

N : 02/2014 - M/S.B

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**  
**Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene**  
**USTHB/Alger**  
**Faculté des Sciences Biologiques**



**MEMOIRE**  
**Présenté pour l'obtention du diplôme de MAGISTER**  
**En: SCIENCES BIOLOGIQUES**

**Spécialité: Diététique et physiopathologie du métabolisme et du système  
cardiovasculaire**

**Par: M<sup>elle</sup> DERBOUZ ROUIBATE Amina**

**Sujet**

**Étude biologique et morphofonctionnelle du foie en  
conditions d'arythmie temporelle chez la gerbille :  
*Gerbillus tarabuli***

**Soutenu publiquement le : 09 / 07 / 2014, devant le jury composé de :**

<b>Mme S. Aouichat- Bouguerra</b>	Professeur, à l'USTHB	Présidente
<b>Mme A. Dekar-Madoui</b>	Maître de conférences/A, à la Fac de Médecine	Directrice de mémoire
<b>Mme Z. Hamouli-Said</b>	Professeur, à l'USTHB	Examinatrice
<b>M A. Belarbi</b>	Professeur, au Service Anapath, CHU Mustapha Pacha	Examineur

# Remerciements

*Je m'incline devant Dieu Tout-Puissant  
qui m'a ouvert la porte du savoir  
et m'a aidé à la franchir.*

Ce travail a été effectué au sein de l'équipe de Neurobiologie du laboratoire de Biologie et de physiologie des organismes (LBPO) de la Faculté des Sciences Biologiques (FSB/USTHB).

Je tiens à adresser ma sincère reconnaissance à ma directrice de thèse, Mme **A. Dekar-Madoui**, Maître de Conférences classe A à la Fac de Médecine et chercheur au sein de l'équipe de Neurobiologie à l'USTHB, je la remercie tout d'abord de m'avoir accordé l'opportunité d'effectuer cette thèse. Je la remercie également pour la qualité de son encadrement scientifique ainsi que pour sa disponibilité et le temps qu'elle a consacré à mes recherches, et pour ses conseils avisés et ses remarques constructives qui m'ont permis d'améliorer la qualité de ce travail.

Mes remerciements vont également à Madame **S. Ouali-Hassenaoui**, Professeur à la FSB-USTHB pour sa disponibilité à répondre à mes questions et d'avoir su m'orienter lors des difficultés rencontrées lors de l'interprétation des résultats. Je la remercie pour ces encouragements incessants qui ont été le moteur qui m'a permis d'avancer.

Je remercie très chaleureusement Madame **Z. Barka-Dahane**, Professeur à la FSB-USTHB pour sa sympathie, ses encouragements et ses précieux cours d'enseignement. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma gratitude et ma grande affection.

Par ailleurs, je tiens à remercier ma reconnaissance aux membres du jury pour avoir accepté d'examiner ce travail. J'adresse mes remerciements les plus respectueux :

- À Mme **S. Aouichat- Bouguerra**, Professeur à la FSB-USTHB, à qui j'exprime ma profonde reconnaissance pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider ce jury. Qu'elle trouve ici l'expression de notre grande gratitude.

- À Mr le professeur **A. Belarbi**, Chef du service d'anatomie pathologique au CHU Mustapha Pacha, qui a aimablement accepté de participer à ce jury et nous a fait l'honneur d'apporter des suggestions constructives pour l'amélioration de ce mémoire. Qu'il soit assuré de notre profond respect.

- À Mme **Z. Hamouli-Said**, Professeur à la FSB-USTHB, pour nous avoir fait le plaisir et l'honneur de siéger dans ce jury. Qu'elle soit assurée de notre reconnaissance pour toutes les critiques constructives qu'elle ne manquera pas d'apporter.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Madame **Radia Feddal**, Ingénieur de notre équipe de Neurobiologie, pour son assistance technique, sa disponibilité, ses conseils, ses encouragements, sa sympathie, sa bonne humeur qu'elle diffuse autour d'elle.

Mes remerciements vont également à Madame **Djamila Aroune**, Ingénieur au service de Microscopie Electronique, pour les moments partagés et nos discussions au cours de notre première année théorique de magister, je la remercie également pour sa gentillesse, pour son aide et ses encouragements.

Je tiens particulièrement à remercier Mme **A.Ouanassa saadi** et Mr **A. Bougrid**, pour leurs conseils et leurs encouragements qui m'ont permis d'avancer dans le travail.

Je remercie tous les membres de l'**Équipe de Neurobiologie** particulièrement **Nadir BENAFERI** pour son aide précieuse, son soutien et les nombreuses heures tardives qu'il m'a consacrées pour la finalisation de ce travail. Sans sa main magique qui tient la gerbille en position adéquate, je ne pouvais jamais faire les ponctions au niveau du sinus rétro-orbital. Je lui exprime ma gratitude et mes sincères remerciements.

Un grand merci à **Hanane, Nadia, Sabiha, Fatma zohra, Chafika, Isma, Lydia, Amina Talmat, Samir, Mamoun** pour leur amabilité, leur soutien et leurs encouragements.

Mes remerciements vont également à tous les membres de l'**équipe de Neurobiochimie** de l'USTHB pour leur sympathie.

Je voudrais témoigner ma reconnaissance à mes camarades de promotion **Lydia Ziouani, Nesrine Zeghloul, Djamila, Nadir** et **Farid**. Je leur exprime ma profonde sympathie et je leurs souhaite beaucoup de bien.

Mes vifs remerciements vont particulièrement à **Kahina** de CPMC pour sa précieuse aide et sa patience pour accomplir ce travail. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Je remercie **Lokmane Khelfi** pour son aide précieuse, sa grande maîtrise de l'outil informatique m'a permis d'apporter les touches finales lors de la rédaction de ce mémoire.

Je souhaite exprimer mes sincères remerciements aux membres du laboratoire d'histologie de CHU Nafissa Hamoud -Ex: Hopital Parnet, plus particulièrement à **Abd Elhakem** et **H.Tarek** pour la réalisation des coupes en paraffine et les colorations, je les remercie pour leur sympathie et gentillesse, qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance.

Je ne saurai oublier mes amies, en particulier **Maha, Soumia, Wissam** et **Nesrine Boilattabi**, à qui je souhaite bon courage pour la finalisation de leurs thèses, je les remercie pour les moments inoubliables et leurs encouragements durant ces années.

# *Dédicaces*

Je dédie ce modeste travail,

À celle que tous les mots du monde ne peuvent rendre le millième de ce qu'elle m'a donné, pour tous ses sacrifices en vue de ma réussite, ma chère mère

**Zohra**

À celui qui me soutient et qui est toujours présent avec moi, mon très cher père

**Messaoud** avec toute ma reconnaissance et mon dévouement.

À mes chères sœurs : **Hanane** et ma jumelle **Khadidja**.

À mes chers frères : **Reda, Billel** et **Abd elmoumen**.

À les anges de la famille, mes adorables neveux **Elias Malik** et **Ayham**

**Khalil** et leur papa **Daoud**.

À mon fiancé **Hamid** pour son aide, sa gentillesse et ses encouragements

À toute ma famille paternelle et maternelle.

À mes copines et mes proches.

À tous ce qui ont partagé mes joies et mes peines.

# Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>I. Les rythmes biologiques.....</b>	<b>2</b>
<b>I .1. Généralités .....</b>	<b>2</b>
<b>I .2. Le concept des rythmes biologiques .....</b>	<b>2</b>
<b>I.3. Les rythmes circadiens .....</b>	<b>3</b>
<b>II. Les horloges circadiennes .....</b>	<b>3</b>
<b>II .1. Les horloges circadiennes périphériques .....</b>	<b>3</b>
<b>II .2. Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique.....</b>	<b>4</b>
<b>II.2.1. Synchronisation.....</b>	<b>4</b>
<b>II.2.2. Désynchronisation.....</b>	<b>4</b>
<b>III.3. Les synchroniseurs de l'horloge circadienne .....</b>	<b>6</b>
<b>III.3.1. Les synchroniseurs photiques.....</b>	<b>6</b>
<b>III .3.2. Les synchroniseurs non photiques .....</b>	<b>7</b>
<b>IV. La rythmicité dans le foie .....</b>	<b>7</b>
<b>V. Rappels anatomiques du foie .....</b>	<b>10</b>
<b>V.1. Organisation du parenchyme hépatique .....</b>	<b>11</b>
<b>V.2. Structure histologiques du foie .....</b>	<b>12</b>
<b>V.3. Vascularisation hépatique .....</b>	<b>16</b>
<b>V.4. Les fonctions hépatiques.....</b>	<b>16</b>
<b>V.5. Physiopathologie du foie .....</b>	<b>17</b>
<b>V.6. La régénération hépatique .....</b>	<b>19</b>
 <b>Matériel et méthodes</b>	
<b>I. Modèle biologique .....</b>	<b>22</b>
<b>II. Conditionnement et régime alimentaire des animaux .....</b>	<b>24</b>
<b>III. Techniques opératoires .....</b>	<b>25</b>
<b>IV. Techniques analytiques .....</b>	<b>26</b>
<b>IV.1. Le glucose sanguin .....</b>	<b>26</b>
<b>IV.2. Lipides plasmatiques .....</b>	<b>26</b>
<b>V. Techniques histologiques .....</b>	<b>27</b>
<b>VI. Etude morphométrique .....</b>	<b>29</b>
<b>VII. Etude statistique .....</b>	<b>29</b>
 <b>Résultats</b>	
<b>I. Evolution du Poids corporel pendant les 8 semaines :.....</b>	<b>30</b>
<b>II. Evolution comparée du poids corporel combiné à la prise alimentaire .....</b>	<b>30</b>
<b>III. Analyse des paramètres plasmatiques .....</b>	<b>31</b>
<b>IV. Analyse histologique et morphométrique du tissu hépatique .....</b>	<b>38</b>
<b>IV.1. Analyse structurales et morphométrique .....</b>	<b>38</b>
<b>IV.2. Etude histochimique du foie de <i>Gerbillus tarabuli</i> .....</b>	<b>39</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>45</b>
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>52</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>54</b>

## *Abréviations :*

ALT: Alanine Transaminase

AST: Aspartate Transaminase

ATP: Adénosine triphosphate

CE : Cellule Endothéliale

CEF : Cellule Etoilée du Foie

CK: Cellule Küpffer

EGF: Epidermal Growth Factor

GPO : Glycérol 3 Phosphate Oxidase

GPx : Glutathion Peroxydase

HGF: Hepatocyte Growth Factor

IL-6 : Interleukin 6

LGLs: Grands Lymphocytes granuleux

L/D: Light / Dark

LL: Light / Light

LPS: Lipopolysaccharide

NK : Natural killer

NSC : Noyaux Suprachiasmatiques

*ROS: Reactive Oxygen Species*

SOD: Superoxyde Dismutase

TGF  $\alpha$ : Transforming Growth Factor  $\alpha$

TGF  $\beta$  : Facteur de croissance Transformant  $\beta$

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 apparaît 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 et l'analyse des paramètres indicateurs du métabolisme glucidique et lipidique (glycémie, triglycéridémie, cholestérolémie).

Notre investigation a porté sur deux lots de gerbilles, l'un (témoin) soumis à un cycle nyctéméral standard (LD: 12:12) et l'autre (désynchronisé) 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.

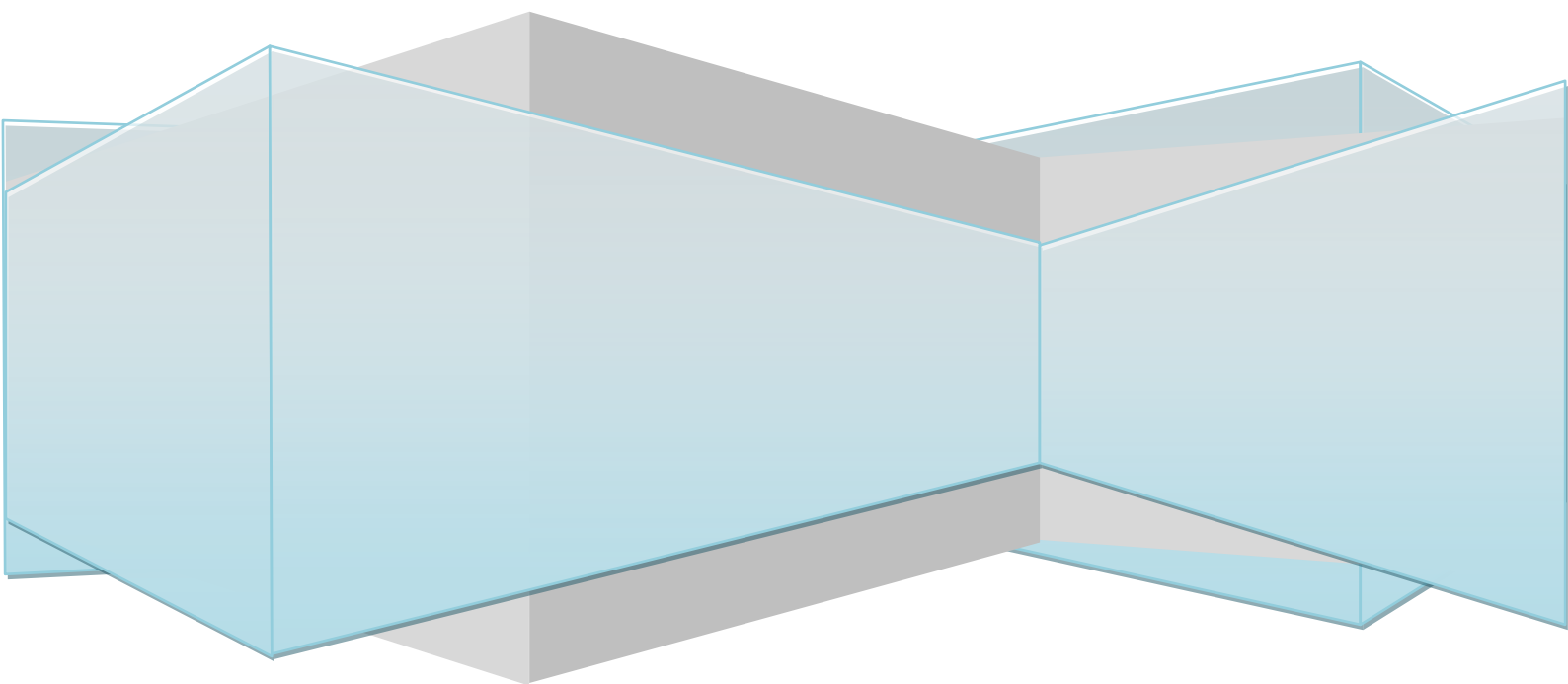
L'analyse comparée des deux groupes montre que la désynchronisation photique a conduit à une altération de l'architecture tissulaire par une nécrose hépatocytaire à l'origine de foyers inflammatoires largement disséminés. Ces foyers associent une dilatation des sinusoides et un recrutement des cellules de küppfer et des leucocytes. En outre, l'analyse morphométrique 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 l'affaiblissement de l'activité hépatique comme le confirme la déplétion en glycogène et en lipides mises en évidence respectivement par les colorations à l'acide périodique de schiff et par le noir soudan B.

De plus, l'extension de la trame conjonctive et la stéatose (bien que discrète) observées confirment un état de souffrance hépatique. Ces données histologiques sont accompagnées d'une chute du poids corporel rapportée à la réduction de la prise alimentaire. 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. Notre protocole a également conduit à une hyperglycémie et une diminution des taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol ce qui atteste d'une perturbation évoquant le syndrome métabolique.

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*





## **Introduction :**

Les rythmes circadiens observés dans les processus physiologiques et comportementaux sont une donnée fondamentale de tous les êtres vivants. Ils reflètent la nécessité pour certains événements de se produire de façon optimale à un moment précis du jour.

Notre physiologie en tant que mammifère diurne est adaptée à une période d'activité le jour, pendant laquelle surviennent repas et exercice, en opposition à une période nocturne de repos et de jeûne. Or, l'avènement de l'éclairage artificiel et les modes de vie actuels ont entraîné des changements importants, parfois extrêmes, par rapport à l'héritage phylogénétique de notre diurnité. Mis à part les considérations purement économiques telles que les industries fonctionnant 24 heures/24 et 7 jours/7, chaque individu peut être éveillé et actif à tout moment de la nuit grâce à l'éclairage artificiel, ce qui va à l'encontre de notre physiologie diurne normale et la perturbe.

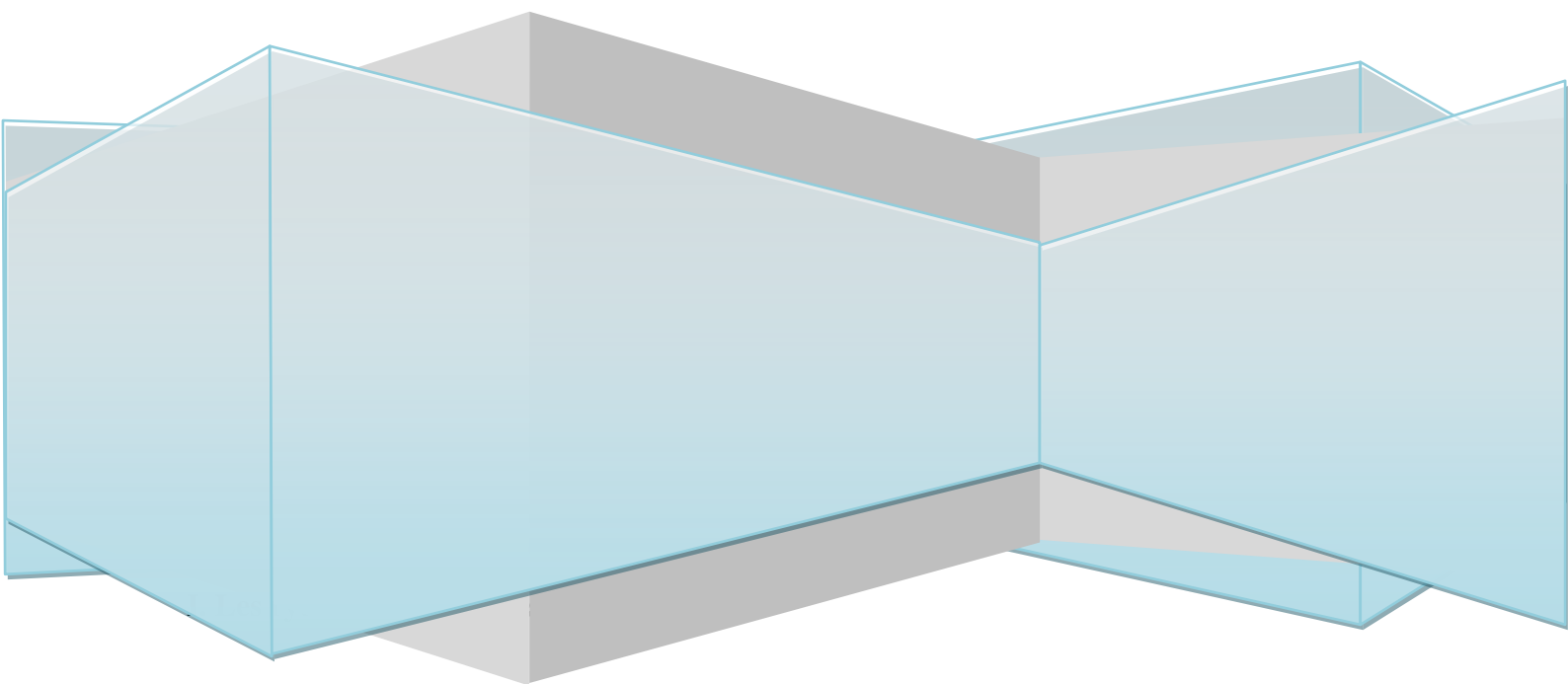
Notre physiologie journalière est donc cyclique et organisée de façon coordonnée de telle manière que la période d'éclairement naturel corresponde à celle de l'éveil, de la prise alimentaire et de la mise en réserve d'énergie tandis que la période nocturne est associée au sommeil, au jeûne et à l'utilisation des réserves énergétiques à court terme. Cette coordination temporelle est assurée, dans une très large mesure, par l'horloge circadienne principale, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus (Ralph et *al.*, 1990) et dans les horloges périphériques identifiées dans la majorité des organes périphériques, dont le plus étudié est le foie (Schibler et *al.*, 2003).

Des études récentes semblent indiquer que des altérations du rythme circadien auraient des conséquences néfastes sur la santé provoquant un dysfonctionnement du métabolisme. Le foie, avec son importance pour divers processus métaboliques et fonctions physiologiques, doit être plus sensible aux perturbations du cycle de l'environnement (Yamazaki et *al.*, 2000).

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 le tissu hépatique et l'analyse des paramètres indicateurs du métabolisme glucidique et lipidique.

# *Rappels*

# *Bibliographiques*



### **I.1. Généralités :**

La rythmicité est une des propriétés fondamentales de la matière vivante. Tous les êtres vivants, humains, animaux et végétaux sont soumis à des rythmes naturels.

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...), biochimique (synthèse moléculaire, hormonale...) ou comportemental (sommeil, migration...) (Amdaoud, 2007).

De multiples aspects de notre physiologie varient en fonction de l'heure du jour. L'un des exemples les plus apparents est le cycle veille-sommeil. De nombreuses autres variables biologiques présentent également une organisation rythmique à l'échelle des 24 heures, il s'agit notamment de la prise alimentaire ou encore de la température corporelle. La plupart de ces variations biologiques journalières sont générées par une horloge interne (Challet, 2005).

