light treatment for sleep disorders : consensus report. II. Basic properties of circadian physiology and sleep regulation. *J Biol Rhythms* **10 :** 113-125.
- **Dkhissi-Benyahya, O., Gronfier, C., De Vanssay, W., Flamant, F., & Cooper, H. M. (2007).** Modeling the role of mid-wavelength cones in circadian responses to light. *Neuron*, *53*(5), 677-687.
- **Dudakov JA, Hanash AM (2015) :** van den Brink MR Interleukin-22: immunobiology and pathology. Annu Rev Immunol ; 33 : 747–785
- **Duffy Jf, Kronauer Re, Czeisler Ca. (1996).** Phase-shifting human circadian rhythms : influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol*, **495 :** 289-297.

E

- **Eastman CI, Miescke KJ (1990).** Entrainment of circadian rhythms with 26-h bright light and sleep-wake schedules. *Am J Physiol*, **259 :** R1189-R1197

- **Edgar DM, Dement WC. (1991).** Regularly scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse circadian clock. *Am J Physiol*, 261: R928-933.

F

- **Fausto N**. **2001**. Liver regeneration from laboratory to clinic. *Liver transplant*, 7 : 835- 844.

- **Fonken LK, Nelson RJ. (2014).** The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocrine reviews*, *35*(4), 648-670.

- **Friedman SL**. (**2000)**. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 275, 2247-2250.
- **Fromenty B., Berson A, Pessayre D.** 1997. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *J Hepatol*, 26:13–22.
- **Furuyama K, Kawaguchi Y, Akiyama H, Horiguchi M, Kodama S, Kuhara T, Hosokawa S, Elbahrawy A, Soeda T, Koizumi M, Masui T, Kawaguchi M, Takaori K, Doi R, Nishi E, Kakinoki R, Min Deng J, Behringer RR, Nakamura T, Uemoto S. (2011)**. Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. Nat Genet; 43 : 34–41.

G

- **Galicich JH, Halberg F, French, LA. (1963).** Circadian adrenal cycle in C mice kept without food and water for a day and a half. *Nature, 197*(4869), 811
- **Gandillet A. (2004).** *Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'' hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique* (Doctoral dissertation, Strasbourg 1).
- **Gartner LP, Hiatt JL. (2001)** Color textbook of histology, 2nd edn. Saunders, Philadelphia

- **Germain L, Blouin MJ, Marceau N. (1988)** ;. Biliary epithelial and hepatocytic cell lineage relationships in embryonic rat liver as determined by the differential expression of cytokeratins, alpha-fetoprotein, albumin, and cell surface-exposed components. Cancer Res 48 : 4909–4918
- **Gonzales E, Julien B, Serrière-Lanneau V, Nicou A, Doignon I, Lagoudakis L, Garcin I, Azoulay D, Duclos-Vallée JC, Castaing D, Samuel D, Hernadez-Garcia A, Awad SS, Combettes L, Thevananther S, Tordjmann T. (2010)**. ATP release after partial hepatectomy regulates liver regeneration in the rat. J Hepatol ; 52 : 54–62.
- **Graubardt N, Fahrner R, Trochsler M, Keogh A, Breu Karin, Furer C, Stroka D, Robson SC, Slack E, Candinas, Beldi G. (2013)**. Promotion of liver regeneration by natural killer cells in a murine model is dependent on extracellular adenosine triphosphate phosphohydrolysis. Hepatology ; 57 : 1969–1979.
- **Guyton AC.** 1995. The liver as an organ. *Textbook of Medical Physiology* 2nd edition, 835-840.

H

- **Halberg, Franz. (1963).** Circadian (about Twenty-Four-Hour) Rhythms in Experimental Medicine [Abridged]. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 56(4), 253-257.
- **Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. (2003)**, « A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease » *Nat Rev Neurosci*.:649–661.
- **Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. (2007)**. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol*,195:187-98.
- **Honma K, Honma S, Nakamura K, Sasaki M, Endo T, Takahashi T. (1995).** Differential effects of bright light and social cues on reentrainment of human circadian rhythms. *Am J Physiol*, **268 :** R528-R535.
- **Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. (2009).** Cell death. *N Engl J Med*, 361:1570-1583.

- **Hould R.** 1983. Histologie descriptive et éléments d'histopathologie Décarie éditeur, *Montréal - Maloine éditeur, Paris,* p 148-150.
- **Hughes ME, DiTacchio L, Hayes KR, Vollmers C, Pulivarthy S, Baggs JE, Panda S, Hogenes JB. (2009).** « Harmonics of Circadian Gene Transcription in Mammals » *PLoS Genet.*
- **Hunter MP, Wilson CM, Jiang X, Cong R, Vasavada H, Kaestner KH, Bogue CW. (2007)**. The homeobox gene Hhex is essential for proper hepatoblast differentiation and bile duct morphogenesis. Dev Biol; 308 : 355–367.

I

- **Iverson sv, comstock km, kundert ja, schmidt ee 2011**. Contributions of new hepatocyte lineages to liver growth, maintenance, and regeneration in mice. Hepatology ; 54 : 655–663

J

- **Jones Cr, Campbell Ss, Zone Se, Cooper F, Desano A Et Coll (1999)** . Familial advanced sleep-phase syndrome : A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med,* **5 :** 1062-1065.

K

- **Katzenberg D, Young T, Finn L, Lin L, King Dp, Takahashi JS, Mignot E.(1998).** A clock polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep,* **21 :** 569-576
- **Kennaway DJ.** ***J*** **clin endocrinol metab (1992)** : Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity, **75 :** 367-369.
- **Klerman Eb, Rimmer Dw, Dijk Dj, Kronauer Re, Rizzo Jf 3rd, Czeisler Ca**. (**1998),**Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am J Physiol* **274 :** R991-R996.
- **Kmiec Z. 2001**.Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol,* 161:1-15.
- **Koolman J. et Röhm K H. (1994)**. Atlas de Poche de Biochimie. Paris: *Médecine-Sciences Flammarion,* 426 p.

- **Koniaris L G., Mckillop I H. et Schwanz S I.** 2003. Liver regeneration. *J.Am.Coll.Surg*. 197:634-659.

- **Kopp JL, Dubois CL, Schaffer AE, Hao E, Ping Shih H, Seymour PA, Ma J, Sander M. (2011).** Sox9^{+} ductal cells are multipotent progenitors throughout development but do not produce new endocrine cells in the normal or injured adult pancreas. Development ; 138 : 653–665.
- **Kudira R, Malinka T, Kohler A, Dosch M, Gomez de Agüero M, Melin N, Haegele S, Starlinger P, Maharjan N, Saxena S, Keogh A, Stroka D, Candinas D, Beldi G.(2004–2017)** . P2X1-regulated IL-22 secretion by innate lymphoid cells is required for efficient liver regeneration. Hepatology

L

- **Lamers WH, Geerts WJ, Jonker A, Boon L, Meijer AJ, Charles R, Van Noorden CJ, (1997).** In situ measurement of glutamate concentrations in the periportal, intermediate, and pericentral zones of rat liver. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *45*(9), 1217-1229.

- **Laperche Y (2007)**. Origine des cellules ovales hépatiques. Med Sci (Paris) ; 23 : 480–482.
- **Lavie P. (2001).** Sleep disturbances in the wake of traumatic events. *New England Journal of Médicine*, *345*(25), 1825-1832.

- **Lavie P 2001**, « Sleep-wake as a biological rhythm » Annu rev psychol. ;52:277-303.
- **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.
- **Lemaigre FP 2009**. Mechanisms of liver development : concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies. Gastroenterology ; 137 : 62–79.
- **Lemmer B, Bruhl T, Pflug b, Köhler W, Touitou Y. (1994) :**. Effects of bright light on circadian patterns of cyclic adenosine monophosphate, melatonin and cortisol in healthy subjects. *Eur j endocrinol,* **130 :** 472-477.

- **Leist M, Single B, Castoldi AF, Kuhnle S, Nicotera P. (1997**). Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis. *J Exp Med*, 185:1481-1486.
- **Leevy CB.** 1998. Abnormalities of liver regeneration: a review. *Digest. Dis,*16: 88-98.
- **Li Z, Berk M, McIntyre T M, Gores G J, Feldstein AE. (2008)**.The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity. *Hepatology*, 47:1495-1503.
- **Lorent K, Yeo SY, Oda T, Chandrasekharappa S, Chitnis A, Matthews RP, Pack M. (2004)**. Inhibition of Jagged-mediated Notch signaling disrupts zebrafish biliary development and generates multi-organ defects compatible with an Alagille syndrome phenocopy. Development ; 131 : 5753–5766.

M

- **Maitre M, Blicklé JF. (2008).** Métabolismes hépatiques. *EMC, Hépatologie*, 7-005.
- **Malato Y, Naqvi S, Schürmann N, Raymond Ng, Wang B, Zape J, Kay MA, Grimm D, Willenbring. (2011)**. Fate tracing of mature hepatocytes in mouse liver homeostasis and regeneration. J Clin Invest ; 121 : 4850–4860.
- **Malhi H, Gores G J, Lemasters J J. (2006).** Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths? *Hepatology*, 43:S31-44.
- **Malik R, Selden C, Hodgson H. (2002, December).** The role of non-parenchymal cells in liver growth. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 13, No. 6, pp. 425-431). Academic Press.
- **Martoja R. et Martoja-Pierson M. (1967)**. Initiation aux techniques de l'histologie animale. Paris, Masson. 345 p.
- **Mehta N, HYM C. (2012)**, « Micro-managing the circadian clock: The role of microRNAs in biological timekeeping » *J Mol Biol*. DOI:10.1016/j.jmb.2012.10.022.
- **Michalopoulos GK. (2011)** Liver regeneration : alternative epithelial pathways. Int J Biochem Cell Biol; 43 : 173–179.