### **I.2. Le concept des rythmes biologiques :**

Les rythmes biologiques comptent parmi les propriétés fondamentales de la matière vivante. Ils existent dans le monde animal et végétal, à tous les niveaux d'organisation : écosystèmes, populations, individus, systèmes d'organes, organes isolés, tissus, cellules et fractions subcellulaires (Bogdan et Touitou, 2001). Ces rythmes reflètent la nécessité pour que les processus biologiques, physiologiques et comportementaux se produisent de manière optimale à un moment précis du jour ou de l'année. La coordination entre les processus biologiques internes et les cycles de l'environnement externe est vitale pour la survie de ces organismes.

Les rythmes biologiques sont souvent désignés par rapport à leur période (Boissin et Canguilhem, 1998). On distingue ainsi les rythmes :

- ultradiens : période inférieure à 20 h,
- circadiens : période de  $24 \pm 4$  h,
- infradien : période supérieure à 28 h.

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.

### **I.3. Les rythmes circadiens :**

Le terme circadien (*circa* : autour et *diest* : jour) est utilisé pour décrire un phénomène qui se répète de façon cyclique avec une période proche de 24 h (comprise entre 20 et 28 h).

En 1729, l'astronome français Jean-Jacques d'Ortous de Mairan (1678-1771) rapporte à l'Académie Royale des Sciences de Paris ce qui est considéré comme la première expérience en chronobiologie. Il y décrit que la sensitive, plante héliotrope qui ouvre et oriente ses feuilles vers le soleil le jour et les replie sur elles-mêmes la nuit, poursuit ses mouvements lorsqu'elle est placée en obscurité constante. Il s'agit de la première description d'un rythme circadien.

Ces études suggèrent une origine endogène des rythmes biologiques (Aschoff, 1981 ; McClung, 2006 ; Klarsfeld, 2009). Ce qui prouve l'existence d'une horloge biologique interne ne nécessitant pas de stimuli externes comme une variation périodique de la luminosité par exemple.

## **II. Les horloges circadiennes :**

L'implication centrale de cette structure hypothalamique dans la fonction circadienne a d'abord été identifiée par une approche lésionnelle au début des années 1970, la destruction électrolytique de cette petite région cérébrale provoquant une arythmie comportementale et hormonale à l'échelle des 24 heures. Cette implication a ensuite été confortée par d'élégantes expériences de greffes (Ralph et *al.*, 1990).

Le système circadien est constitué de nombreuses horloges internes réparties dans l'ensemble du corps (Challet et *al.*, 2009). Chez les mammifères, l'horloge circadienne principale est localisée dans le cerveau, à la base de l'hypothalamus : les noyaux suprachiasmatiques (NSC) (Hastings et *al.*, 2007). Les noyaux suprachiasmatiques étaient considérés comme la seule horloge interne. Par la suite, des horloges secondaires ont été identifiés dans d'autres régions du cerveau et dans la majorité des tissus périphériques (Schibler et *al.*, 2003 ; Lowrey et Takahashi, 2004 ; Hastings et *al.*, 2007 ).

### **II.1. Les horloges circadiennes périphériques :**

Les travaux des dix dernières années ont révélé que de nombreuses horloges secondaires sont présentes dans d'autres régions cérébrales que les noyaux suprachiasmatiques, ainsi que dans la majorité des tissus périphériques dont le foie, le tissu adipeux et le cœur (Challet, 2009). Ces dernières pourraient, en retour, influencer le NSC par des mécanismes de communication encore inconnus (Hastings et *al.*, 2003) (Fig.1).

Le foie a figuré parmi les premiers organes périphériques dans lesquels des oscillations moléculaires de gènes d'horloge ont été démontrées (Balsalobre et *al.*, 1998 ).

## **II.2. Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique :**

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

### **II.2.1. Synchronisation :**

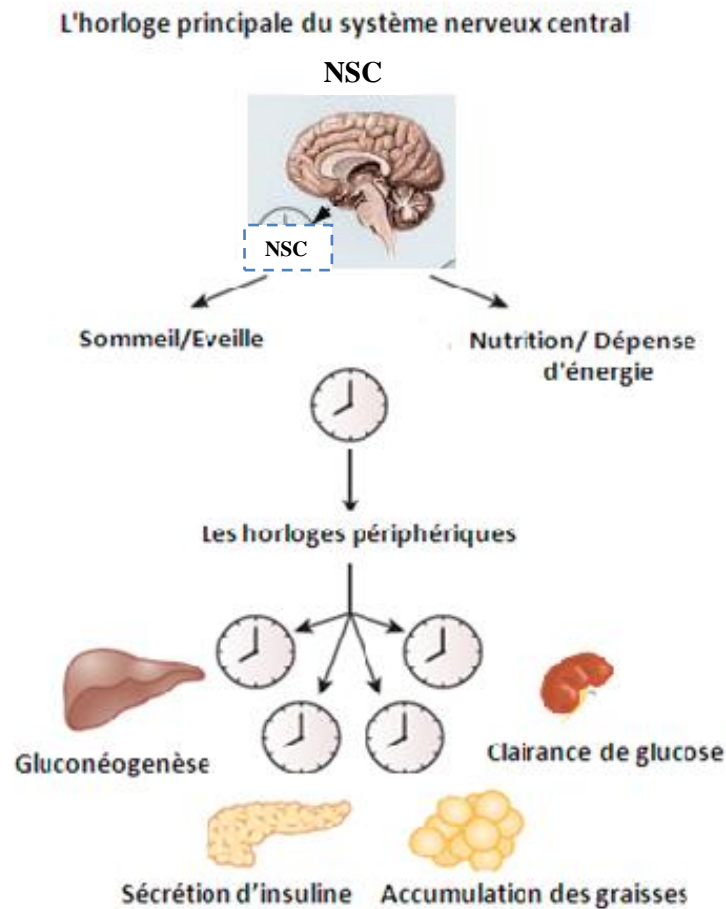
Un organisme est dit synchronisé lorsqu'il y a résonance entre ses rythmes endogènes et l'environnement (Selmaoui et Touitou, 2003).

La synchronisation d'un sujet est mise en évidence par l'étude des rythmes circadiens de la mélatonine (Lewy et Sack R L. 1989 ; Voultsios et *al.*, 1997 ; Klerman et *al.*, 2002 ; Benloucif et *al.*, 2005), du cortisol plasmatique (Koukkari et Sothorn, 2006), de la température corporelle (Krieger et Hauser 1978; Kronauer et *al.*, 1982; Shanahan et Czeisler, 1991; Martinez-Nicolas et *al.*, 2011), de l'activité motrice (Moore-Ede et *al.*, 1983; Ortiz-Tudela et *al.*, 2010), car les profils circadiens de ces variables sont de véritables marqueurs de la synchronisation de l'organisme (Klerman et *al.*, 2002).

### **II.2.2. Désynchronisation :**

Le phénomène de désynchronisation a deux origines possibles, l'une liée à l'environnement (désynchronisation externe), l'autre liée le plus souvent à une pathologie (désynchronisation interne). Quelle qu'en soit l'origine, externe ou interne, la désynchronisation se manifeste par des symptômes cliniques atypiques tels que fatigue, mauvaise qualité du sommeil et des troubles de l'humeur, ainsi que des troubles métaboliques (Selmaoui et Touitou, 2003).

**II.2.2.1. La désynchronisation d'origine externe :** lorsqu'elle est liée aux facteurs de l'environnement : soit parce que l'horloge biologique fonctionne à contre-courant de l'environnement comme dans le décalage horaire, le travail posté ou le travail de nuit, soit parce que les signaux environnementaux sont mal ou pas perçus par l'horloge comme chez l'aveugle. L'exemple le plus caricatural de désynchronisation est représenté par le décalage horaire vécu par un voyageur effectuant un vol transméri dien de plus de trois fuseaux horaires: il y a alors inadéquation entre le fonctionnement de son horloge biologique et l'horloge astronomique (Waterhouse et *al.*, 2005).



**Figure 1** : Localisation de l'horloge circadienne principale (NSC) et les horloges périphériques ainsi que leurs rôle clé dans l'homéostasie métabolique. (Modifié d'après Ramsey et Bass, 2010). NSC : Noyau suprachiasmatique

Puis, jour après jour, l'horloge suprachiasmatique s'est resynchronisée au nouveau cycle et a imposé un ajustement approprié des organes périphériques au temps local. La période transitoire de resynchronisation est relativement proportionnelle au nombre de fuseaux

horaires traversés (mais dépendante de la direction est-ouest du voyage) et s'accompagne de problèmes de qualité du sommeil, de troubles digestifs et de plusieurs altérations métaboliques et hormonales (Ribeiro *et al.*, 1998 ; Haimov et Arendt, 1999 ; Karlsson *et al.*, 2003 ; Suwazono *et al.*, 2008).

**II.2.2.2. La désynchronisation d'origine interne :** quand elle n'est pas liée à des modifications de l'environnement, elle résulte d'une perturbation de l'horloge en liaison avec une pathologie (Touitou, 2006).

### **III.3. Les synchroniseurs de l'horloge circadienne :**

#### **III.3.1. Les synchroniseurs 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).

La lumière étant le synchroniseur externe le plus puissant de l'horloge suprachiasmatique, des changements dans la durée journalière d'éclairement ou des signaux photiques irréguliers vont avoir un fort impact sur la physiologie (Challet, 2009). Cependant, tandis que la lumière réinitialise directement l'horloge centrale (SCN), les changements dans le calendrier de l'éclairage sont communiqués aux tissus périphériques par des voies de sortie indirectes émanant du NSC (Yamazaki *et al.*, 2000). Cela peut expliquer pourquoi en comparaison à l'oscillateur des NSC, les horloges périphériques répondent avec un certain retard à l'évolution du programme d'éclairage (Fig.2). L'entraînement systémique des tissus périphériques, notamment le foie, par le NSC emploie plusieurs moyens qui peuvent fonctionner en parallèle. Les voies directes ou indirectes du NSC impliquent des signaux neuronaux et hormonaux (Fig.3).

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. Par exemple, une exposition lumineuse nocturne d'une durée de 6,5 heures conduit à un retard du rythme de mélatonine de plus de deux heures avec une lumière blanche de 10 000 lux, alors que l'effet est indétectable si l'intensité lumineuse est inférieure à 10 lux (Zeitzer *et al.*, 2000).

#### **III.3.2. Les synchroniseurs non photiques :**

D'autres facteurs que la lumière, dits facteurs non-photiques, participent à la synchronisation de l'horloge suprachiasmatique et/ou des oscillateurs périphériques.

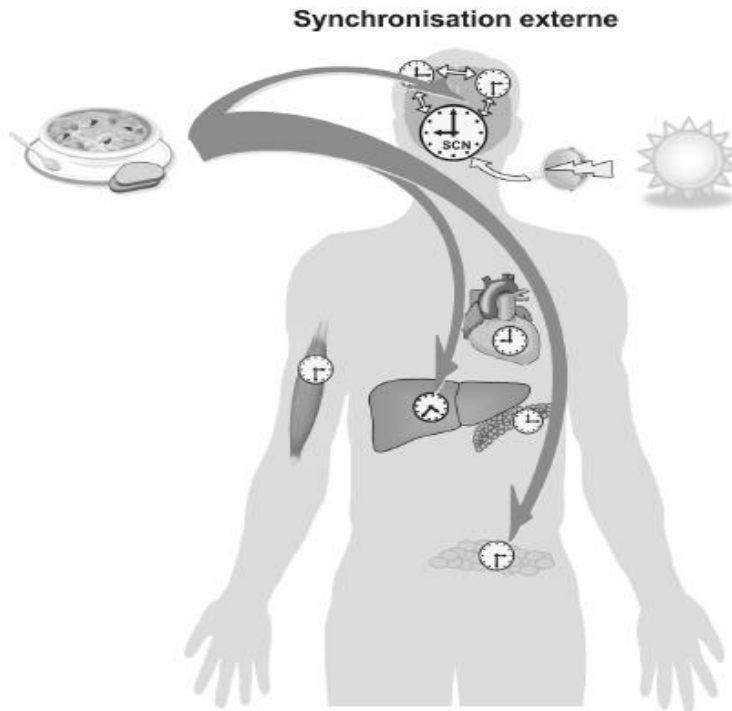
En effet, de nombreuses variables biologiques présentent également une organisation rythmique à l'échelle des 24 heures ; il s'agit de l'activité intense et des comportements sociaux (cycle veille-sommeil, la prise alimentaire, régime hypocalorique ou encore de la température corporelle) qui pourraient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

#### **IV. La rythmicité dans le foie :**

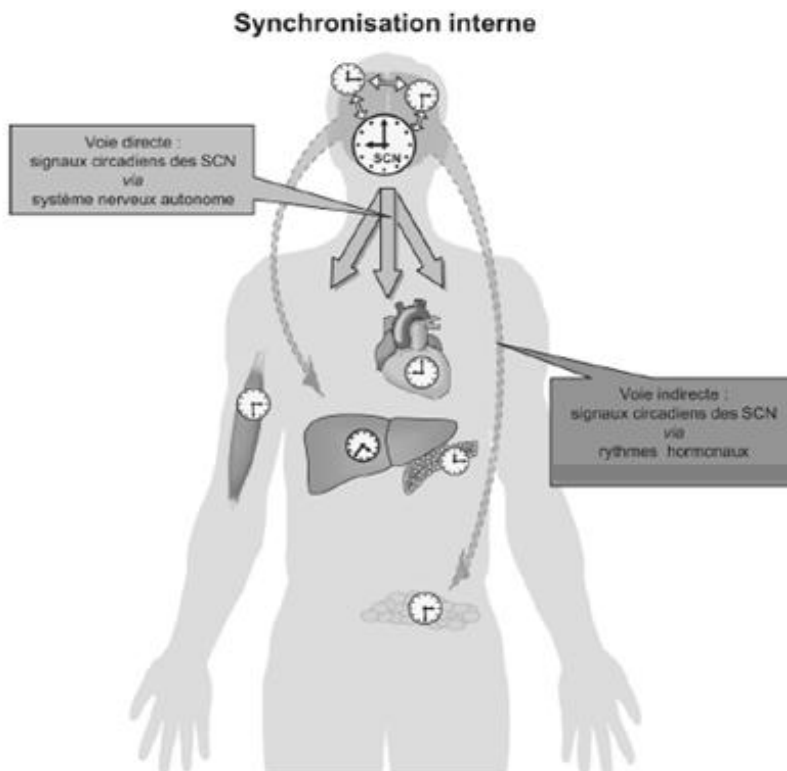
La rythmicité journalière est une particularité commune à de multiples aspects de notre physiologie en général, et de notre métabolisme en particulier. Cette rythmicité apparente, qui se surajoute à la régulation homéostasique, est connue depuis longtemps.

Le foie est un organe important pour maintenir l'homéostasie énergétique de l'organisme. Pour ce faire, de nombreuses réactions biochimiques sont exécutées dans cet organe de façon rythmique (Schmutz et *al.*, 2012). Par exemple, les niveaux d'acides gras plasmatiques non estérifiés ou de glycogène hépatique présentent des variations journalières marquées (Fuller et Diller, 1970 ; Schlierf et Dorow, 1973).

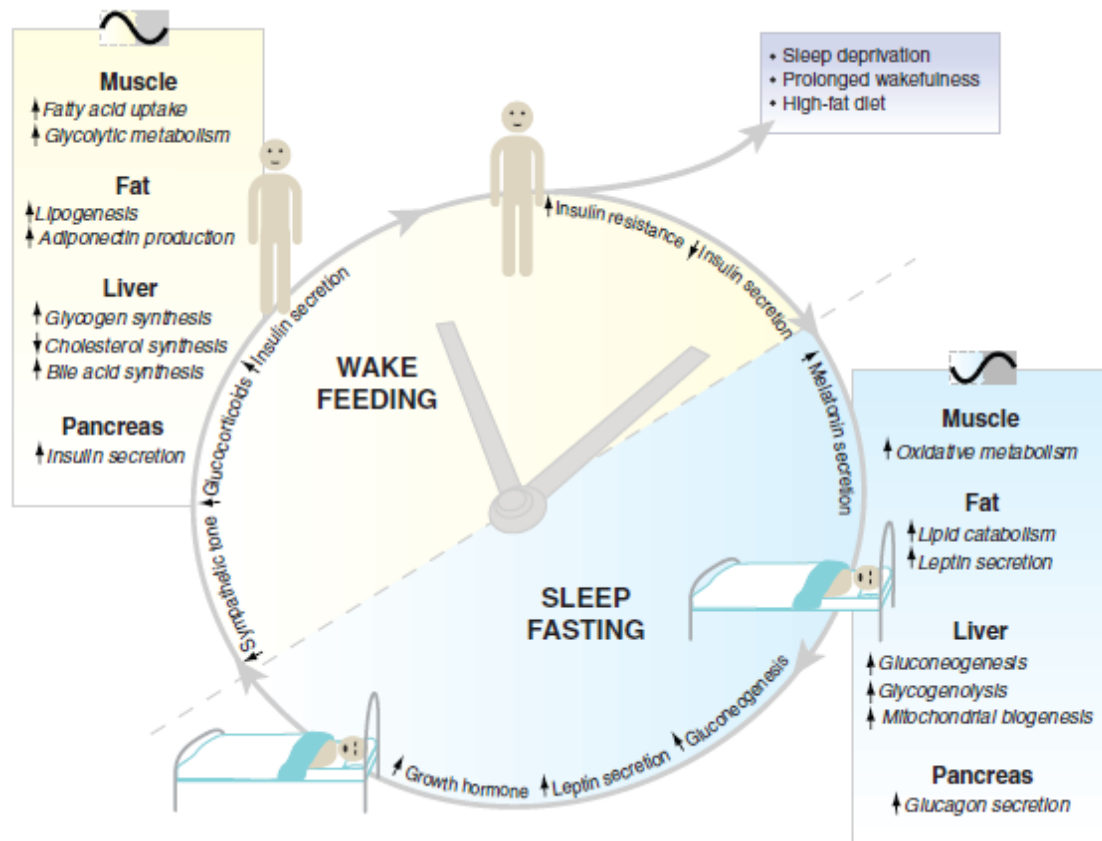
La principale réaction biochimique dans le foie est probablement la dégradation du glucose en petits carbohydrates et la production de l'énergie par l'intermédiaire du cycle de Krebs. La néoglucogenèse inverse cette réaction s'il y'a une énergie suffisante, et l'excès de glucose est stocké sous forme de dépôts de glycogène dans le foie (Schmutz et *al.*, 2012) (Fig.4). En raison de la conservation et de la dégradation rythmique du glycogène, la teneur en glycogène hépatique varie quotidiennement entre 1% et 10% de la masse totale du foie (Schmutz et *al.*, 2010).



**Figure 2 :** La synchronisation externe non photique du système circadien. L’horloge principale ajustée à l’heure par la lumière et les horloges périphériques synchronisées, directement ou indirectement, par un repas unique à heure fixe (Challet, 2009).



**Figure 3 :** La synchronisation interne du système circadien à partir de l’horloge principale (SCN) en ajustant la phase des horloges périphériques, via des signaux nerveux (système nerveux autonome) et hormonaux (Challet, 2009).



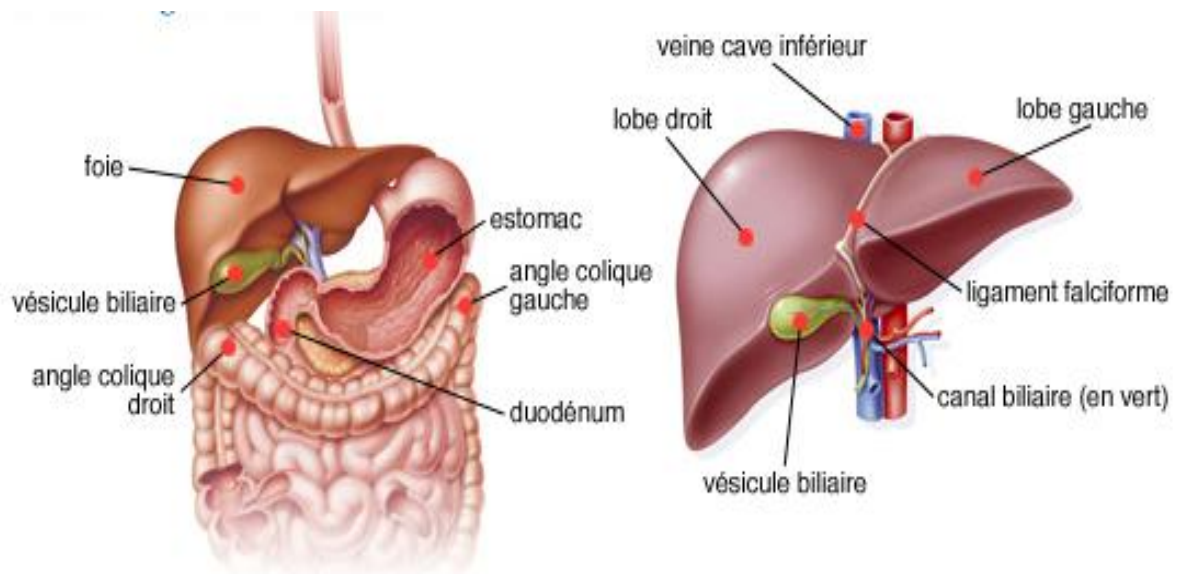
**Figure 4 :** Les différents processus comportementaux et activités métaboliques dans les tissus périphériques au cours des phases diurne et nocturne d'un cycle circadien (Bass et Takahashi, 2010).

## V. Rappels anatomiques du foie :

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé dans l'hypochondre droit (Tortora et Anagnostakos, 1988) (Fig.5). 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).

Sur le plan histofonctionnel, le foie est une glande amphicrine, car il produit des sécrétions 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 5** : Localisation et anatomie générale du foie.

## **V.1. Organisation du parenchyme hépatique :**

### **V.1.1. Capsule :**

Une capsule conjonctive : la capsule de Glisson entoure le foie (Hould, 1983) et envoie des travées dans le parenchyme hépatique jusqu'aux espaces portes, le subdivisant en lobules (Gartner et Hiatt, 2004).