- **Michael Smolensky et Lynne Lamberg, (2001)**, The Body Clock Guide to Better Health : How to Use Your Body's Natural Clock to Fight Illness and Achieve Maximum Health, Henry Holt and Company.
- **Moore-Ede M C., Czeisler C A. et Richardson G S**.1983. "Circadian timekeeping in health and disease. Part 1. Basic properties of circadian pacemakers." *N Engl J Med* 309(8): 469-476.
- **Mormont MC, Langouët AM, Claustrat B, Bogdan A, Marion S, Waterhouse J, Touitou Y, Levi F (2002),. -** Marker rhythms of the circadian system function: study in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Chronobiol. Int., 19*, 141-155.
- **Mouzaoui F Z. 2012.** Effect du stress sur l'équilibre hydrominérale et sur l'histophysiologie de la glande surrénale chez le rat mâle Wistar, *Rattus norvegicus.*
- **Mrosovsky N. (1996)**. Locomotor activity and non-photic influences on circadian clocks. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 71: 343-372.
- **Mrosovsky N, Reebs SG, Honrado GI, Salmon, PA. (1989).** Behavioural entrainment of circadian rhythms. *Experientia*, *45*(8), 696-702.

N

- **Nakatani K., Kaneda K., Seki S. et Nakajima Y. 2004.** Pit cells as liver-associated natural killer cells: morphology and function Med Electron Microsc, 37(1):29-36.
- **Nelson DE, Takahashi JS. (1991).** Sensitivity and integration in a visual pathway for circadian entrainment in the hamster (Mesocricetus auratus). *The Journal of physiology*, *439*(1), 115-145.

P

- **Palm L, Blennow G, Wetterberg L (1991)**. Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol*, 29 : 336-339

- **Park O, Wang H, Weng H, Feigenbaum L, Li H, Yin S, Hwan Ki S, Ho Yoo S, Dooley S, Wang FS, Young HA, Gao B. (2011)**. In vivo consequences of liver-specific interleukin-22 expression in mice: Implications for human liver disease progression. Hepatology ; 54 : 252–261.
- **Pastor CM, Suter PM. (1999).** Hepatic hemodynamics and cell functions in human and experimental sepsis. *Anesthesia & Analgesia*, *89*(2), 344-352.
- **Petter, F. (1961).** Répartition géographique et écologie des rongeurs désertiques de la région paléarctique. Université, Faculté des Sciences.
- **Peute J, Van Der Gaag MA, Lambert JCD. (1978)**. Ultrastructure and lipidcontent of the liver of Zebrafish, Brachydanio rerio, related to vitellogenin synthesis.Cell Tiss. Res., 186, 297-308.
- **Perez-Pomares JM, Carmona R, Gonzalez-Iriarte M, Macias D, Guadix JA, Muñoz-Chápuli. (2004)**. Contribution of mesothelium-derived cells to liver sinusoids in avian embryos. Dev Dyn ; 229 : 465–474.
- **Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. (2004**). Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, 350: 664–671.
- **Plećas-Solarović B, Leposavic G. (2005**). Morphometric changes in the adrenal medulla of intact an ethane dimethanesulphonate (EDS)-injected rats subjected to chronic treatment with isoproterenol or propranolol. *Journal of Experimental Animal Science*, 43:117–125.
- **Pittendrigh CS, Daan S. (1976).** A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *Journal of comparative physiology*, *106*(3), 223-252.

R

- **Ralph MR, Foster TG, Davis FC, Menaker M. (1990)**. « Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period » *Science*; 247:975-978.
- **Ralph MR, Menaker M (1988).** A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science*, 241 : 1225-1227 .

- **Ramadori G, Veit TH, Schwögler S, Dienes HP, Knittel T, Rieder H, Zum Büschenfelde KHM. (1990).** Expression of the gene of the α-smooth muscle-actin isoform in rat liver and in rat fat-storing (ITO) cells. *Virchows Archiv B*, *59*(1), 349.
- **Rao R, Yang Q, Orman MA, Berthiaume F, Ierapetritou, MG, Androulakis, IP. (2016).** Burn trauma disrupts circadian rhythms in rat liver. *International journal of burns and trauma*, *6*(2), 12.
- **Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, Tahiri M, Munteanu M, Thabut D, Cadranel JF, Le Bail B, De Ledinghen V, Poynard T. (2006)**. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC gastroenterology*, *6*(1), 6.
- **Raynaud P, Carpentier R, Antoniou A, Lemaigre FP. (2011)**. Biliary differentiation and bile duct morphogenesis in development and disease. Int J Biochem Cell Biol ; 43 : 245–256.
- **Reebs SG, Mrosovsky N. (1989)**. Effects of induced wheel running on the circadian activity rhythms of Syrian hamsters: entrainment and phase response curve. *Journal of Biological Rhythms*, *4*(1), 39-48.
- **Rao R, Yang Q, Orman MA, Berthiaume F, Ierapetritou MG, Androulakis IP. (2016).** Burn trauma disrupts circadian rhythms in rat liver. International journal of burns and trauma, 6(2), 12.
- **Reinberg A, Labrecque C, Smolensky MH. (1991).** *In* : *Chronobiologie et chronothérapeutique* Flammarion Paris, : 200 p
- **Reinberg AE, Touitou Y. (1996)**. Synchronization and dyschronism of human circadian rhythms. *Pathol Biol*, **44 :** 487-495.
- **Reinberg A, Touitou Y, Restoin A, Migraine C, Levi F, Montagner H. (1985).** The genetic background of circadian and ultradian rhythm patterns of 17 hydroxycorticosteroids : a cross-twin study. *J Endocrinol*, **105 :** 247-253
- **Rosa RR, Bonnet M H, Bootzin RR, Eastman CI, Penn PE, Tepas DI, Walsh JK. (1990).** Intervention factors for promoting adjustement to nightwork and shiftwork. *Occupat. Med*, 5: 391-414.

- **Roskams T, Desmet V. (2008)**. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. Anat Rec (Hoboken); 291 : 628–635.

S

- **Sakamoto K, Nagase T, Fukui H, Horikawa K, Okada T, Tanaka H, Sato K, Miyake Y, Ohara O, Kako K, Ishida, N. (1998).** Multitissue circadian expression of rat periodhomolog (rPer2) mRNA is governed by the mammalian circadian clock, the suprachiasmatic nucleus in the brain. *Journal of Biological Chemistry*, *273*(42), 27039-27042.

- **Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. (2001).** Nonalcoholic steatohepatitis association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 120:1183–1192.

- **Saxena R, Theise ND, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L, Kumar A, Crawford JM. (1999).** The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology*, *30*(6), 1425-1433.

- **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.

- **Schwiebert EM. (2003)**, Zsembery A Extracellular ATP as a signaling molecule for epithelial cells. Biochim Biophys Acta ; 1615 : 7–32.

- **Scoazec JY. (1995)**. Interactions cellulaires dans le tissu hépatique au cours de la réaction inflammatoire et de la réponse immunitaire. Rôle des protéines d'adhésion. *Hépato-Gastro,* 2(4) :357-67.

- **Selmaoui B, Touitou Y. (2003).** Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life sciences*, *73*(26), 3339-3349.

- **Senoo H, Stang E, Nilsson A, Kindberg GM, Berg T, Roos N, Norum KR, Blomhoff R. (1990).** Internalization of retinol-binding protein in parenchymal and stellate cells of rat liver. *Journal of lipid research*, *31*(7), 1229-1239.

- **Shochat T, Haimov I, Lavie P (1998)**. Melatonin, the key to the gate of sleep. *Ann med*, **30 :** 109-114$
- **Shi M, Zheng X. (2013).** Interactions between the circadian clock and metabolism: there are good times and bad times. *Acta Biochim Biophys Sin*, *45*(1), 61-69.
- **Sigal SH, Brill SH LO MO, Fiorino AS, Reid LM. (1992).** The liver as a stem cell and lineage system. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *263*(2), G139-G148.
- **Si-Tayeb K, Lemaigre. (2010)** ; FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. Dev Cell 18 : 175–189.
- **Scoazec J Y. 1995**. Interactions cellulaires dans le tissu hépatique au cours de la réaction inflammatoire et de la réponse immunitaire. Rôle des protéines d'adhésion. *Hépato-Gastro,* 2(4) :357-67.
- **Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. (1999)**. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, **354 :** 1435-1439.
- **Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. (2001).** Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, *291*(5503), 490-493.
- **Steeves Td, King Dp, Zhao Y, Sangoram Am, Du F, Bowcock AM, Moore RY, Takahashi JS. (1999).** Molecular cloning and characterization of the human clock gene : expression in the suprachiasmatic nuclei. *Genomics*, **57 :** 189-200
- **Stevens A, Lowe J. (2006)**. Histologie humaine 3ème édition. *Paris : Elsevier*, p459.
- **Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. (1999**). New insights into the biology of the acute phase response. *Journal of Clinical Immunology,* 19:203-214.
- **Sunman JA, Hawke RL, LeCluyse EL, Kashuba AD. (2004).** Kupffer cell-mediated IL-2 suppression of CYP3A activity in human hepatocytes. *Drug metabolism and disposition*, *32*(3), 359-363.