En plus de la subdivision du tissu hépatique en **lobules hépatiques**, d'autres subdivisions ont été proposées, Les unités les plus souvent envisagées sont: le **lobule portal** et l'**acinus hépatique**.

### **V.1.2. Lobule hépatique classique :**

Le lobule a l'aspect d'un hexagone. Il est limité, dans les angles, par des espaces portes et le centre constitué par la veine centrolobulaire (Hould, 1983). Le lobule est formé de travées d'hépatocytes disposées en rayons autour d'une veine centrale. Ces travées sont séparées par des espaces tapissés d'un endothélium, que l'on appelle capillaires sinusoides, à travers lesquels circule le sang (Tortora et Anagnostakos, 1988). Ils sont bordés par les cellules endothéliales et tapissés par des macrophages (cellule kuppfer ; Gartner et Hiatt, 2004), ces dernières ont la fonction de macrophages sédentaires du foie et sont chargées de détruire les leucocytes et les hématies usés, de même que les bactéries (Tortora et Anagnostakos, 1988).

L'espace de Disse est situé entre les hépatocytes et les cellules endothéliales. Cet espace contient les microvillosités des hépatocytes, quelques cellules très riches en graisses (cellules d'Ito) et des fibres de réticuline qui font partie de la trame de soutien du foie (Gartner et Hiatt, 2004). À la périphérie du lobule, on trouve des espaces portes caractérisés par la présence de tissu conjonctif qui abrite les triades hépatiques (Hould, 1983). Les espaces portes contiennent des canaux biliaires, des vaisseaux lymphatiques, les branches de l'artère hépatique et de la veine porte entourés par les lames hépatocytaires (Gartner et Hiatt, 2004) (Fig.6).

### **V.1.3. Lobule portal :**

Dans cette nomenclature, les sommets du triangle formant le lobule portal sont les veines centrolobulaires, les espaces portes constituent donc le centre de ce lobule (Gartner et Hiatt, 2004). C'est une petite masse de parenchyme hépatique irriguée à partir d'un espace porte donné et dans lequel sa sécrétion biliaire est drainée (Hould, 1983). Le lobule portal est le reflet de l'écoulement de la bile (Fig.7).

### **V.1.4. Acinus hépatique :**

L'acinus hépatique, en coupe, a une forme de losange dont le grand axe passe par deux veines centrolobulaires voisines, et le petit axe est la ligne d'intersection entre deux espaces portes voisins, c'est un tissu vascularisé par les branches terminales de l'artère hépatique et de la

veine porte. Dans cette subdivision, les cellules les plus proches de ces vaisseaux sont les premières à recevoir l'oxygène et les éléments nutritifs (Gartner et Hiatt, 2004) (Fig. 7).

## **V.2. Structure histologiques du foie :**

Les différents types cellulaires présents dans le foie sont très organisés d'un point de vue architectural et coopèrent pour assurer les différentes fonctions métaboliques et excrétrices de cet organe (Guyton, 1995 ; Kmiec, 2001) (Fig.8).

### **V.2.1. Les cellules parenchymateuses ou hépatocytes :**

Les hépatocytes sont des cellules de forme polyédrique possédant au minimum six à huit faces (Hould, 1983). Chaque hépatocyte est en rapport avec un capillaire sinusoïde sur au moins une de ses faces et en rapport avec d'autres hépatocytes sur les autres faces (Gartner et Hiatt, 2004).

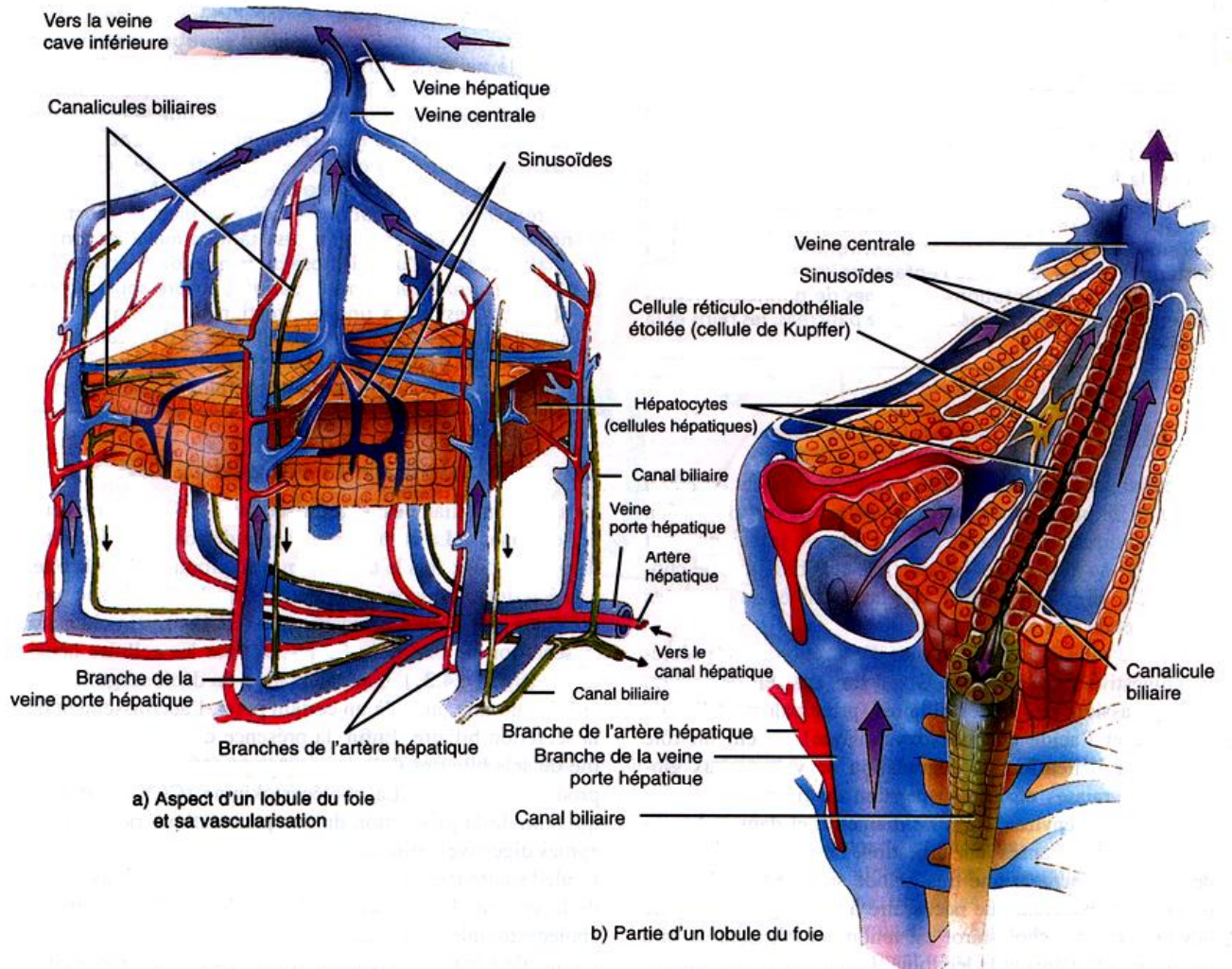
Les hépatocytes sont arrangées en lames anastomosées et ramifiées. Elles ont un noyau volumineux, sphérique et central, dans le quel on peut distinguer un ou deux nucléoles et une chromatine fine distribuée de façon uniforme. Un certain nombre d'hépatocytes sont binucléés (Hould, 1983).

### **V.2.2. Les cellules endothéliales :**

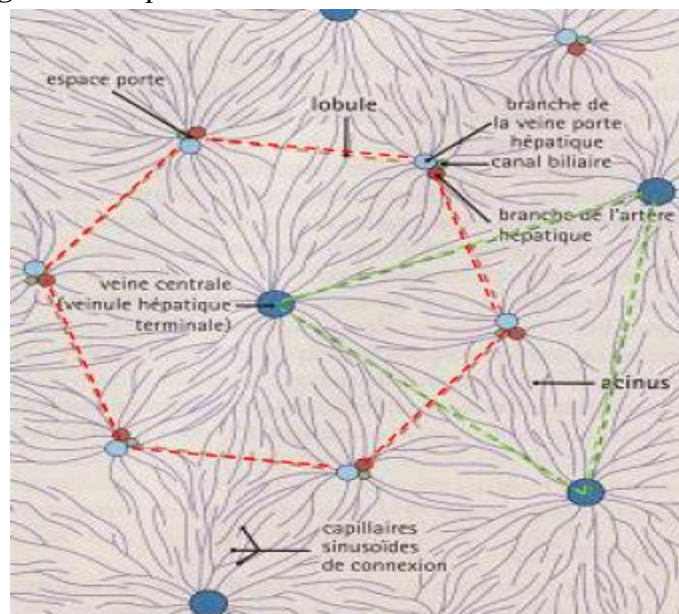
Les cellules endothéliales séparées des hépatocytes par l'espace de Disse forment un revêtement habituellement décrit comme discontinu et ne reposent pas sur une membrane basale organisée (Scazec, 1999), Elles exercent une fonction de filtre permettent le passage de particules de taille moyenne comme les *very low density lipoproteins* (VLDL) et empêchent celui de particules plus volumineuses comme des chylomicrons (Maitre et Blicklé, 2008). Elles sont aussi impliquées dans la modulation de la prolifération hépatocytaire (Gandillet, 2004).

### **V.2.3. Les cellules de Küpffer :**

Les cellules de Küpffer du foie sont localisées dans la lumière des sinusoides. Ces cellules sont au contact, grâce à leurs prolongements, des cellules endothéliales et des hépatocytes (Gandillet, 2004). Elles sont dotées d'activité lysosomale et intervenant dans la réaction inflammatoire et la présentation antigénique, essentielle dans les mécanismes de défense contre les micro-organismes (Maitre et Blicklé, 2008).



**Figure 6 :** Aspect d'un lobule du foie et sa vascularisation.



**Figure 7 :** Organisation structurale et fonctionnelle du foie: lobule portal (---) et acinus hépatique (- - -), (d'après Stevens et Lowe, 2006).

#### V.2.4. Les cellules étoilées (ou cellules Ito) :

De localisation péricapillaire, ces cellules sont très riches en graisses et participent à la formation de la matrice extracellulaire, stockent la vitamine A et contribuent à la régulation du flux sanguin sinusoidal (Maitre et Blicklé, 2008). Impliquées également dans les processus de régénération (Taub, 2004).

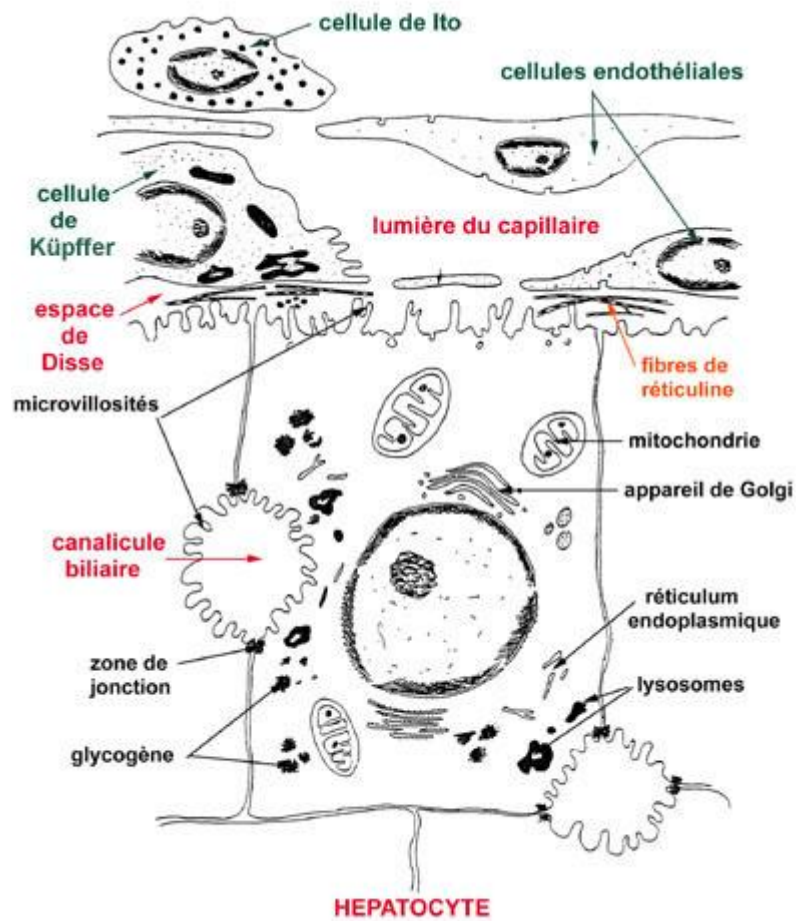
#### V.2.5. Les cellules «natural killer» (ou pit cells) :

Il s'agit du type cellulaire le plus rare dans le foie. Elles résident dans les espaces sinusoidaux et sont définies morphologiquement comme de grands lymphocytes granuleux (LGLs) et fonctionnellement comme des cellules natural killer (NK) associées au foie, elles interviennent au cours de mécanismes de défense immunitaire. Elles sont situées à l'intérieur de la lumière sinusoidale, en adhérant aux cellules endothéliales et aux cellules de Kupffer (Nakatani et al., 2004).

Le Tableau I montre l'abondance respective des différents types cellulaires présents dans le foie.

**Tableau I :** Abondance des différents types cellulaires hépatiques (Benhamou et Erlinger, 2008).

Type cellulaire	Nombre (%)	Volume (%)
Hépatocytes	60-65	78
Cellules endothéliales	15-20	2,8
Cellules de Kupffer	8-12	2,1
Cellules d'Ito	3-8	1,4
«Pit cells»	<2	-



**Figure 8 :** Représentation schématique des différents types cellulaires hépatiques et leurs localisations (d'après Benhamou et Erlinger, 2008).

### **V.3. Vascularisation hépatique :**

Le foie est irrigué par deux circulations sanguines afférentes (Natter, 2004), l'artère hépatique apporte du sang oxygéné, et la veine porte hépatique, du sang désoxygéné contenant des nutriments récemment absorbés. Les branches de l'artère hépatique et de la veine porte hépatique apportent le sang aux capillaires sinusoides des lobules, où l'oxygène, la majeure partie des nutriments et certains poisons sont extraits par les hépatocytes (Fig.6).

Les nutriments sont emmagasinés ou sont utilisés pour la fabrication de nouvelles substances. Les produits élaborés par les hépatocytes et les nutriments requis par les autres cellules sont sécrétés de nouveau dans le sang. Le sang se déverse ensuite dans la veine centrale, puis dans une veine sus-hépatique. Contrairement aux autres produits du foie, la bile n'est habituellement pas sécrétée dans le sang (Tortora et Anagnostakos, 1988).

### **V.4. 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).

- **Fonction hématopoïétique :**

Le foie participe à la formation de l'hémoglobine grâce à ces réserves en fer et en vitamine B<sub>12</sub> (Maitre et Blicklé, 2008).

- **Fonctions vasculaires :**

Le foie étant le principal réservoir sanguin de l'organisme, il 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).

- **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, néoglucogénèse) et donc le contrôle de la glycémie, ainsi que dans les métabolismes lipidique ( $\beta$ -oxydation des acides gras, synthèse de cholestérol et de phospholipides, lipogénèse) et protéique (transformation

des acides aminés, formation des protéines plasmatiques sauf les immunoglobulines, catabolisme de l'ammoniaque en urée) (Koolman et Röhm, 1994).

- **Fonction de Stockage :**

Le foie stocke le glycogène, les vitamines A, D et B<sub>12</sub> ainsi que le fer au sein d'une structure protéique multimérique appelée la ferritine (Gandillet, 2004).

- **Fonctions excrétoires :**

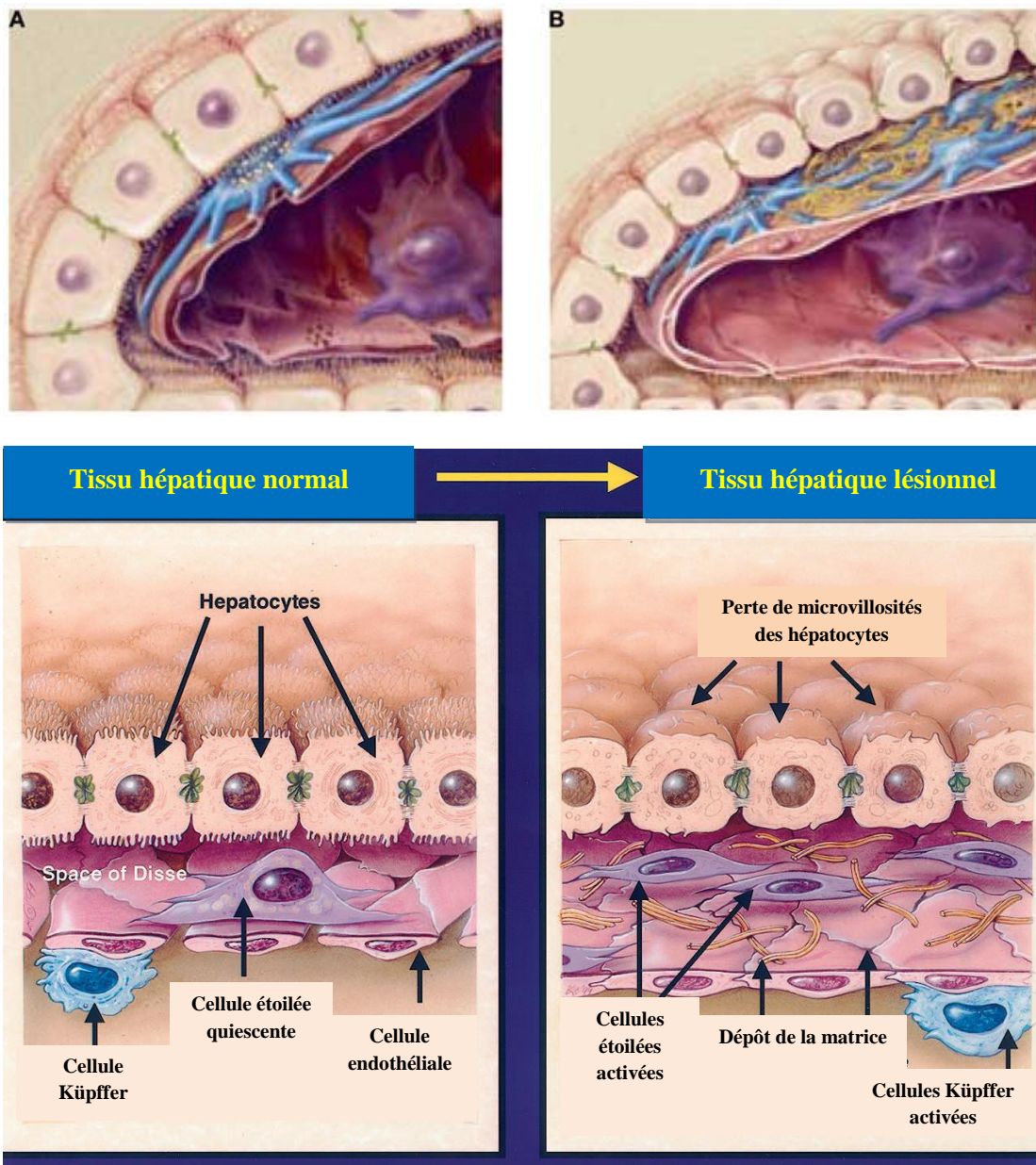
Le foie produit la plupart des éléments composant la bile par le processus de la cholérèse. Ce liquide complexe se déplace dans les canalicules biliaires en sens inverse du flux sanguin. Des hépatocytes périverneux vers les hépatocytes périportaux (Schlienger et Borg, 1999). Les sels biliaires jouent 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).

### **V.5. Physiopathologie du 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 auxquelles 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 aigüe aboutissant à une hépatite fulminante ou 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)

La majorité des pathologies du foie entraînant des lésions tissulaires comprennent des altérations dans la réponse cellulaires et la composition de la matrice extracellulaire. L'activation des cellules étoilées conduit à l'accumulation de la cicatrice de la matrice (formant des fibrilles), ce qui contribue à la perte de microvillosités des hépatocytes, qui se traduisent par une détérioration de la fonction hépatique dont l'évolution et le pronostic seront conditionnés par sa capacité régénérative (Friedman, 2000) (Fig. 9).



**Figure 9** : Les évènements sinusoidaux durant une inflammation hépatique (modifié d'après Friedman, 2000). **A** : Tissu hépatique normal, **B** : Tissu hépatique lésionnel

## **V.6. La régénération hépatique :**

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

Cette régénération anatomique est également fonctionnelle, elle est une réponse rapide permettant de faire face à une insuffisance hépatique aigue, de guérir les nécroses hépatiques, et d'autoriser les exérèses chirurgicales les plus étendues. (Court et *al.*, 2002)

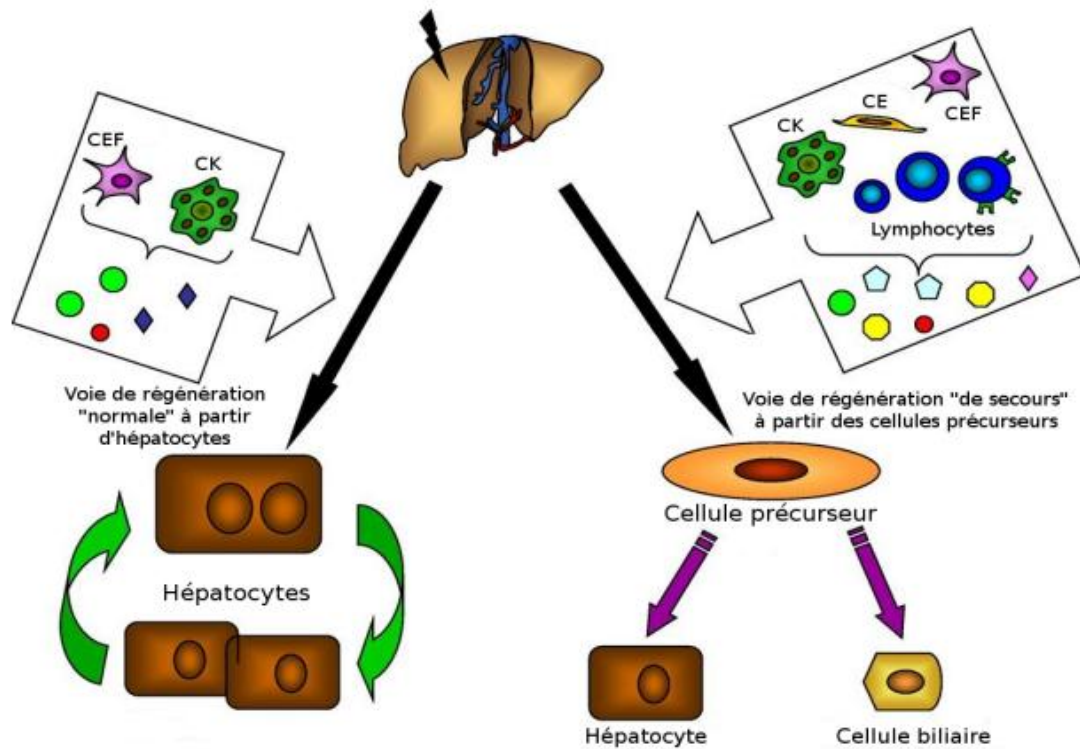
Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'une régénération au sens propre du terme (Nagy et *al.*, 2001 ; Court et *al.*, 2002). L'anatomie du foie n'étant pas récupéré, il serait approprié de parler d'hyperplasie, ou de croissance compensatoire (Fansto et Campbell, 2003 ; Koniaris et *al.*, 2003).

### **V.6.1. Les cellules et les facteurs impliqués lors d'une régénération hépatique :**

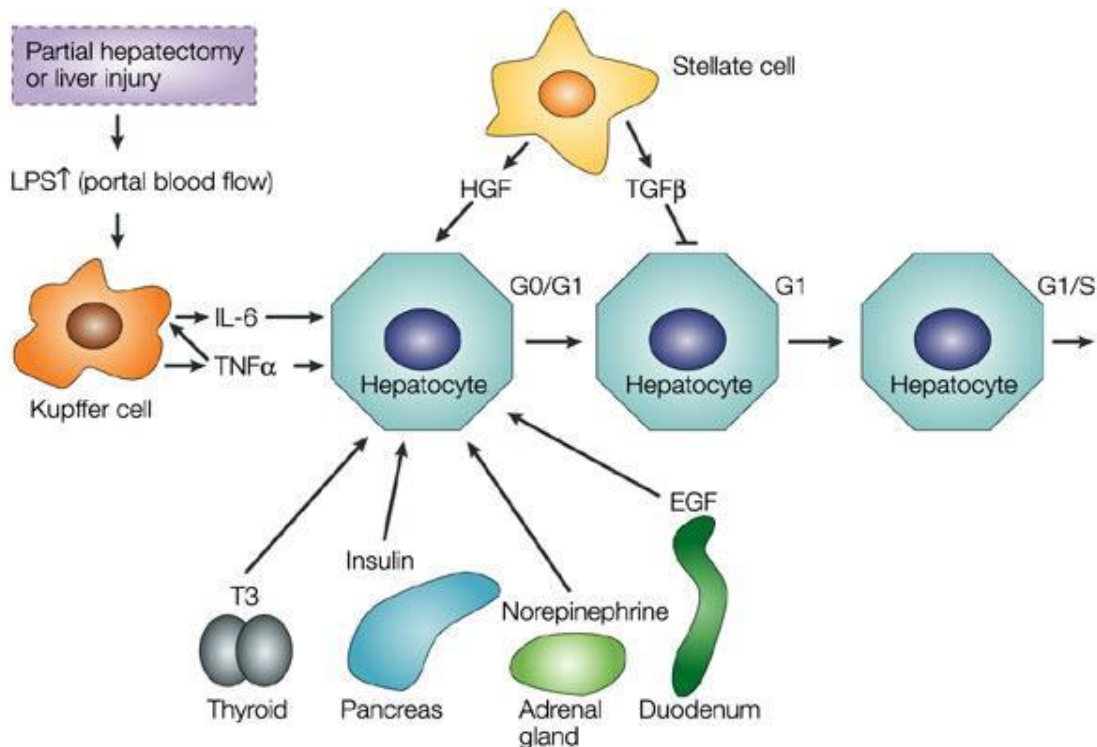
En cas d'agression hépatique, les cellules souches seraient sollicitées pour participer à la régénération du foie (Leevy, 1998 ; Fausto, 2001 ; Alison, 2002 ; Koniaris et *al.*, 2003 ). L'implication des cellules souches dans la régénération hépatique varie en fonction de la sévérité des lésions. Si 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 lipopolysaccharide (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  $\alpha$  (Tumoral Necrosis Facteur  $\alpha$ ) 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  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) 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) (Fig. 11).



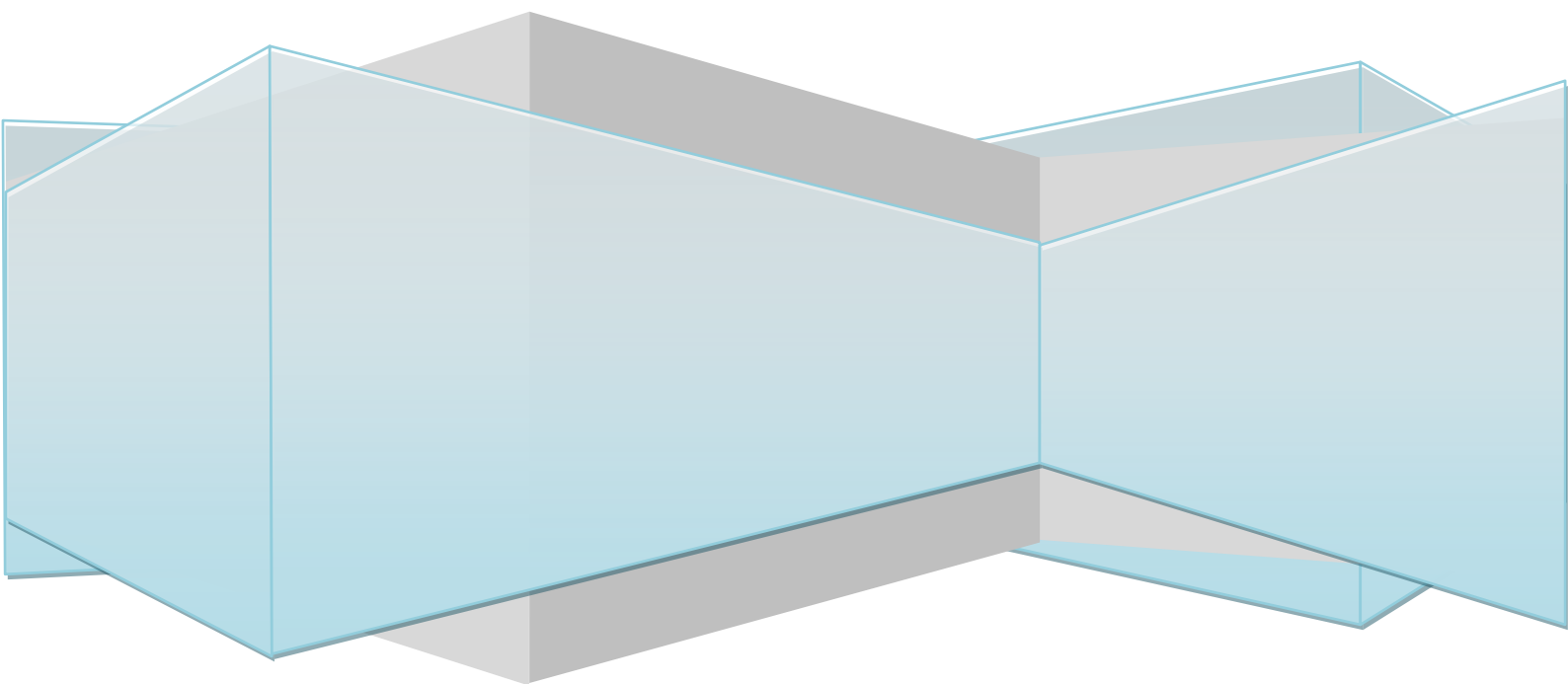
**Figure 10** : Schéma des deux voies de régénération du foie (modifié d'après Viebahn et Yeoh, 2008) **CK** : Cellule kuppfer, **CEF** : Cellule Etoilée du Foie, **CE** : Cellule Endothéliale.



**Figure 11** : Facteurs impliqués dans la régénération hépatique (d'après Taub, 2004).

**TGF $\beta$** : Transforming Growth Factor  $\beta$ , **TNF $\alpha$** : Tumoral Necrosis Facteur  $\alpha$ , **IL-6**: l'interleukine, **EGF**: Epidermal Growth Factor; **HGF**: Hepatocyte Growth Factor.

*Matériel*  
*et*  
*Méthodes*



## **Matériel et méthodes**

### **I. Modèle biologique :**

Cette étude a été réalisée sur une espèce désertique nocturne, la gerbille du genre *Gerbillus tarabuli* rongeur appartenant à la famille des Gerbillidae (Fig.13).

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

Ces animaux ont été capturés au mois d'avril et au mois de juin de l'année 2013, dans la région de Béni-Abbès (240Km au sud-est de Bécharr). C'est une région caractérisée par un climat aride. Le climat désertique est de type méditerranéen avec des saisons pluvieuses au printemps et en automne. La température moyenne annuelle est voisine de 22°C. La moyenne des précipitations est relativement faible (Fig. 12).

Cette espèce est de mœurs nocturne, elle vit dans des terriers creux dans les dunes fixées près des palmeraies où elle trouve un microclimat plus favorable. Elle se nourrit de graines, de fruits (dattes), de tige et d'insectes. Chez ce rongeur la période principale de reproduction s'étale du printemps jusqu'au début de l'automne (avril à octobre) avec une moyenne de quatre portées successives. Chaque portée comporte de 3 à 6 embryons par femelle, la durée de la gestation est de 22 à 28 jours (Petter, 1961).



**Figure 12 :** Ville de Beni –Abbès, wilaya de Béchar.



**Figure 13 :** Systématique de la gerbille *Gerbillus tarabuli*.

**Règne :** Animal

**Embranchement :** Vertébrés

**Classe :** Mammifères

**S/classe :** Placentaire

**Famille :** Gerbillidae

**Ordre :** Rongeurs

**Genre :** *Gerbillus*

**Espèce :** *tarabuli*

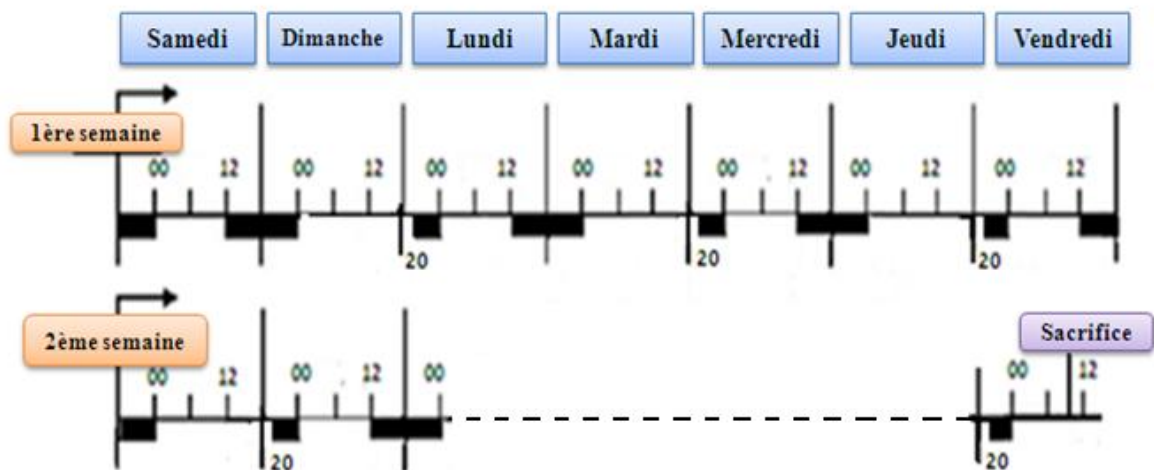
## II. Conditionnement et régime alimentaire des animaux :

### II.1. 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  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 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 nyctéméral 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 (Fig. 14).

La désynchronisation choisie a été réglée à l'aide d'une minuterie permettant le début de l'éclairage à 00h 00, par l'utilisation d'ampoules blanches Néon à 50 Watts.



**Figure 14 :** Schéma représentant les cycles de désynchronisation appliqués durant l'expérimentation.

### II.2. 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. Après cette période et afin d'estimer la consommation alimentaire, l'orge est donné à raison de 50 g par semaine.

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

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
<b>Calories</b>	<b>330 Kcal</b>

### **III. Techniques opératoires :**

#### **1. Evaluation du poids corporel et de la prise alimentaire :**

L'évolution pondérale et la prise alimentaire ont été réalisées par des pesées individuelles une fois par semaine.

#### **2. Prélèvement du plasma :**

L'évolution de certains paramètres biochimiques est déterminée par des prélèvements sanguins chaque fin de semaine par des ponctions au niveau du sinus rétro-orbital, pendant la phase diurne et nocturne (sous la lumière rouge).

Le sang a été recueilli dans des tubes héparines et conservés sur glace, après centrifugation pendant 10 min à 2500 tours/min à température ambiante, le plasma a été récupéré puis stocké à - 20 °C jusqu'au moment du dosage.

#### **3. 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

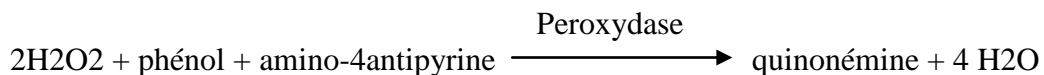
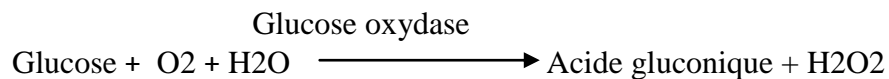
(pancréas, cœur, surrénales, rate, muscle, reins) ont été prélevés et fixés pour des travaux ultérieurs.

#### IV. Techniques analytiques :

Les dosages biochimiques plasmatiques ont été effectués à l'aide des Kits PROCHIMA et SPAIN REACT.

##### IV.1. Le glucose sanguin :

Le glucose plasmatique est dosé par la méthode enzymatique colorimétrique à la glucose oxydase selon Trinder, (1969). Le schéma réactionnel du dosage du glucose se résume comme suit :



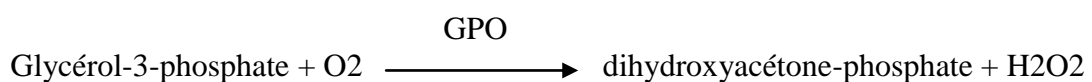
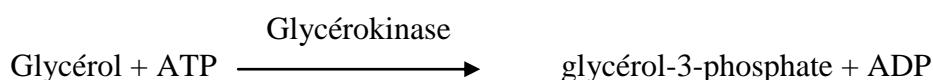
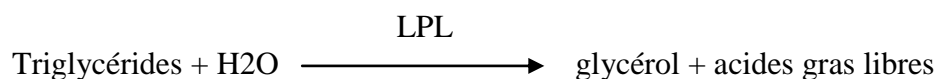
Le peroxyde d'hydrogène formé est proportionnel à la quantité de glucose mesurée par spectrophotométrie à 505 nm.

##### IV.2. Lipides plasmatiques :

###### IV.2.1. Triglycérides plasmatiques :

Les triglycérides sont dosés par méthode calorimétrique décrite par Young et *al.*, (1975). Dont le principe repose sur 4 réactions ci contre représentées :

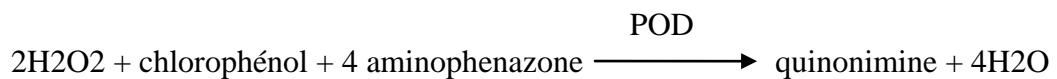
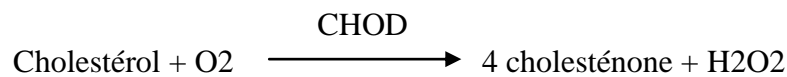
Sous l'action d'une lipoprotéine lipase, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras libres. Le glycérol est ensuite transformé par une glycérokinase en glycérol-3-phosphate, celui-ci est alors oxydé en dihydroxyacétone phosphate (DAP) avec formation de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Le peroxyde d'hydrogène oxydé par la peroxydase (POD) qui en présence du 4-amino-phenasone (4-AF) et de p-chlorophénol, produit une quinone rouge. L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la quantité de triglycérides dans l'échantillon.



## IV.2. 2. Cholestérol total plasmatique :

Le dosage du cholestérol plasmatique total est réalisé selon la méthode d'Allain *et al.*, 1974 . Les esters de cholestérol sont hydrolysés par une cholestérol ester hydrolase (CHE) en cholestérol libre et en acides gras. Le cholestérol ainsi produit et celui préexistant sont oxydé par la cholestérol oxydase (CHOD) en 4- choléstone et peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde, en présence d'un chromogène (phénol, amino-4-antipyrine) qui sous l'action d'une peroxydase (POD), donne un produit coloré (quinonéimine) lisible au spectrophotomètre à 505 nm.

Les étapes de la réaction sont les suivantes :



## V. 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. 1967).

### V.1. Fixation :

Une fois prélevé, le foie est fixé par immersion dans des fixateurs adéquats en vue d'un examen morphologique et histochimique :

- Le Bouin aqueux pour l'étude topographique (Annexe 1).
- Le liquide de Ciaccio pour la mise en évidence les lipides (Annexe 2).

### V.2. Déshydratation :

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

### **V.3. 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.

### **V.4. 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 Bunsen, et on la plonge dans la paraffine encore molle. L'orientation de la pièce est facilitée par l'étiquette déposée sur la face parallèle.

### **V.5. Confection des coupes et collage :**

Le bloc est collé sur le porte-objet chaud, le porte-objet est ensuite fixé sur le microtome de type « American Optical », de façon à ce que les arêtes de face soient parallèles au fil du rasoir. Des coupes de 3 à 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur sont récoltées sous forme d'un ruban, ensuite étalées sur des lames à l'aide d'eau gélatinée à 0,4% (Annexe 3).

### **V.6. Coloration topographique :**

Pour l'étude morphologique, le foie est coloré à l'Hemalun Eosine (Annexe 4), et au trichrome de Masson (Martoja et Martoja-Pierson, 1967), ce dernier révèle le cytoplasme en rose, les fibres de collagène en vert et les noyaux en brun (Annexe 5).

### **V.7. Coloration histochimique au PAS (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 6).

### **V.8. Coloration histochimique au Noir soudan B :**

Cette coloration à permis la mise en évidence des inclusions lipidiques, le noir soudan B fournit une coloration noir bleuâtre des lipides (Annexe 7).

Après coloration, les coupes ont été déshydratées puis montées entre lame et lamelle à l'aide de l'Eukitt. L'observation des lames est réalisée sur un microscope photonique (Zeiss Axoplan). La prise de photos a été réalisée par l'appareil photos numérique (HIROCAM Digital Microscope Eyepiece ; High Resolution Optics Camera, MA88-500, 5.0 Megapixel).

## **VI. Etude morphométrique :**

Les mesures morphométriques ont été réalisées avec le logiciel Axio Vision Rel 4.6. Nous avons déterminé :

- La taille des cellules hépatiques.
- Le diamètre nucléaire des hépatocytes.

## **VII. Etude statistique :**

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard à la moyenne (SEM). La signification statistique des différences entre les groupes expérimentaux est évaluée par le test «  $t$  » de Fisher- Student à un seuil de 0,05.

La différence entre deux moyennes comparées est statistiquement significative si la probabilité «  $p$  », lu en fonction du nombre de degrés de liberté ( $ddl = n_1 + n_2 - 2$ ) est égale ou inférieure à 5%.

Si  $p > 0,05$  : la différence est non significative (NS).

Si  $0,01 < p < 0,05$  : la différence est significative (\*).