T

- **Tahara Y, Shibata S. (2016).** Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *13*(4), 217.
- **Takahashi JS, DeCoursey PJ, Bauman L, Menaker M. (1984).** Spectral sensitivity of a novel photoreceptive system mediating entrainment of mammalian circadian rhythms. *Nature*, *308*(5955), 186.
- **Taub R. (2004).** Liver regeneration: from myth to mechanism. Nature Review Molecular Cell Biology, 5(10) : 836–847.
- **Terada T, Nakanuma Y. (1995)**. Detection of apoptosis and expression of apoptosis-related proteins during human intrahepatic bile duct development. Am J Pathol ; 146 : 67–74.
- **Tortora G J. et Anagnostakos N P. 1988**. Principes d'anatomie et de physiologie. *édition CEC collégial et universitaire*, P 645 -648.
- **Touitou Y. (1998)**. *Biological clocks : mechanisms and applications*. Excerpta Medica, Elsevier Ed, a, 584 p
- **Touitou Y, Benoit O, Foret J, Aguirre A, Bogdan A, Clodoré M, Touitou C. (1992).** Effects of 2 hour early awakening and bright light exposure on plasma patterns of cortisol, melatonin, prolactin and testosterone in man. *Acta Endocrinol*, **126 :** 201-205.
- **Touitou Y, Haus E. (1994).** Aging of the human endocrine and neuroendocrine time structure. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *719*(1), 378-397.
- **Touitou Y, Fevre M, Bogdan A, Reinberg A, De Prins J, Beck H, Touitou C. (1984).** Patterns of plasma melatonin with ageing and mental condition: stability of nyctohemeral rhythms and differences in seasonal variations. *Acta Endocrinol*, **106:** 145-151.

V

- **Van Esseveldt KE, Lehman MN, Boer GJ. (2000).** The suprachiasmatic nucleus and the circadian timekeeping system revisited. *Brain Res Rev* 33:34-77.

- **Van Eyken MD P, Sciot R, Callea F, VanDer Steen K, Moerman P, Desmet Valeer. (1988)**. The development of the intrahepatic bile ducts in man: a keratin-immunohistochemical study. Hepatology; 8 : 1586–1595.
- **Viebahn C S. et Yeoh G C. 2007.** What fires prometheus? the link between inflammation and regeneration following chronic liver injury. *Int J Biochem Cell Biol*, 40:855-73.

W

- **Wever RA. (1979).** *The Circadian System of Man*, Berlin, Springer,

Y

- **Yin S, Wang H, Park O, Wei W, Shen J, Gao B.(2011)**. Enhanced liver regeneration in IL-10–deficient mice after partial hepatectomy via stimulating inflammatory response and activating hepatocyte STAT3. Am J Pathol ; 178 : 1614–1621.
- **Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, Menaker M. (2004).** Period2 luciferase real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(15), 5339-5346.
- **Young B, Low J, Stevens A. (2008).** Atlas d'histologie fonctionnelle de welter 2ème édition Bruxelles de boeck, p437.

Z

- **Zeitzer JM, Dijk DJ., Kronauer RE., Brown EN, Czeisler CA. (2000).** Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *The Journal of physiology*, *526*(3), 695-702.
- **Zylka MJ, Shearman LP, Weaver Dr, Reppert SM (1998).** Three period homologs in mammals : differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron*, **20 :** 1103-1110.

Annexes

Annexe. 1

Bouin aqueux

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

Annexe. 2

Eau gélatinée

Dissoudre 0,4g de gélatine en poudre dans 100ml d'eau distillée, après chauffage et dissolution, ajouter une pincé de thymol puis filtrer et laisser refroidir.

Annexe. 3

Hemalun Eosine (H&E)

- Hemalun

Preparation 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

Trichrome de Masson

- Hématoxyline de Groat:

Solution A:

- ✓ Acide sulfurique concentré……....0,8ml
- ✓ Alun de fer…….……..……..…..1g
- ✓ Eau distillée……..……..……50ml

Solution B:

- ✓ Hématoxyline ……..….0,5g
- ✓ Alcool 95° ……....50ml

- Fuchsine-ponceau
  - ✓ Fuchsine acide……...…0,1g
  - ✓ Ponceau……..0,2g
  - ✓ Eau distillée……...…300g

Après dissolution ajouter:

- ✓ Acide acétique……..…..……0,6ml

- Bleu d'aniline
  - ✓ Bleu d'aniline……..……..…0,5g
  - ✓ Eau distillée……100ml

Porter à ébullition, laisser refroidir et filtrer; ajouter:

- ✓ Acide acétique ……..……...8ml

Cette solution est utilisée après dilution:

- ✓ Solution mère……..…..……1V
- ✓ Eau distillée……..…….……...2V

Annexe. 5

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 en l'agitant de temps à l'autre; après décoloration presque totale (12 à 24h), ajouter :

- ✓ charbon actiF ……...……0,5g.

Agiter, laisser reposer puis filtrer.