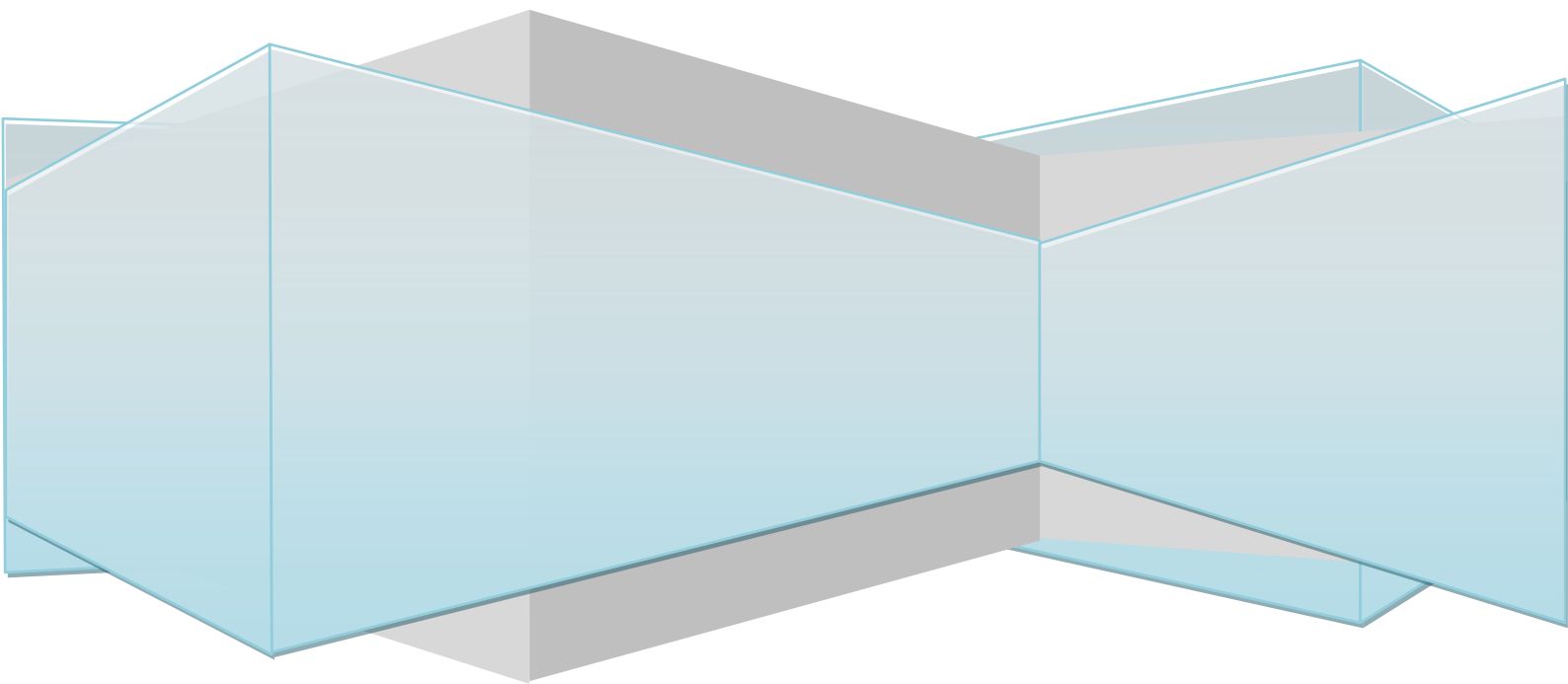
Si  $0,001 < p < 0,01$  : la différence est très significative (\*\*).

Si  $p < 0,001$  : la différence est hautement significative (\*\*\*)

*Résultats*

*et*

*Discussion*



## Résultats :

### I. Evolution du Poids corporel pendant les 8 semaines :

Au début de l'expérimentation, le poids corporel moyen dans les deux lots était de  $45,88 \pm 3,85$ g chez les gerbilles témoins et  $43,87 \pm 2,20$ g chez les gerbilles désynchronisées (Annexe 17).

L'analyse de l'évolution du poids corporel au sein de chaque lot révèle :

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  $43,61 \pm 4,38$  g. Au contraire, chez les gerbilles désynchronisées la diminution est plus importante de l'ordre de - 10,32 % avec une valeur moyenne de  $39,34 \pm 2,34$  g (Tableau II).

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

**Tableau II :** 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)	$45,88 \pm 3,85$	$44,36 \pm 3,82$	$42,95 \pm 4,26$	$43,55 \pm 4,01$	$43,28 \pm 3,96$	$43,08 \pm 4,20$	$43,76 \pm 4,27$	$43,61 \pm 4,38$	- 4,94
Gerbilles désynchronisées (n = 10)	$43,87 \pm 2,20$	$42,93 \pm 2,30$	$41,91 \pm 2,42$	$41,68 \pm 2,73$	$40,92 \pm 2,73$	$40,56 \pm 2,74$	$40,02 \pm 2,32$	$39,34 \pm 2,34$	- 10,32

Poids corporel  $\pm$  ESM; n= effectif; PC= poids corporel; PC%= (PC initial - PC final) / PC initial  $\times$ 100

### II. Evolution comparée du poids corporel combiné à la prise alimentaire :

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  $42,59 \pm 0,5$ g comparativement aux gerbilles contrôles qui tendent à une perte modérée avec une valeur moyenne de  $44,18 \pm 0,63$ g (Fig.15A). L'analyse statistique montre que cette diminution est significative (\* $p < 0,05$ ) (Annexe 19A).

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

Parallèlement, l'évolution de la prise alimentaire présente des quantités ingérées plus élevées chez les gerbilles désynchronisées par rapport aux gerbilles témoins durant toute l'expérimentation. Alors qu'aucune différence significative ( $p > 0,05$ ) n'est notée après 4

semaines de désynchronisation, cette différence devient très significative (\*\* $p < 0,01$ ) après 8 semaines d'expérimentation (Fig.15B) (Tableau III).

**Tableau III :** Variations du poids corporel et de la prise alimentaire chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

(g)	Après 4 semaines		Après 8 semaines	
	Poids corporel	Prise alimentaire	Poids corporel	Prise alimentaire
Gerbillles témoins (n = 6)	44,18±0,63	33,31±2,29	43,43±0,15	30,46±0,32
Gerbillles désynchronisées (n = 10)	42,59±0,5*	37,81±0,32	40,21±0,34***	32,38±0,33**

Poids corporel±ESM; Prise alimentaire±ESM; n= effectif; \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$  ; \*\*\* $p < 0,001$ .

### III. Analyse des paramètres plasmatiques :

#### III.1. Evaluation du rythme de la glycémie pour chaque lot pendant 8 semaines :

La glycémie présente des valeurs élevées le jour et faibles la nuit chez les deux lots. L'analyse statistique au sein d'un même lot (jour/nuit) montre des différences hautement significatives ( $p < 0,001$ ) indiquant un rythme circadien évident pour les deux groupes (Annexe 11A et B). Cependant, les valeurs moyennes diurnes et nocturnes sont nettement plus élevées chez les gerbillles désynchronisées comparativement aux gerbillles témoins (Fig.16A) (Tableau IV).

**Tableau IV :** La variation rythmique de la glycémie au sein de chaque lot (témoin et désynchronisé) pendant 8 semaines.

mg/dl	Jour	Nuit
Gerbillles témoins (n = 6)	120,56±3,29	105,18±2,27
Gerbillles désynchronisées (n = 6)	142,33±3,73	114,43±4,32

Glycémie ±ESM ; n= effectif

#### III.2. Evolution comparée de la glycémie chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée :

La glycémie des gerbillles soumises à une perturbation du cycle lumière/obscurité s'avère plus élevée que celle des animaux soumis au cycle nyctéméral standard (12L/12D) aussi bien le jour que la nuit et ce durant les 8 semaines d'expérimentation.

Après 4 semaines, nous avons observé chez les gerbillles désynchronisées une élévation significative ( $p < 0,05$ ) de la glycémie le jour avec une valeur moyenne de 143,25±7,39 mg/dl par rapport aux gerbillles témoins qui présentent une glycémie moyenne de 120,37±5,61 mg/dl.

À la fin de l'expérimentation, nous remarquons une légère chute de la glycémie diurne chez les gerbilles désynchronisées, elle est de l'ordre de - 1,28% et la valeur moyenne enregistrée est de  $141,41 \pm 3,15$  mg/dl. Même avec cette légère diminution de la glycémie, ces animaux présentent une différence très significative comparativement aux gerbilles témoins qui ne montrent aucune variation appréciable de la glycémie le jour puisque un pourcentage de variation n'excédant pas (+0,31%) a été enregistré (Fig.16B) (Tableau V).

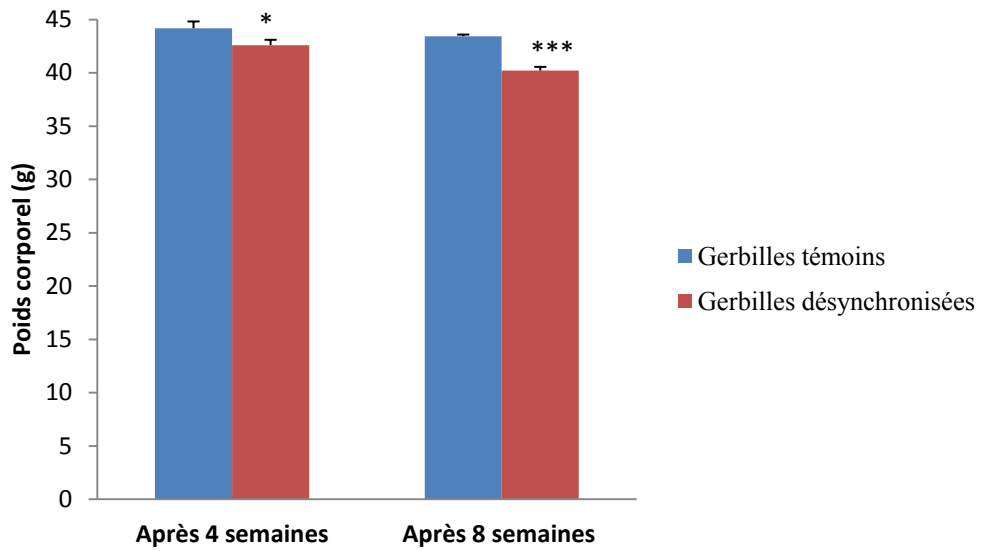
Aucune différence significative ( $p > 0.05$ ) pour les valeurs de la glycémie nocturne n'a été relevée entre les deux groupes de gerbilles après 4 semaines et après 8 semaines (Fig.16C).

**Tableau V** : La variation de la glycémie chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

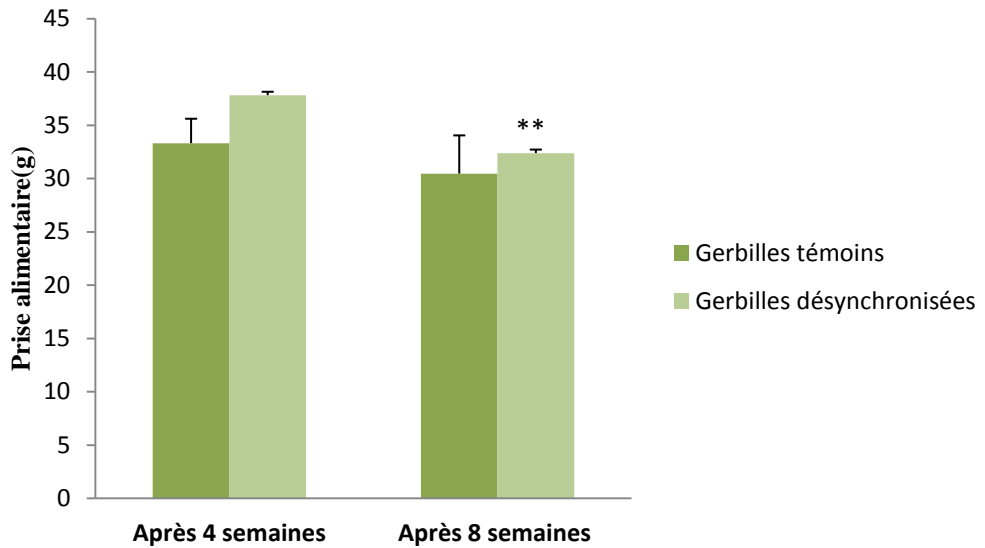
	Après 4 semaines		Après 8 semaines	
	Jour	Nuit	Jour	Nuit
Gerbillles témoins (n = 6)	$120,37 \pm 5,61$	$109,08 \pm 2,32$	$120,75 \pm 4,36$	$101,29 \pm 2,93$
Gerbillles désynchronisées (n = 6)	$143,25 \pm 7,39^*$	$121,20 \pm 6,37$	$141,41 \pm 3,15^{**}$	$107,66 \pm 4,01$

Glycémie  $\pm$ ESM ; n= effectif ; \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$ .

**A**



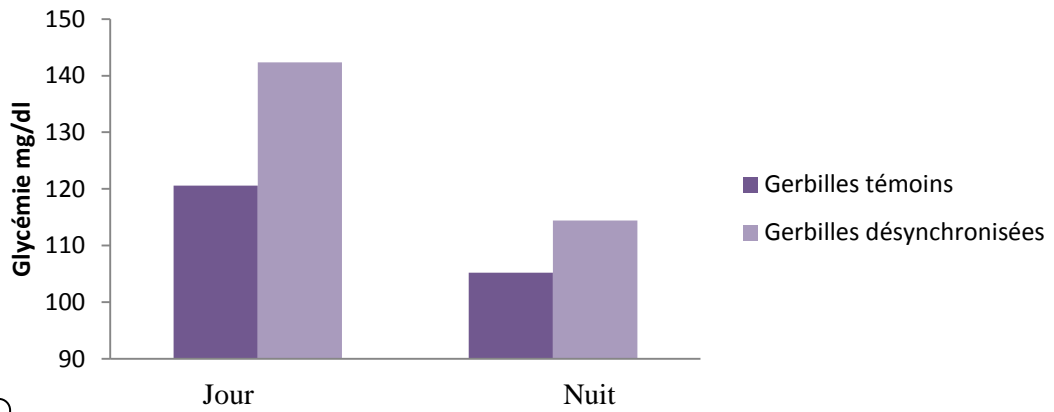
**B**



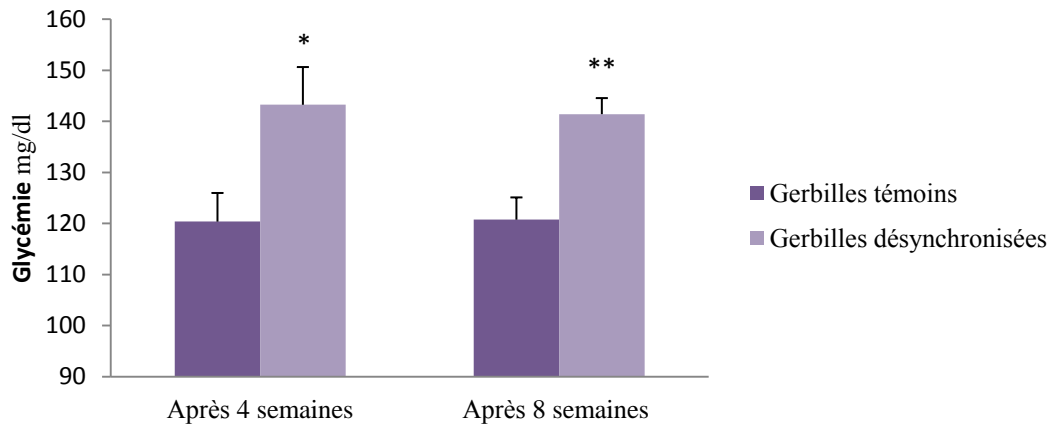
**Figure 15 :** Représentations graphiques de la variation du poids corporel (A) et de la prise alimentaire (B) chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines. (Les valeurs sont exprimées comme moyenne  $\pm$  SEM ; \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$  ; \*\*\* $p < 0,001$ ).

**A**

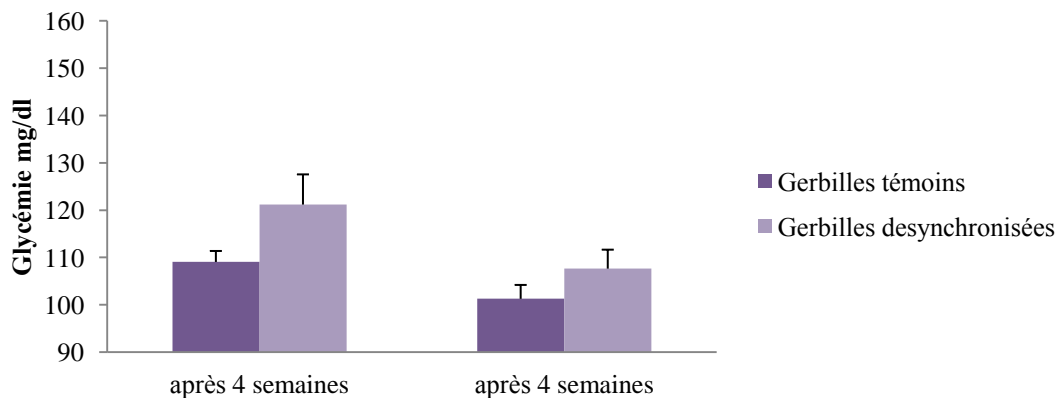
### Rythme de la glycémie

**B**

### Jour

**C**

### Nuit



**Figure 16** : Représentations graphiques du rythme de la glycémie (A), de la variation de la glycémie diurne (B) et nocturne (C) chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines. (Les valeurs sont exprimées comme moyenne  $\pm$  SEM ; \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$ ).

### III.3. Evolution de la triglycéridémie chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée :

Le taux de triglycérides plasmatiques montre une évolution inverse chez les deux groupes. Alors que le groupe témoins montre des valeurs croissantes, le groupe désynchronisé affiche une réduction spectaculaire.

En effet, la triglycéridémie des animaux témoins passe de  $0,83 \pm 0,08$  g/l après 4 semaines à  $1,40 \pm 0,13$  g/l à la fin de l'expérimentation. Cette augmentation est de l'ordre de + 68,67% (Tableau VI).

Au contraire, chez les animaux désynchronisés, les triglycérides plasmatiques diminuent progressivement passant de  $1,31 \pm 0,08$  g/l après 4 semaines à  $1,01 \pm 0,11$  g/l en fin d'expérimentation réalisant ainsi une diminution de - 22,9% (Tableau VI) (Fig.17A).

L'analyse statistique comparée entre les deux lots montre que ces différences sont très significatives ( $p < 0,01$ ) après 4 semaines et significative ( $p < 0,05$ ) après 8 semaines d'expérimentation.

L'analyse statistique ne montre aucune différence significative ( $p > 0,05$ ) au sein d'un même lot (Annexe 16A).

**Tableau VI :** L'évolution des taux de triglycérides plasmatiques chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

g/l	à la 4 <sup>ème</sup> semaine	à la 8 <sup>ème</sup> semaine
Gerbilles témoins (n = 6)	$0,83 \pm 0,08$	$1,40 \pm 0,13$
Gerbilles désynchronisées (n = 7)	$1,31 \pm 0,08$ **	$1,01 \pm 0,11$ *

moyenne±ESM; n= effectif; \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$ .

### III.4. Evolution de la cholestérolémie chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée :

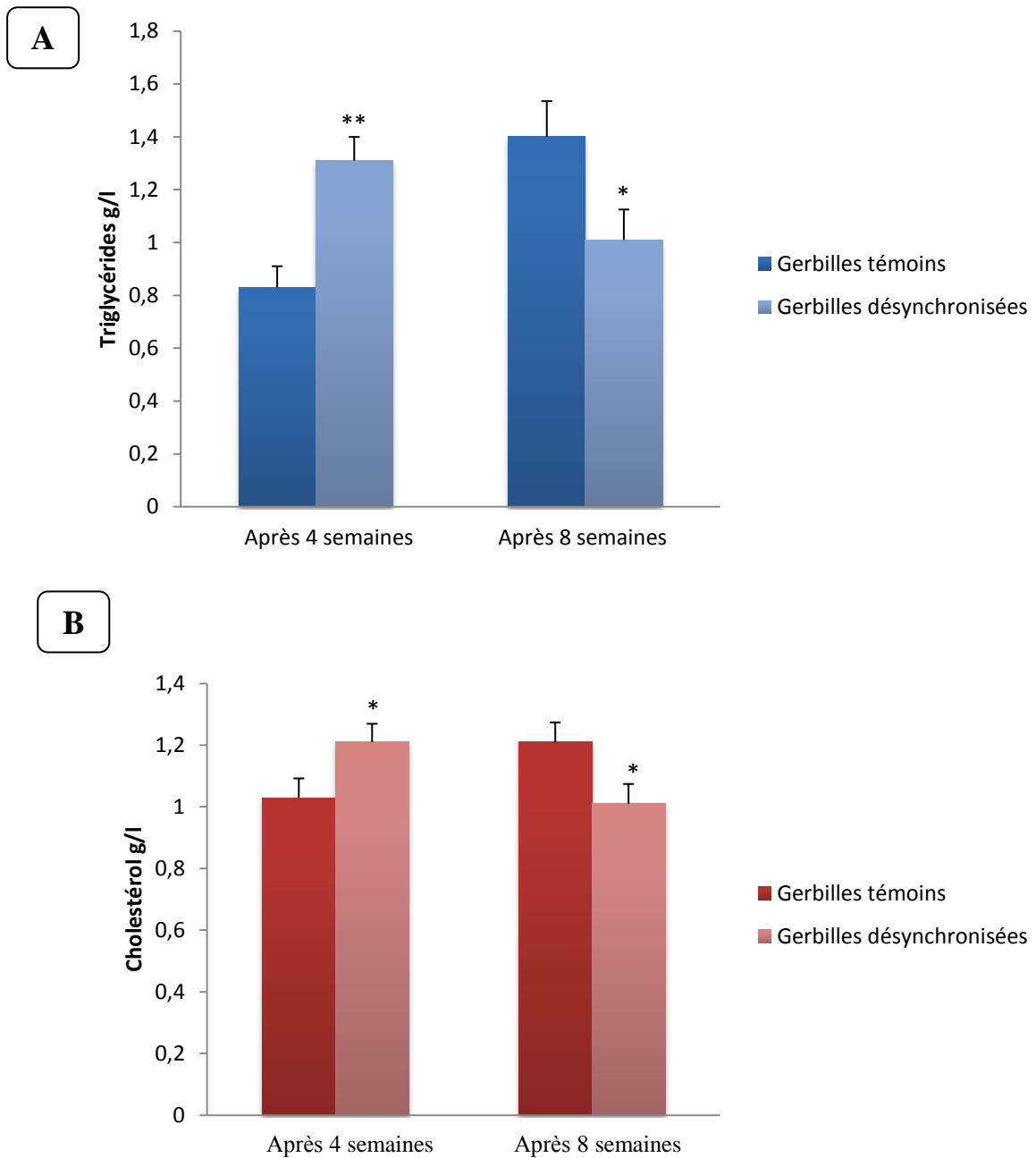
Les taux plasmatiques de cholestérol montrent des profils opposés chez les deux groupes. Ainsi les gerbilles témoins présentent une augmentation progressive du taux de cholestérol total plasmatique durant toute l'expérimentation avec des valeurs passant de  $1,03 \pm 0,062$  g/l à  $1,21 \pm 0,064$  g/l représentant un gain de l'ordre de +17,47%. Alors que, chez les gerbilles désynchronisées, le taux de cholestérol total plasmatique subit une diminution de l'ordre de - 16,52% avec des valeurs passant de  $1,21 \pm 0,059$  g/l à  $1,01 \pm 0,064$  g/l (Fig.17B) (Tableau VII). Néanmoins, l'analyse statistique comparée des deux lots révèle des taux significativement supérieures ( $p < 0,05$ ) devient puis significativement inférieures ( $p < 0,05$ ) chez les individus désynchronisés par rapport aux individus témoins.

L'analyse statistique ne montre aucune différence significative ( $p > 0,05$ ) au sein d'un même lot (Annexe 14A).

**Tableau VII :** L'évolution des taux de cholestérol total plasmatique chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

g/l	Après 4 semaines	Après 8 semaines
Gerbilles témoins (n = 6)	1,03±0,062	1,21±0,064
Gerbilles désynchronisées (n = 7)	1,21±0,059*	1,01±0,064*

moyenne±ESM; n= effectif; \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$ .



**Figure 17** : Représentations graphiques de la triglycéridémie (**A**) et de la cholestérolémie (**B**) chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines. (Les valeurs sont exprimées comme moyenne  $\pm$  SEM ; \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$ ).

#### **IV. Analyse histologique et morphométrique du tissu hépatique :**

##### **IV.1. Analyse structurales et morphométrique :**

Le foie de *Gerbillus tarabuli* témoin, le foie montre la structure habituelle du parenchyme hépatique constitué d'unités fonctionnelles : les lobules de forme polygonale dont les limites sont difficilement discernables en raison de la réduction de la trame fibrillaire accompagnant les espaces interlobulaires chez cette espèce. Les sommets sont occupés par les espaces portes qui contiennent des canaux biliaires, les branches de l'artère hépatique et celle de la veine porte (Fig. 18A et C).

Autour de la veine centro-lobulaire, les cellules hépatiques se disposent en rangées radiales et anastomosées : les travées de Remak. Entre ces lames cellulaires, se situent de fins espaces vasculaires : les capillaires sinusoides. Ils amènent le sang des espaces portes et débouchent dans la veine centro-lobulaire (Fig. 18B).

L'analyse morphométrique de la taille des hépatocytes affiche une valeur moyenne de  $18,75 \pm 0,49 \mu\text{m}$ , avec un noyau de  $6,60 \pm 0,18 \mu\text{m}$  de diamètre (Fig. 19B) (Annexe 20).

Chez les individus désynchronisés, la perturbation photique a conduit à une altération de l'architecture tissulaire par l'apparition de nombreux foyers inflammatoires et une dilatation des capillaires sinusoides (Fig. 18D et E), cette dilatation est parfois massive induisant la disparition de la structure en travées des hépatocytes (Fig. 19C).

Au niveau des capillaires sinusoides dilatés, des cellules libres à noyau clair correspondraient aux cellules d'Ito et celles à petit noyau dense plaquées contre l'endothélium représentent les cellules Küppfer (Fig. 19D et E).

Comparés aux témoins, la majorité des hépatocytes de ce groupe augmentent de taille, passant à  $29,35 \pm 1,41 \mu\text{m}$ , avec un noyau de  $9,10 \pm 0,36 \mu\text{m}$  de diamètre. Cette augmentation est hautement significative ( $p < 0,001$ ) et constitue un indice d'augmentation d'activité des hépatocytes (Fig. 19E) (Annexe 20).

Nous situons en (Fig. 19 D), des hépatocytes présentent des noyaux de taille hétérogène voire même l'hypertrophiés pour certains d'entre eux, En effet, nous avons noté une hausse très nette des cellules binucléés.

Chez ce groupe de gerbilles, les foyers inflammatoires montrent une importante infiltration leucocytaire d'incidence intralobulaire (Fig. 20A) et périvasculaire (Fig. 20A) mais aussi périportale (Fig. 20B) révélée par la présence d'amas cellulaires avec des noyaux de taille hétérogène. Ces infiltrats s'accompagnent d'une extension de la trame conjonctive.

Ces foyers lésionnels s'accompagnent d'hépatocytes nécrosées reconnaissables à leurs noyaux pycnotiques et leurs cytoplasmes rétracté et fortement dense (Fig. 20C).

Parallèlement, nous notons chez ce groupe un développement important de la trame conjonctive ce qui suppose un état de fibrose. (Fig. 20D).

De plus, le cytoplasme de plusieurs hépatocytes se charge en microvacuoles claires qui ont une taille inférieure à celle du noyau cellulaire évoquant une microstéatose (Fig. 20E et E').

Dans de rares hépatocytes, les vacuoles ont une taille supérieure à celle du noyau et celui-ci est refoulé vers la périphérie cellulaire rappelant une macrostéatose peu prononcée (Fig. 20F et F').

## **IV.2. Etude histochimique du foie de *Gerbillus tarabuli* :**

### **IV.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 (Fig. 21A et A').

Au contraire, le groupe désynchronisé montre une forte déplétion en glycogène étendue à tous les hépatocytes lobulaires, seules quelques fines granulations cytoplasmiques sont décelées (Fig. 21C et C').

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 (Fig. 21D).

### **IV.2.2. Mise en évidence des lipides :**

L'analyse histochimique montre une réaction positive au noir Soudan chez les deux lots étudiés: gerbilles témoins soumises au cycle nyctéméral standard et celles soumises au cycle de 20L/4D. La réaction est plus intense chez les témoins avec des inclusions lipidiques volumineuses qui obscurcissent la totalité du cytoplasme hépatocytaire (Fig. 22A), alors que chez les individus désynchronisés, cette positivité est marquée par de fines inclusions lipidiques dispersées (Fig. 22B).

Notons toutefois au plus fort grossissement que les microvésicules caractérisant la microstéatose et les grosses vacuoles représentant la macrostéatose ne sont pas colorées en noir (Fig. 22C et D). Ces observations supposent que le noir soudan B ne colore pas tous types de lipides et surtout ceux spécifiques de la stéatose.

**Figure 18 : Images de microscope photonique montrant les différences structurales du parenchyme hépatique entre les individus témoins et les individus désynchronisés.**

La vue d'ensemble du tissu hépatique chez la gerbille témoin (**A**) montre que le foie est organisé en lobules irréguliers centrés par une veine centro-lobulaire (Vc) et circonscrit par des espaces portes (Ep).

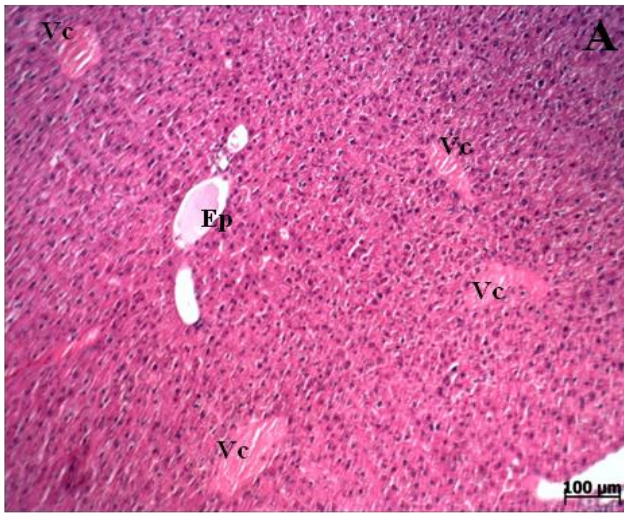
A fort grossissement, dans le lobule hépatique (**B**) et à partir de la veine centro-lobulaire (Vc) irradient les lames hépatocytaires (flèches noires) séparées par des capillaires sinusoides (flèches blanches).

Au niveau de l'espace porte (**C**) se reconnaissent trois structures principales : la veine porte (→), l'artère hépatique (←) et le canalicule biliaire (→) formant la triade porte.

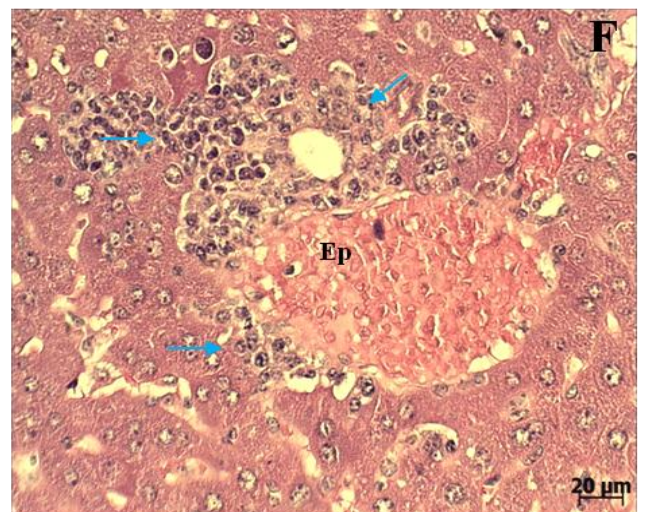
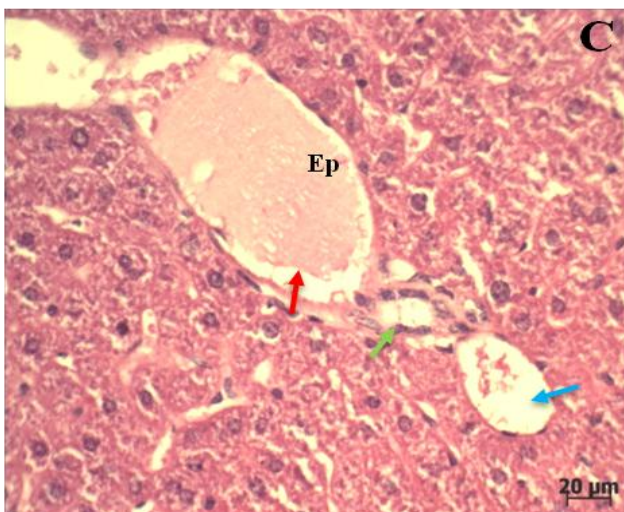
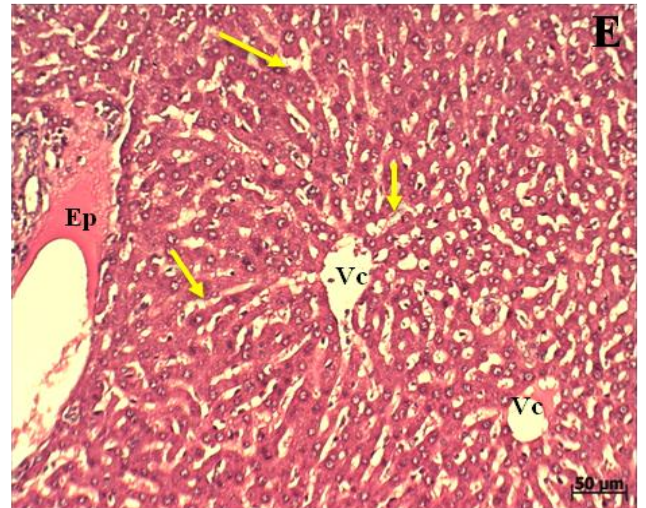
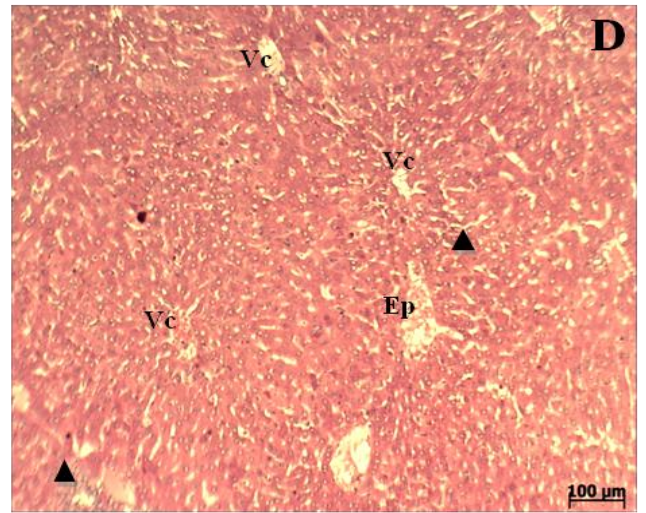
Chez les gerbilles désynchronisées (**D**), l'architecture tissulaire hépatique est fortement altérée par l'apparition de nombreux foyers inflammatoires (▲) disséminés entre les espaces vasculaires, avec en (**E**) une dilatation des capillaires sinusoides (→). Notons également au niveau des espaces porte (**F**), un contingent inflammatoire (flèches bleues).

**A, B, C, D, E et F** : Coloration : Hémalum-Eosine.

### Témoin



### Désynchronisée



**Figure 19 : Micrographies photoniques montrant les caractéristiques cellulaires du tissu hépatique entre les individus témoins et les individus désynchronisés.**

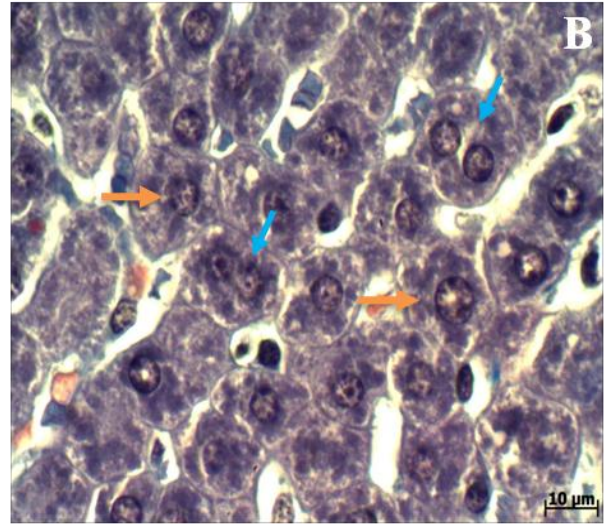
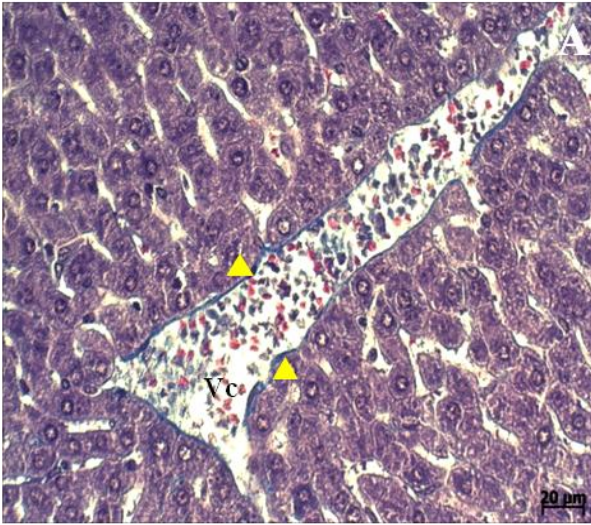
Dans le lobule hépatique témoin (**A**), La lumière de la veine centro-lobulaire (Vc) apparaît bordée par un endothélium régulier ( ▲ ), les hépatocytes apparaissent comme de grandes cellules polyédriques à noyau arrondi ( → ). (**B**) plusieurs hépatocytes sont binucléés ( → ). Dans le lobule de l'individu désynchronisé (**C**), les plages de lyse cellulaire sont fréquentes (petites flèches) et la dilatation des capillaires sinusoides est massive (grandes flèches) provoquant la disparition de la structure trabéculaire des hépatocytes.

Le fort grossissement (**D**) montre une désorganisation de l'endothélium vasculaire ( ▲ ) et une abondance des cellules de küpffer ( → ) dans les sinusoides élargis. Notons chez ce groupe (**E**) la fréquence des hépatocytes à noyau hypertrophié ( → ) et des cellules périsinusoïdales riches en graisses, les cellules de Ito (flèche noire).

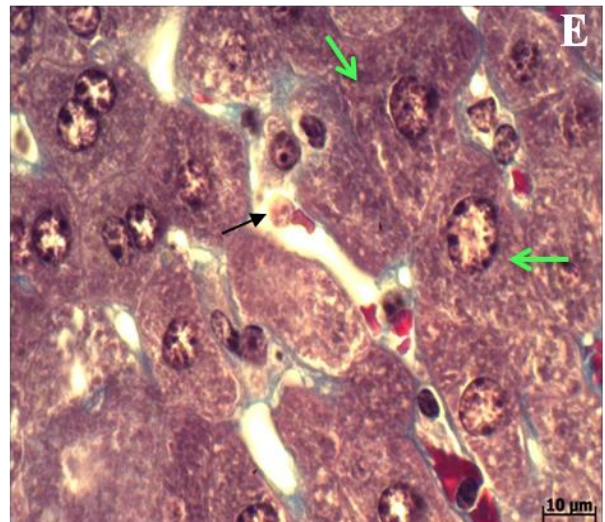
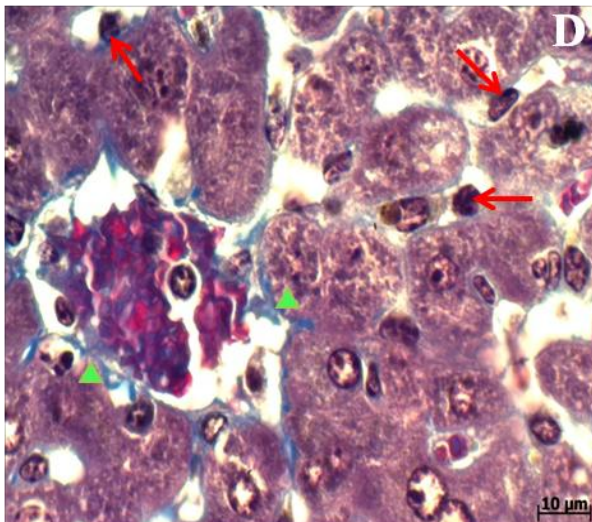
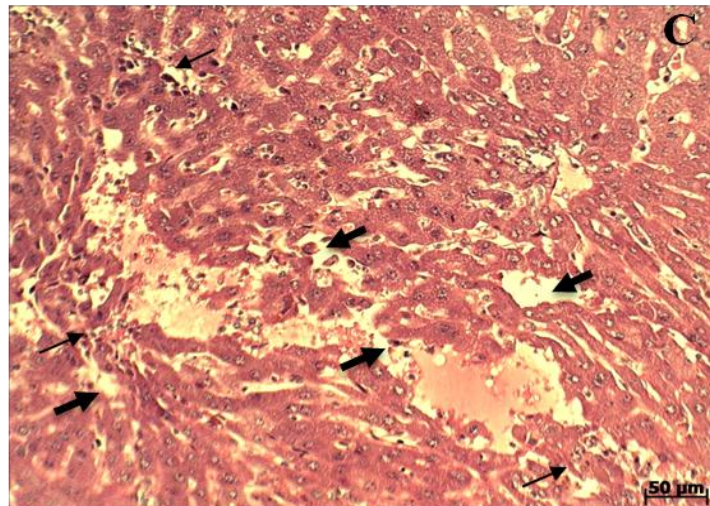
**A, B, D et E** : Coloration : Trichrome de Masson.

**C** : Coloration : Hémalum-Eosine.




## Témoin





## Désynchronisée



**Figure 20 : Micrographies photoniques montrant l'effet de la perturbation du cycle circadien sur le tissu hépatique chez *Gerbillus tarabuli*.**

Les photographies montrent d'importants foyers inflammatoires formés d'amas de leucocytes infiltrés à localisation périvasculaire (  ) et intralobulaires (  ) en (A) et périportale (  ) en (B)

Le fort grossissement, révèle en (C), des hépatocytes nécrosés (flèches blanches), des sinusoides dilatés et des cellules de kuppfer nombreuses. Notons parallèlement en (D) l'abondance du tissu conjonctif entre les hépatocytes (  ) et autour de la veine centrolobulaire (  ) caractérisant l'installation d'une fibrose.

Nous observons en E et F l'association d'une micro-stéatose (flèches noires) se traduisant par la présence de multiples vacuoles intracytoplasmiques (E') et d'une macro-stéatose (\*) caractérisée par la présence d'une volumineuse vacuole occupant la totalité du cytoplasme (F').