Annexe. 6

Bleu de toluidine

En solution aqueuse

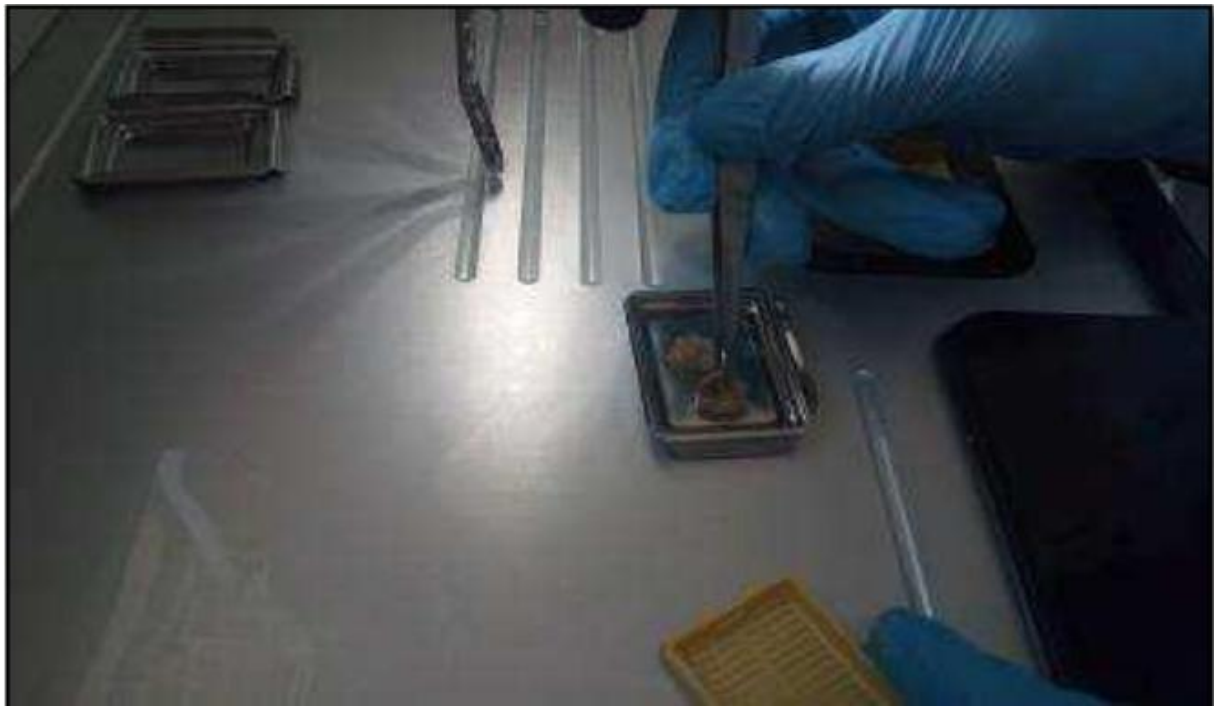
- ✓ bleu de toluidine ……..1g
- ✓ eau bidistillée ……....75ml
- ✓ sodium dodécyl sulfate…… 0.5g
- ✓ glycérine ……20g
- ✓ alcool 95° ……...5cc

Annexe. 7

Tableau récapitulatif des différentes étapes des techniques histologiques :

Etape	Produits	Nombre de bains	Temps	Température
Fixation	Bouin aqueux	/	6 jours	Ambiante
Déshydratation	Alcool à degré croissant 70° 95° 100°	 2 bains 2 bains 3 bains	 10 min/bain 10 min/bain 15 min/bain	Ambiante
Imprégnation	Butanol Paraffine+butanol (1V/1V) Paraffine pure	3 bains 1 bain 2 bains	8h/bain 2h 2h/bain	Ambiante Etuve à 60° Etuve à 60°
Inclusion (barres de Leukart)	Paraffine pure	/	/	Ambiante
Coupes et étalement (avec de l'eau gélatinée à 0.4%)				
Déparaffinage	Xylène	1 bain	20 min	Ambiante
Réhydratation	Alcool décroissant : 100° 96° 75° Eau distillée	 1 bain 1 bain 1 bain 1 bain	 2 min 2 min 2 min Rinçage	Ambiante
Coloration topographique	Hématoxyline-éosine Bleu de toluidine Trichrome de Masson	/	/	Ambiante
Coloration histochimique	APS	/	/	Ambiante
Déshydratation	Alcool croissant : 70° 96° 100° Xylène	 1bain 1bain 1bain 1 bain	 1 min 1 min 1 min 2 min	Ambiante
Montage entre lame et lamelle à l'aide de l'Eukitt				

Annexe 8 : Image montrant l'étape d'inclusion



Annexe 9 : Photo montrant l'étape de confection de coupe faite par un microtome



Annexe 10 : Evolution du poids corporel au sein de chaque lot (témoin et désynchronisé) pendant 8 semaines.

	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8	Pc%
Gerbilles témoins (n = 6)	45,88 ± 3,85	44,36 ± 3,82	42,95 ± 4,26	43,55 ± 4,01	43,28 ± 3,96	43,08 ± 4,20	43,76 ± 4,27	43,61 ± 4,38	- 4,94
Gerbilles désynchronisées (n = 10)	43,87 ± 2,20	42,93 ± 2,30	41,91 ± 2,42	41,68 ± 2,73	40,92 ± 2,73	40,56 ± 2,74	40,02 ± 2,32	39,34 ± 2,34	-10,32

Poids corporel ± ESM; n= effectif; PC= poids corporel; PC%= (PC initial - PC final) / PC initial ×100

Annexe 11 : Variations du poids corporel chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

	Après 4 semaines	Après 8 semaines
(g)	Poids corporel	
Gerbilles témoins (n = 6)	44,18±0,63	43,43±0,15
Gerbilles désynchronisées (n = 10)	42,59±0,5*	40,21±0,34***

Poids corporel±ESM; n= effectif;*p< 0,05 ; **p<0,01 ; ***p< 0,001

Annexe 12 : Evolution du poids corporel (g) chez *Gerbillus tarabuli* témoin (**A**) et désynchronisée (**B**) pendant 8 semaines

(A)

Poids (g) lot contrôle								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G1c	51.4	50.1	49.7	50.4	51.1	50.6	51	50.8
G2c	38.4	34.5	28.3	30.1	30.1	27.7	28.2	28.4
G3c	31	31.4	31.9	33	33.4	34.4	34.4	32.9
G4c	56.8	55.2	54.1	54.3	54.4	55.4	56.1	56.3
G5c	49.3	46.4	44.7	44.6	43.5	45.3	46.2	46.9
G6c	48.4	48.6	49	48.9	47.2	45.1	46.7	46.4
Moyenne	45.8833333	44.3666667	42.95	43.55	43.2833333	43.0833333	43.7666667	43.6166667
Ecart type	9.43534136	9.35706507	10.4525117	9.84291623	9.71131642	10.2881323	10.4786768	10.7460535
Erreur standard	3.85196198	3.82000582	4.26722002	4.01835373	3.96462833	4.20011243	4.27790187	4.38705799

(B)

Poids (g) lot désynchronisé								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G13d	38.7	38.3	38.5	38.1	37.8	37.2	38.4	38.1
G16d	55.8	56.1	56.9	57.9	57.6	57.1	52.6	48.7
G17d	42.7	40.7	40.6	41.4	40.3	39.7	40.6	39.5
G18d	35.3	33.3	33.1	32.9	32	31.7	28.9	30.7
G19d	42.4	40.6	40.9	37.5	39.9	40.4	39.9	38.7
G20d	37.3	37.9	37.1	37.1	36.6	35.9	35.6	35.3
G21d	49.9	49.2	44.6	46.7	43.7	44.6	45.4	44.6
G22d	47.6	43.6	40	38	38	38	38.6	39.9
G23d	51.5	52.1	53	54.4	53.2	52.1	48.8	50.9
G24d	37.5	37.5	34.4	32.8	30.1	28.9	31.4	27
Moyenne	43.87	42.93	41.91	41.68	40.92	40.56	40.02	39.34
Ecart type	6.97822805	7.27752247	7.67455391	8.63401542	8.63929009	8.67847913	7.35433357	7.41203226
Erreur standard	2.20670947	2.30135467	2.42690704	2.73031541	2.73198341	2.74437607	2.32564447	2.3438904

Annexe 13 : Evolution du poids corporel (g) comparée entre les individus témoins (c) et désynchronisés (d) pendant le 1er mois et le 2ème mois

	Après 4 semaines			Après 8 semaines	
	Poids (c)	Poids (d)		Poids (c)	Poids (d)
	45.8833333	43.87		43.2833333	40.92
	44.3666667	42.93		43.0833333	40.56
	42.95	41.91		43.7666667	40.02
	43.55	41.68		43.6166667	39.34
moyenne	44.1875	42.5975		43.4375	40.21
Erreur standard	0.63546334	0.50367607		0.15536322	0.34394767
Probabilité	0.050041182			0.000423386	

Index des figures :

Figure 1: Schéma illustrant la structure globale du foie.

Figure 2 : 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

Figure 3 : Représentation schématique des différents types cellulaires hépatiques et leurs localisations

Figure 4 : Schéma montrant la vascularisation du foie

Figure 5 : Schéma comparatif entre un foie normal et un autre atteint d'une fibrose

Figure 6 : Schéma des deux voies de régénération du foie

Figure 7 : Schéma représentatif du développement des lignages hépatiques

Figure 8 : *Gerbillus tarabuli*

Figure 9 : Ville de Beni –Abbès, wilaya de Béchar.

Figure 10 : Représentations graphiques de la variation du poids corporel chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

Figure 11: Images de microscope photonique montrant les différences structurales du parenchyme hépatique entre les individus du 1er lot et ceux du 2ème.

Figure 12: les caractéristiques cellulaires du tissu hépatique entre les individus témoins et les individus subissant une Désynchronisation

Figure 13 : l'effet de la perturbation du cycle circadien sur le tissu hépatique chez *Gerbillus tarabuli* qui ont subit une Désynchronisation.

Figure 14 : microphotographies illustrant les dépôts glycogéniques chez les individus témoins et expérimentés

Figure 15 : Image montrant l'étape d'inclusion

Figure 16 : Photo montrant l'étape de confection de coupe faite par un microtome

Index des tableaux :

Tableau I : Composition nutritionnelle moyenne de l'orge en g pour 100 g de matière fraîche

Tableau II : La composition en vitamines et sels minéraux (mg/100g d'orge)

Tableau III : Evolution du poids corporel au sein de chaque lot (témoin et désynchronisé) pendant 8 semaines.