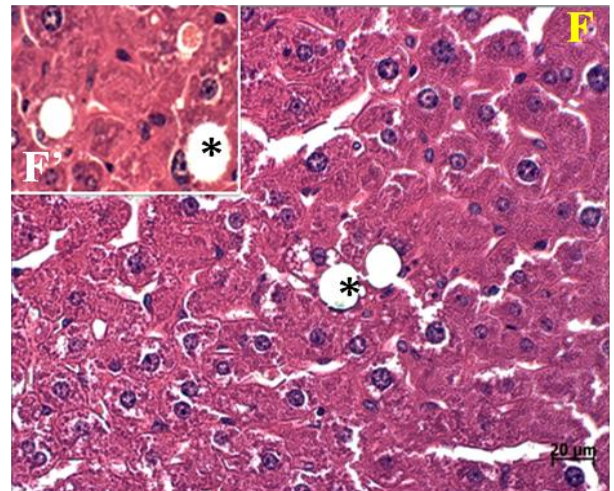
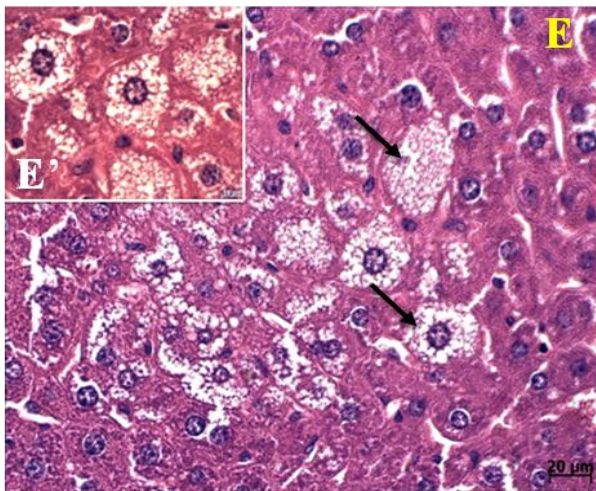
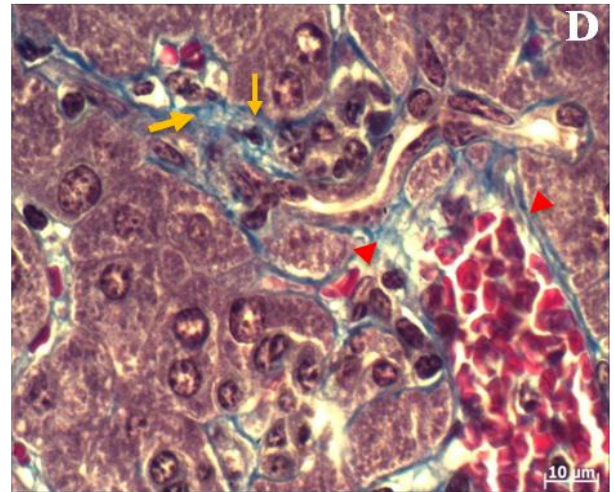
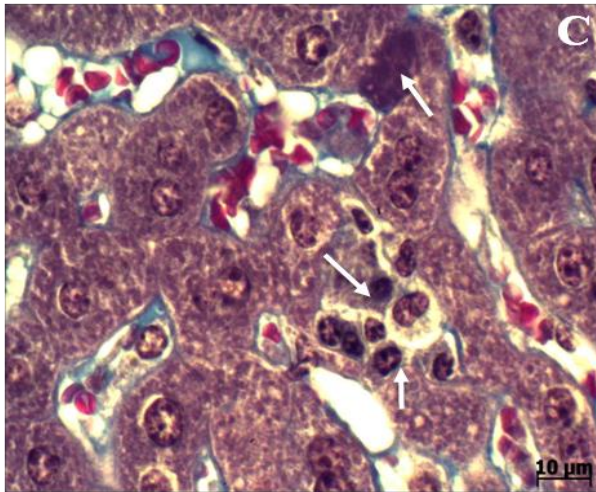
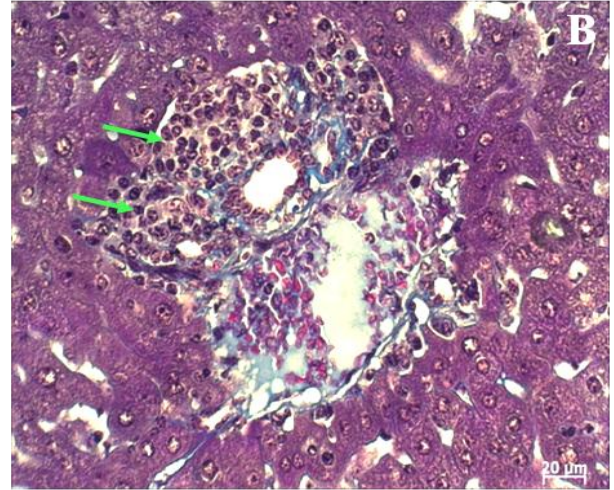
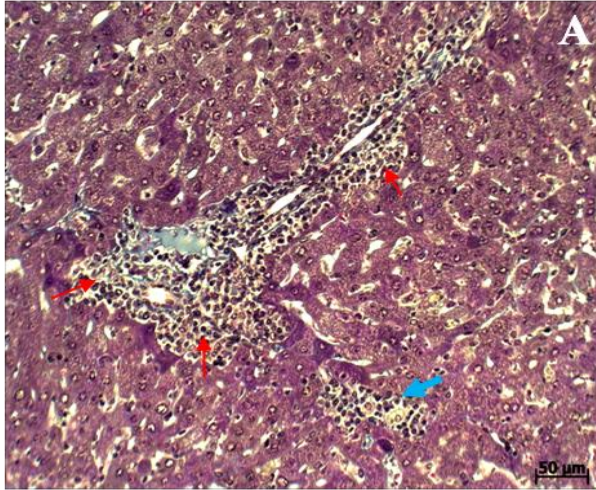
**A, B, C et D** : Coloration : Trichrome de Masson.

**E, F, E' et F'** : Coloration : Hémalun-Eosine.

A

Désynchronisée

B



**Figure 21 : Micrographies histochimiques du foie chez les gerbilles désynchronisés et leurs témoins.**

La coloration à l'acide périodique de Schiff, révèle chez les individus témoins (**A** et **A'**), la présence d'importants dépôts de glycogène, occupant parfois la totalité de l'hépatocyte (flèches noires).

Cette coloration révèle une réaction positive au niveau de la trame fibreuse de la triade hépatique (veinule, artériole et canalicule biliaire) (**B**) qui apparaît coloré en rose foncé (tête de flèche).

Les photographies (**C** et **C'**) montrent une déplétion en glycogène chez les individus désynchronisés avec des fines granulations au niveau des hépatocytes (flèches bleues).

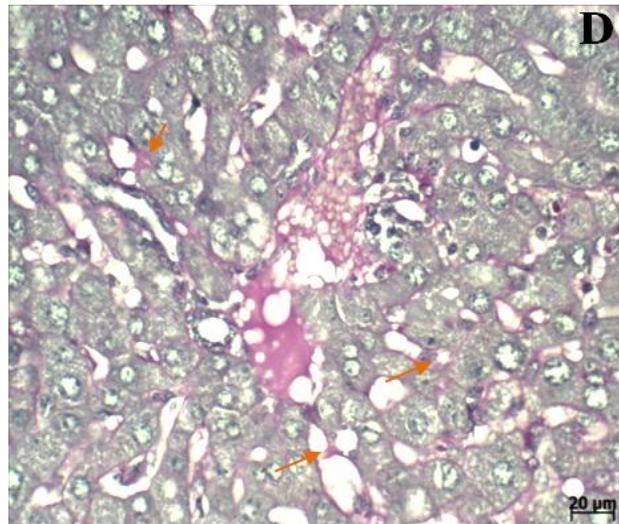
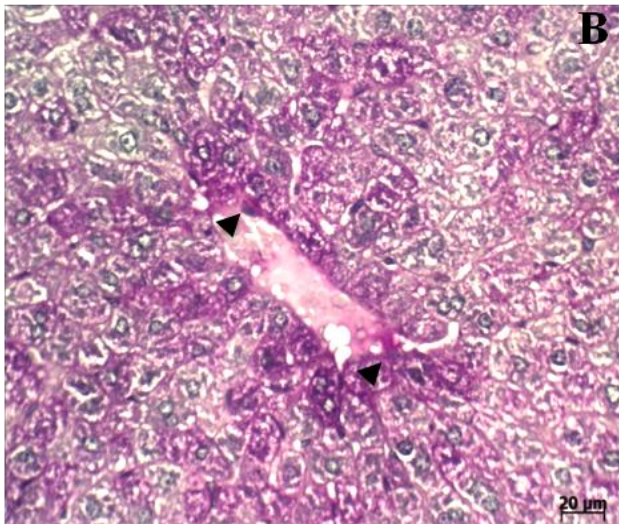
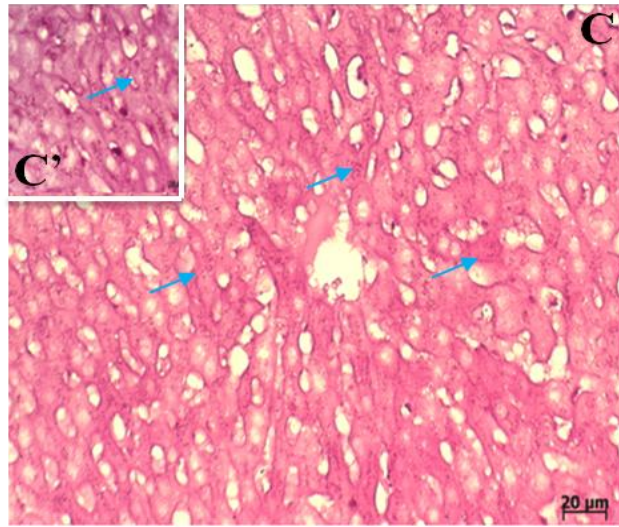
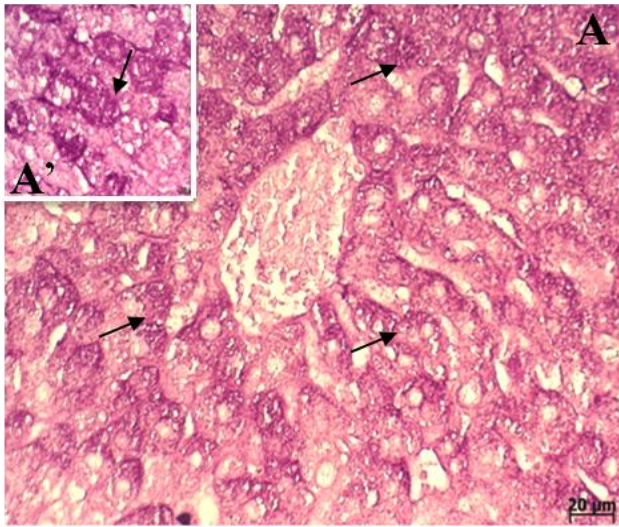
La positivité à l'APS est plus importante dans les espaces intercellulaires (**D**), témoignant de l'abondance des éléments de la matrice extracellulaire (flèches orange).

**A, A', C et C'**: Coloration : PAS (Periodic Acid Schiff).

**B et D** : Coloration : PAS (Periodic Acid Schiff)- Hématoxyline de Groat.

**Témoin**

**Désynchronisée**



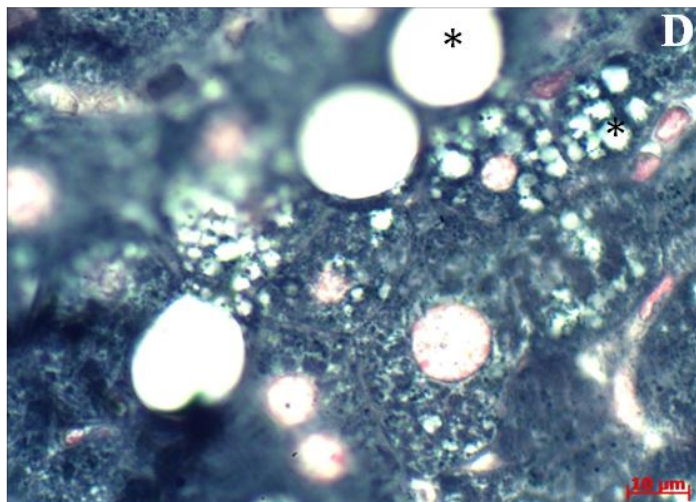
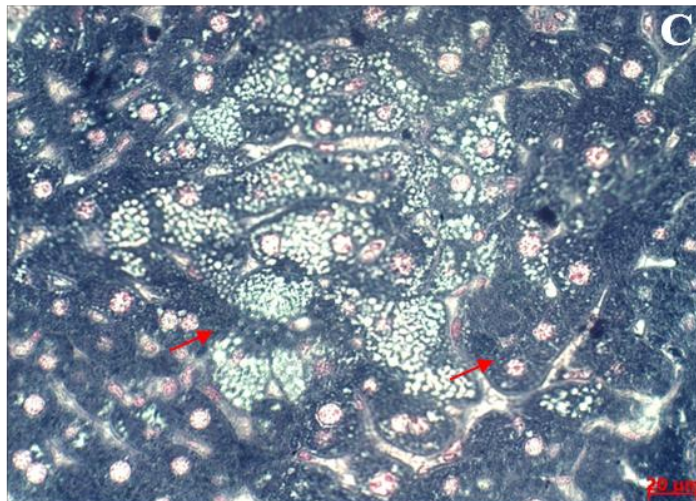
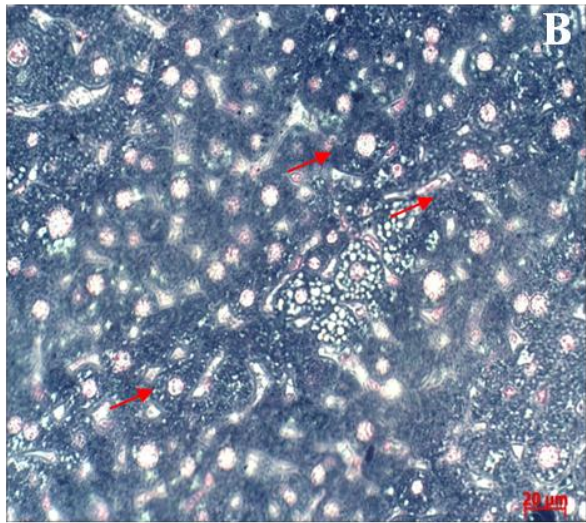
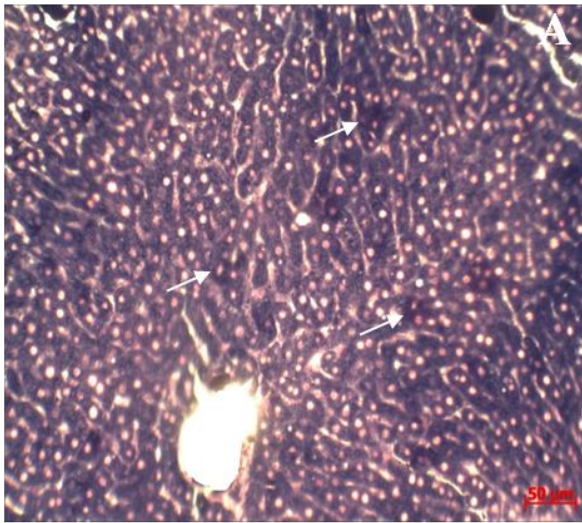
**Figure 22 : Photographies de microscopie photonique montrant la réaction du tissu hépatique au noir soudan B chez les individus témoins et désynchronisés.**

Chez les gerbilles témoins, les hépatocytes montrent une forte soudanophilie (**A**), noter l'abondance des inclusions lipidiques qui obscurcissent totalement le cytoplasme (flèches blanches). Au contraire, les hépatocytes des individus désynchronisés (**B** et **C**) montrent une réaction faiblement positive marquée par de fines inclusions lipidiques dispersées dans le cytoplasme (flèches rouges).

Notons, en (**D**), que les vacuoles de micro et macrostéatose restent optiquement vides (\*).

Témoin

Désynchronisée



## **Discussion :**

Les rythmes circadiens sont des événements biologiques qui se répètent constamment dans une période de 24 heures et sont générés par un mécanisme endogène. Ce mécanisme est géré par des horloges circadiennes, situé aussi bien au niveau central (NSC) qu'au niveau des organes périphériques. Ce système permet à l'organisme de s'adapter aux changements de son environnement (Albrecht et Eichele, 2003). En effet l'horloge centrale est synchronisée pour faire coïncider ses activités périodiques aux cycles environnementaux. En particulier le cycle lumière/obscurité (Reppert et Weaver, 2001). Cet ajustement central permet également de coordonner les fonctions biologiques périphériques.

Dans cette étude nous avons exploré l'effet de l'alternance d'un cycle standard (12L/12D) et d'un cycle artificiel de 20L/4D pendant 8 semaines sur les caractéristiques morphofonctionnelles du tissu hépatique.

Nos résultats ont montré des signes de perturbation tant au niveau structural qu'au niveau métabolique.

### **- 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 dès la 4<sup>ème</sup> 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 observée 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 en 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 stresser 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 4<sup>ème</sup> 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 Zanutta 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 modifiée 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.

- **Au niveau plasmatique :**

Nos résultats révèlent que la glycémie des gerbilles soumises à une perturbation du cycle lumière/obscurité s'avère plus élevée que celle des témoins soumis au cycle nycthéral standard (12L/12D) aussi bien le jour que la nuit pendant les 8 semaines d'expérimentation.

Des résultats similaires ont été trouvés chez les rats *Sprague Dawley* de souches prédisposés au diabète de type 2 en réponse à une avance de 6h de la phase lumineuse du cycle ou maintenu à une lumière constante alors que les *Sprague Dawley* de souche sauvage ne montrent aucune perturbation (Gale et *al.*, 2011).

Le foie étant un organe clé dans la régulation de la glycémie, l'hyperglycémie obtenue indique une perturbation du métabolisme glucidique. En effet, l'analyse histochimique à l'APS révèle, chez les gerbilles désynchronisées, une déplétion hépatocytaire en glycogène. Ces observations pourraient traduire soit une activation de la voie de la glycogénolyse ou au contraire une inhibition de la voie de la glycogénèse.

Les processus de la production de glucose, la dégradation du glycogène ainsi que la néoglucogénèse sont intimement liées à la disponibilité du glucose et présentent des rythmes circadiens (Kida et *al.*, 1980 ; Roesler et *al.*, 1985 ; Roesler et Khandelwal, 1985).

Notre protocole n'a cependant pas altéré le rythme nycthéral de la glycémie. En effet, un rythme circadien prononcé dans les concentrations plasmatiques de glucose a été décrit chez de nombreux modèles expérimentaux ainsi que chez l'homme (La Fleur, 2003).

La régulation de la glycémie fait intervenir entre autre, l'insuline et le glucagon qui présentent des rythmes circadiens et affectent le métabolisme du foie (Yamamoto et *al.*, 1987 ; Ruitter et *al.*, 2003). L'hyperglycémie développée suppose une action prépondérante du glucagon. Il est bien connu que le glucagon augmente la concentration de glucose en stimulant la glycogénolyse dans le foie (Voet et *al.*, 2008).

L'action du glucagon s'observe dans les conditions de besoins énergétiques pressants. Aussi nous pensons que le temps d'alimentation étant écourté, les gerbilles désynchronisées ne parviennent pas à synthétiser suffisamment de glycogène. Dans ce cas la déplétion en glycogène pourrait être due à des quantités insuffisantes en glucose ingéré et non à une glycogénolyse. Or, les gerbilles désynchronisées montrent des quantités ingérées plus grandes

que celles des gerbilles témoins, ce qui ne peut pas expliquer la diminution de glycogène hépatique, d'ailleurs, la consommation d'orge commence à chuter dès la 4<sup>ème</sup> semaine chez ce groupe. Il serait donc aisé de penser que la durée de la nuit imposée (4 heures d'obscurité) affecte aussi la voie de la glycogénèse. Il est rapporté que plusieurs gènes codant pour les enzymes clé du métabolisme glucidique présentent des variations circadiennes dans le foie (Panda et *al.*, 2002 ; Storch et *al.*, 2002 ; Lamia et *al.*, 2008). Notre espèce étant nocturne, la synthèse de glycogène, se ferait durant la nuit.

Par ailleurs, la synthèse de glycogène est stimulée en période postprandiale suite à l'activation de la glycogène synthase (Van De Werve et Jenrennaud, 1987 ; Maitre et Blicklé, 2008). La glycogénèse est également stimulée par l'insuline qui inhibe la glycogène phosphorylase et active l'enzyme limitante de la glycogénèse : la glycogène synthase (Maitre et Blicklé, 2008). L'insuline est l'hormone essentielle au maintien de la glycémie. L'hyperglycémie obtenue chez les gerbilles désynchronisées pourrait être due à une diminution de la sécrétion d'insuline ce qui appuie d'avantage l'hypothèse d'une déplétion en glycogène consécutive à un abaissement dans la voie de la glycogénèse.

Des études récentes ont décrit que des perturbations dans les rythmes circadiens peuvent déclencher le développement du Diabète du type 2 (Bass et Takahashi, 2010 ; Reddy et O'Neill, 2010). Il semblerait que les conditions de désynchronisation temporelle appliquées soit un facteur de prédisposition au diabète chez cette espèce ce qui pourrait expliquer la corrélation de nos résultats pondéraux à ceux des rats *Sprague dawley* prédisposés au diabète. Bergman et *al.*, (1981) signale que chez les sujets vulnérables au diabète de type 2, l'hyperglycémie est consécutive à l'altération de la sécrétion d'insuline induite par la résistance à l'insuline. De plus, un déficit en masse des cellules bêta (Kloppel et *al.*, 1985 ; Butler et *al.*, 2003) et une augmentation de leur apoptose (Huang et *al.*, 2007 ; Laybutt et *al.*, 2007) sont rapportés chez les sujets diabétiques.

Des études récentes suggèrent un rôle important des oscillateurs circadiens hépatiques dans l'organisation temporelle du métabolisme glucidique. En effet, Il a été montré que chez les rats Wistar, un déphasage de 8 heures de retard de la phase lumineuse affecte l'expression des gènes métaboliques (Per2, Bmal1, Rev-erba, Ppar $\alpha$ , and Pdk4) dans le foie (Szántóová et *al.*, 2010), De même, les souris ayant subi une suppression du gène Bmal1 hépatique montrent une perturbation de l'homéostasie du glucose (Lamia et *al.*, 2008). La mutations des gènes Clock et Bmal1 au niveau des NSC s'accompagne d'une hyperglycémie et d'une production insuffisante d'insuline compensatoire, une marque de diabète de type 2 (Turek et *al.*, 2005).

Le rôle du système nerveux autonome dans le contrôle du métabolisme du glucose est connu depuis les études de Bernard en 1848. Plusieurs travaux récents indiquent que le rythme circadien des concentrations plasmatiques du glucose sont abolies par une dénervation sympathique hépatique (HS-x) (Cailotto et *al.*, 2005, 2008 ; Yi et *al.*, 2010). De plus, l'étude de Kalsbeek et *al.*, (2010) montre qu'aussi bien la dénervation sympathique hépatique que l'ablation SCN (SCN-x) abolissent le rythme du glucose plasmatique.