Tableau IV : Variations du poids corporel chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

Tableau V : Evolution du poids corporel (g) chez *Gerbillus tarabuli* témoin (A) et désynchronisée (B) pendant 8 semaines

Tableau VI : Evolution du poids corporel (g) comparée entre les individus témoins (c) et désynchronisés (d) pendant le 1er mois et le 2ème mois

Abstract

Relationships between living beings and their environment require hormonal, metabolic and behavioral adjustments that are essential for maintaining physiological and biochemical balances. In this context, circadian rhythmicity appears as a fundamental characteristic of biological events at a specific time of day or year.

The present work aims to investigate the effect of light / dark cycle disruption on morphofunctional aspects of liver tissue in a rodent: *Gerbillus tarabuli*, a nocturnal desert species. In particular, he will focus on the impact of this temporal arrhythmia on hepatic tissue structure and weight gain.

Our investigation focused on two batches of gerbils, one (control) subjected to a standard diel cycle (LD: 12:12) and the other (desynchronized) subjected to chronic disruption of the light-dark cycle, alternating between standard cycle by a disturbed cycle (LD 14:10) for 4 weeks then chage by (LD of 10:14) for 4 weeks.

The comparative analysis of the two groups shows that photic desynchronization has led to an alteration of the tissue architecture by hepatocyte necrosis at the origin of widely disseminated inflammatory foci. These foci associate sinusoidal dilatation with recruitment of küppfer cells and leukocytes. In addition, histological analysis shows significant morphological changes presented by cellular and nuclear hypertrophy suggesting a mechanical or metabolic hyperactivity of hepatocytes. These changes reflect the weakening of liver activity as confirmed by the glycogen depletion evidenced by staining with periodic acid schiff.

In addition, the extension of the observed connective tissue confirms a state of liver suffering. These histological data are accompanied by a drop in body weight related to the reduction of food intake. These results are interpreted as being a response to the elongation of the light phase of the L / D cycle corresponding to the rest phase of the animal.

It appears from this study that a phase shift between the endogenous rhythm of activity of the species and the daily cycle of illumination has a strong impact on the morphology and correlatively on the metabolic activity of liver cells.

Key words: *Gerbillus tarabuli*, circadian arrhythmia, liver tissue, metabolism.

ملخص :
تتطلب العلاقات بين الكائنات الحية وبيئتها تعديلات هرمونية، غذائية وسلوكية ضرورية للحفاظ على التوازن الفزيولوجي والبيوكيميائي، في هذا السياق ، يظهر إيقاع الساعة البيولوجية كخاصية أساسية للأحداث البيولوجية في وقت محدد من اليوم أو السنة.
يهدف العمل الحالي إلى دراسة تأثير اضطراب دورة الضوء / الظلام على الجوانب المورفولوجية الوظيفية لأنسجة الكبد في القوارض: *Gerbillus tarabuli* ، وهو صحراوي ليلي. على وجه الخصوص، سوف يركز على تأثير عدم انتظام ضربات القلب الزمني على بنية الأنسجة الكبدية وزيادة الوزن.
ركز بحثنا على دفعتين من الجربوع ، أحدهما (شاهد) يخضع لدورة الساعة البيولوجية (LD: 12:12) والآخر (غير متزامن) يتعرض لخلل مزمن في دورة ضوء/ ظلام ، بالتناوب بين دورة قياسية مع دورة زمنية مظطربة (LD 20:4) لمدة 8 أسابيع.
يظهر التحليل المقارن للمجموعتين أن عدم التزامن الضوئي أدى إلى تغيير في بنية الأنسجة بواسطة نخر خلايا الكبد في أصل بؤر التهابية منتشرة على نطاق واسع. تربط هذه البؤر توسع الجيوب المتوسعة مع تجنيد خلايا küppfer و كريات الدم البيضاء. بالإضافة إلى ذلك ، يظهر التحليل النسيجي التغيرات المورفولوجية الهامة التي قدمتها تضخم الخلوية والنووية مما يشير إلى فرط النشاط الميكانيكي أو التمثيل الغذائي للخلايا الكبدية. هذه التغييرات تعكس ضعف نشاط الكبد كما أكده استنفاد الجليكوجين كما يتضح من تلوين مع PAS.
بالإضافة إلى ذلك، فإن تمديد النسيج الضام المرصود يؤكد حالة من معاناة الكبد. يتم تفسير هذه النتائج على أنها استجابة لاستطالة المرحلة الضوئية من دورة L /D المقابلة لمرحلة الراحة للحيوان.
يبدو من هذه الدراسة أن تحول الطور بين إيقاع النشاط الداخلي للأنواع والدورة اليومية للإضاءة له تأثير قوي على التشكل وتبعًا لذلك على النشاط الأيضي لخلايا الكبد.

الكلمات المفتاحية : *Gerbillus tarabuli* ، عدم انتظام ضربات القلب اليومية ، أنسجة الكبد ، الأيض.