De cette analyse, il ressort que le cycle L/D artificiel imposé à la gerbille retentit sur les différents niveaux de régulation de l'homéostasie du glucose (hormonale, système sympathique, horloge centrale). Or, au terme de 8 semaines de désynchronisation, le rythme de la glycémie n'a pas été altéré, ce qui permet de penser que les répercussions du protocole appliqué sont d'ordre hormonal (hyperglycémie).

Pour ce qui est des lipides plasmatiques, la désynchronisation du cycle circadien a induit une réduction spectaculaire de - 22,9 % des taux de triglycérides plasmatiques associée à une diminution de - 16,52% des taux de cholestérol total plasmatique.

La concentration plasmatique du cholestérol est le résultat d'un équilibre entre l'absorption digestive et la synthèse cellulaire essentiellement hépatique. Dans le foie, le cholestérol synthétisé s'associe aux apolipoprotéines pour être sécrété et transporté sous forme de HDL ou de VLDL (Sassolas et Cartier, 1999). Ces données corrélées à nos observations traduisent une baisse de l'activité hépatique. En effet, il est signalé qu'une insuffisance hépatocellulaire entraîne une baisse importante du cholestérol et de son estérification par diminution de synthèse de la *lecithin cholesterol acyl transferase* (Spandrio et *al.*, 1993).

Parallèlement aux dosages biochimiques, l'analyse histochimique au noir soudan révèle une déplétion lipidique des hépatocytes chez les gerbilles désynchronisées.

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

Il est rapporté que l'augmentation du pool des acides gras intra-hépatiques, associée à un déficit de l'inhibition de la lipolyse par l'insuline stimule la  $\beta$  oxydation mitochondriale (Leclercq, 2004).

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

La  $\beta$  oxydation conduit à la libération d'ATP et à la production de l'acétyl-coenzyme A, ce dernier via le cycle de Krebs relie le métabolisme du glucose au métabolisme des acides gras (Voet et al., 2008).

- **Au niveau structural :**

Dans le tissu hépatique, l'allongement de la phase lumineuse a entraîné une perte de l'architecture du parenchyme suite à l'apparition de plusieurs foyers lésionnels, siège d'un processus inflammatoire associant une nécrose hépatocellulaire, une prolifération des cellules de küpffer et une infiltration leucocytaire. Ce résultat conforte les modifications relevées dans les paramètres du métabolisme hépatique (glycémie, triglycéridémie, cholestérolémie) et suggère fortement une perturbation de l'activité hépatique.

Notre analyse laisse penser que les conditions d'arythmie temporelle ont induit une suractivation de la voie de  $\beta$  oxydation conduisant à la formation de radicaux libres. Il est rapporté que l'augmentation de la peroxydation des lipides entraîne un dysfonctionnement mitochondrial (Fromenty et al, 1997; Sanyal et al., 2001 ; Petersen et al., 2004) et qu'un déficit dans la régulation de la  $\beta$  oxydation mitochondriale entraîne la formation d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) (Leclercq, 2004).

L'effet toxique de l'accumulation des radicaux libres expliquerait la nécrose hépatocytaire observée chez les gerbilles désynchronisées. En effet, il a été montré que l'excès hépatique en acides gras libres induit une perméabilisation des mitochondries et des lysosome, favorisant la mort cellulaire (Li et al., 2008). La nécrose est également causée par une défaillance métabolique qui mène à une déplétion rapide d'ATP (Leist et al., 1997, Malhi et al., 2006).

Le recrutement des cellules de Küpffer et l'infiltration des leucocytes constituent une réponse à la nécrose hépatocellulaire. Il est rapporté que la phagocytose incomplète de la cellule nécrotique est à l'origine d'un processus inflammatoire (Hotchkiss et al., 2009). Selon la littérature, les cellules de Küpffer et les leucocytes secrètent plusieurs médiateurs inflammatoires, dont les cytokines, pour générer une réponse immunitaire spécifique (Scoazec, 1995). En effet, les cellules de Küpffer sont le principal site de synthèse de cytokines (Mathurin et Poynard, 2002). Ces molécules jouent un rôle actif dans le recrutement

tissulaire des granulocytes neutrophiles et dans l'activation des cellules de Küpffer elles même (Suffredini et *al.*, 1999).

Nous avons également relevé chez ces gerbilles, une extension de la trame conjonctive qui traduirait l'installation d'une fibrose. Les fibres de collagène viendraient combler l'emplacement des cellules nécrotiques. En effet, il est signalé que l'accumulation de produits de dégradation provoque une fibrose hépatique (Chen et Raghunath, 2009).

D'autres auteurs indiquent que la fibrose est consécutive à l'activation inflammatoire et participe au chimiotactisme des polynucléaires et à la libération des cytokines proinflammatoires (Tilg et Diehl, 2000 ; Mathurin, 2002). Ces données corroborent la présence de foyers inflammatoires observés au sein du parenchyme hépatique.

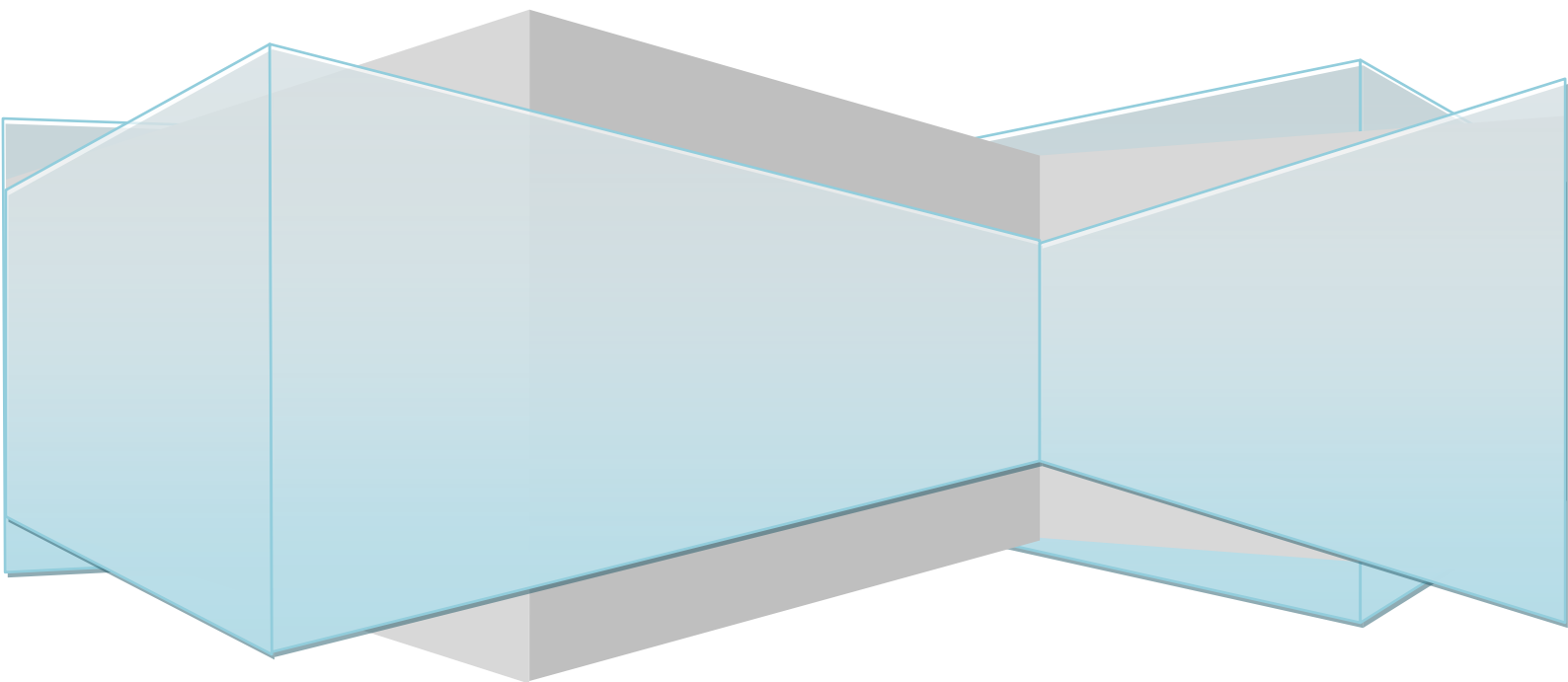
Toutefois, les images d'hépatocytes à cytoplasme et noyau hypertrophiés sont des indicateurs d'un processus compensatoire. Cette compensation peut être d'ordre qualitatif visant à rétablir les niveaux métaboliques requis. En effet, l'hypertrophie cellulaire va habituellement de pair avec une augmentation des stimuli et de l'activité de la cellule et la taille des noyaux reflète les niveaux d'activité transcriptionnelle (Plečas-Solarović et Laposavic, 2005). Par ailleurs, il est signalé que lors de modifications durables de son environnement, la cellule peut s'adapter par des transformations structurales et ultrastructurales (Lavergne-Slove et Mosnier, 2005). Néanmoins, la fréquence des hépatocytes binucléés, plaide en faveur d'un effet compensatoire d'ordre quantitatif pour remédier à la perte hépatocellulaire par nécrose.

Selon Gandillet, (2004), l'augmentation des cellules binucléées serait due à une probable mobilisation des cellules souches. Hatch et *al.*, (2002) et Son et *al.*, (2006) signalent que le foie atteint stimulerait la production du HGF par les cellules étoilées pour mobiliser les hépatocytes et induire leur entrée en division. Le HGF agit aussi comme activateur de la prolifération des cellules étoilées (Shimizu et *al.*, 2001 ; Jin et *al.*, 2003).

Aussi, il serait intéressant de prolonger la désynchronisation pour tester l'efficacité de la régénération.

Ces modifications structurales incluent aussi une stéatose micro et macrovacuolaire même si elle est peu prononcée au terme des 8 semaines de désynchronisation. Ces observations confortent l'hypothèse d'un dysfonctionnement métabolique. La stéatose indique une peroxydation lipidique soutenue (Fromenty et *al.*, 1997; Sanyal et *al.*, 2001 ; Petersen *et al.*, 2004), elle est aussi inductrice d'un stress oxydatif par altération mitochondriale (Mathurin, 2000). Selon Randall et Emmet, (1999) et Benhamou, (2000), la stéatose microvacuolaire répond le plus souvent à une anomalie brutale et parfois transitoire de l'oxydation mitochondriale des acides gras.

*Conclusion*  
*et*  
*Perspectives*



## **Conclusion et perspectives :**

La présente étude nous a permis de montrer que la désynchronisation photique a induit une multitude de modifications à la fois structurales et fonctionnelles au niveau hépatique. Ces changements s'expriment notamment par une altération de l'architecture tissulaire par l'apparition de nombreux foyers inflammatoires avec une dilatation des capillaires sinusoides, une importante infiltration leucocytaire de même qu'une nécrose des hépatocytes associée à une extension de la trame conjonctive. Parallèlement, nous avons noté une hypertrophie cellulaire et nucléaire suggérant une hyperactivité cellulaire compensatoire probablement régénératrice.

Ces modifications structurales semblent être la conséquence d'un dysfonctionnement engendré par l'allongement de la phase lumineuse du cycle nyctéméral, 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, une faible teneur en lipides, marquée par des microglobules lipidiques dispersés dans le cytoplasme hépatocytaire couplée à une stéatose discrète.

Simultanément, à ces transformations morphofonctionnelles nous avons obtenu des perturbations physiologiques marquées par une chute pondérale, une diminution de la prise alimentaire, une augmentation de la glycémie et une diminution des taux de triglycérides et de cholestérol plasmatiques.

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'entraînement 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,

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

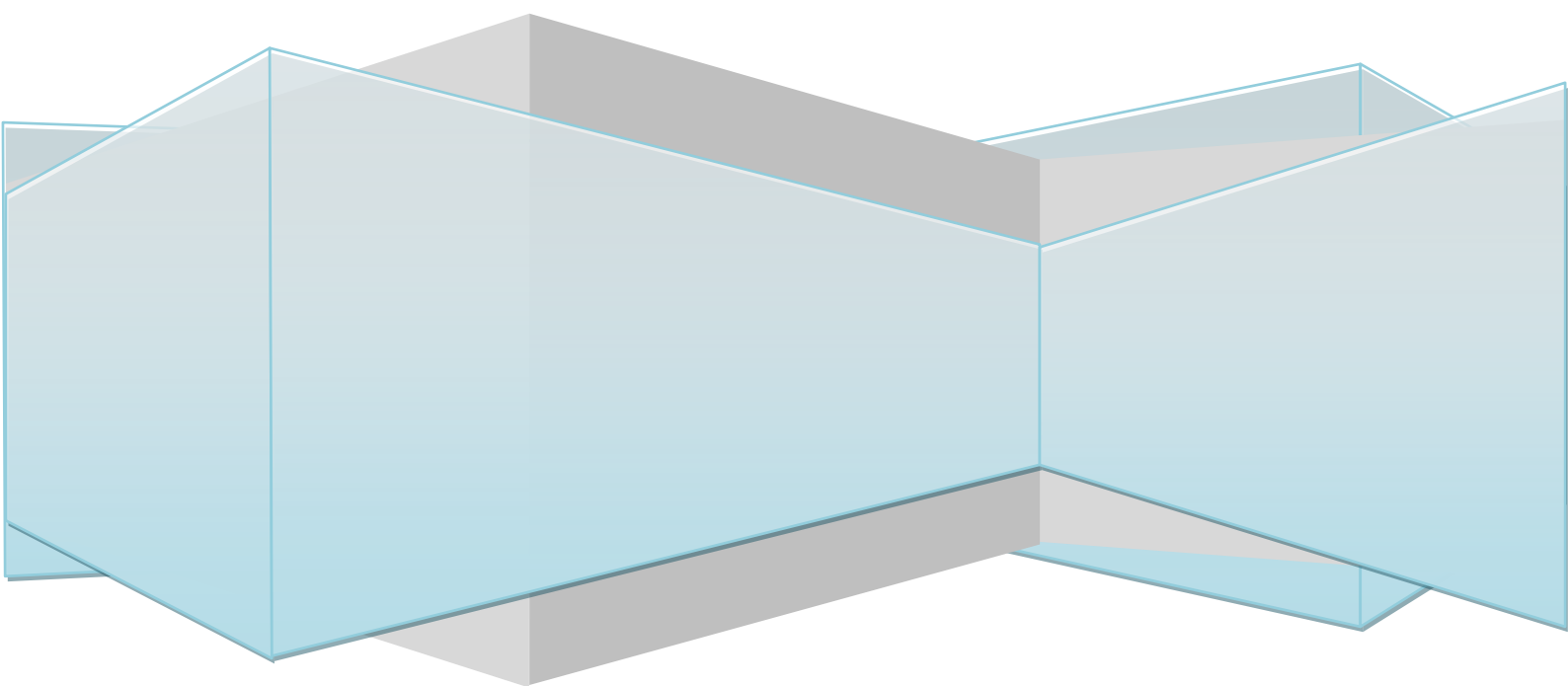
Comparativement aux animaux de laboratoire (rat et souris), la réponse des gerbilles à la désynchronisation imposée (20L/4D) est différente bien que les 3 espèces aient un rythme d'activité nocturne ce qui suppose que cette espèce présente des procédés de régulation métaboliques particuliers aussi nous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



## Références bibliographiques :

**Albrecht U. et Eichele G.** 2003. The mammalian circadian clock. *Curr Opin Genet Dev*, 13(3):271–7.

**Alison M.** 2002. Liver regeneration with reference to stem cells. *Semin. Cell develop biol*, 13:385-387.

**Amdaoud M.** 2007. Stabilité du rythme circadien des cyanobactéries : Investigation d'un couplage entre oscillateurs. *Thèse, Université Joseph-Fourier*.

**Angeles-Castellanos M., Salgado-Delgado R., Rodríguez K., Buijs R M. et Escobar C.** 2008. Expectancy for food or expectancy for chocolate reveals timing systems for metabolism and reward. *Neuroscience*, 155(1):297-307.

**Arble D M., Bass J., Laposky A D., Vitaterna M H. et Turek F W.** 2009. Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. *Obesity (Silver Spring)*, 17(11): 2100–2102.

**Arble D M., Ramsey K M., Bass J., Fred W. Turek.** 2010. Circadian disruption and metabolic disease: Findings from animal models. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24: 785–800.

**Aschoff J.** 1981. Handbook of behavioral neurobiology: biological rhythms. *New York: Plenum*, 4: Pp 563.

**Baghriche I.** 2008. Etude anatomopathologique des cirrhoses. *Magister, Université Mentouri Constantine*.

**Bajt M L., Lawson J A., et Vonderfecht S L., Gujral J S. et Jaeschke H.** 2000. Protection against Fas Receptor–Mediated Apoptosis in Hepatocytes and Nonparenchymal Cells by a Caspase-8 Inhibitor in Vivo: Evidence for a postmitochondrial Processing of Caspase-8. *toxicol. Sci*, 58:109-117.

**Balsalobre A., Damiola F. et Schibler U.** 1998. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, 93:929–937.

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

**Bartness T J., Demas G E. et Song C K.** 2002. Seasonal changes in adiposity: the roles of the photoperiod, melatonin and other hormones, and sympathetic nervous system. *Experimental Biology and Medicine*, 227: 363–376.

**Bartolomucci A., Pederzani T., Sacerdote P., Panerai A E., Parmigiani S. et Palanza P.** 2004. Behavioral and physiological characterization of male mice under chronic psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 29: 899-910.

**Bass J. et Takahashi J S.** 2010. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 330:1349-1354.

**Benhamou J P.** (2000). “Stéatose hépatique“. In: Benhamou JP, Erlinger S, editors. *Maladies du foie et des voies biliaires*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2000. p. 64–7.

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

**Benloucif S. Guico M J., Reid K J., Wolfe L F., L'hermite-Balériaux M. et Zee P C.** 2005. Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans. *J Biol Rhythms*, 20:178–88.

**Bergman R N., Phillips LS. et Cobelli C.** 1981. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: Measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*, 68:1456-1467.

**Birem Z.** 2007. Effets du stress par alcoolisation sur le comportement et l'histophysiologie de la surrénale chez le rat mâle Wistar «*Rattus norvegicus*». *Thèse de Magister*, USTHB: 117p.

**Bogdan A. et Touitou Y.** 2001. Rythmes biologiques, nutrition et métabolisme. *Elsevier Masson*, 334: 59-63.

**Boissin J. et Canguilhem B.** 1998. Les rythmes du vivant origine et contrôle des rythmes biologiques. Nathan Université: Méchain. *CNRS Editions: Paris*, Pp 320.

**Butler A E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R A. et Butler P C.** 2003. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52:102-110.

**Cailotto C., Heijningen V C., Van der Vliet J., Van der Plasse G., Habold C., Kalsbeek A., Pévet P. et Buijs R M.** 2008. Daily rhythms in metabolic liver enzymes and plasma glucose require a balance in the autonomic output to the liver. *Endocrinology*, 149: 1914–1925.

**Cailotto C., La Fleur S E., Heijningen V C., Wortel J., Kalsbeek A., Feenstra M., Pévet P. et Buijs R M.** 2005. The suprachiasmatic nucleus controls the daily variation of plasma glucose via the autonomic output to the liver: are the clock genes involved? *Eur. J. Neurosci*, 22, 2531–2540.

**Challet E.** 2005. Sommeil et nutrition : approche chronobiologique par les rythmes hormonaux. *Elsevier Masson*, 40(3): **137-141**.

**Challet E.** 2009. Horloges circadiennes, troubles métaboliques et chronobésité Circadian clocks, metabolic disorders and chronobesity. *Obes*, 3:73-85.

**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.

**Challet E., Delezie J. et Mendoza J.** 2009. Horloges circadiennes et nutrition. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*, XIII (3): 103-108.

**Challet E., Tureka F W., Lautec M. et Reetha O V.** 2001. Sleep deprivation decreases phase-shift responses of circadian rhythms to light in the mouse: role of serotonergic and metabolic signals. *Brain Research*, 909: 81–91.

**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.

**Chou T C., Scammel T E., Gooley J J., Gaus S E., Saper C B. et Lu J.** 2003. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *J. Neurosci*, 23(33):10691-10702.

**Court F G., Wemyss-Holden S A. et Demmision A.** 2002. The mystery of liver regeneration, *Surg*, 09. 1089-1057-1095.

**Deugnier Y.** 2005. Anatomophysiologie du foie. Semiologie du foie et des voies biliaires *Univ-Rennes1- Doy copié médecine M2*.

**Edgar D M. et Dement W C.** 1991. Regularly scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse circadian clock. *Am J Physiol*, 261: R928-933.

**Esseveldt V K E., Lehman M N. et Boer G J.** 2000. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timekeeping system revisited. *Brain Res Rev*, 33:34-77.

**Fansto N. et Campbell J S.** 2003. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech develop*, 120:117-130.

**Farias-Silva E., Grassi-Kassisse D M., Wolf-Nunes V. et Spadari-Bratfisch R C.** 1999. Stress-induced alteration in the lipolytic response to  $\beta$ -adrenoceptor agonists in rat white adipocytes. *Journal of Lipid Research*. 40: 1719-1725.

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

**Filipski E., Subramaniana P., Carrière J., Guettier C., Barbasona H. et Lévia F.** 2009. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice. *Mutation Research*, 680 :95-105.

**Friedman, S.L.** 2000. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 275, 2247-2250.

**Fromenty B., Berson A. et Pessayre D.** 1997. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *J Hepatol*, 26:13-22.

**Froy O.** 2010. Metabolism and Circadian Rhythms: Implications for Obesity. *Endocrine Reviews*, 31(1):1-24.

**Fuller R W. et Diller E R.** 1970. Diurnal variation of liver glycogen and plasma free fatty acids in rats fed ad libitum or single daily meal. *Metabolism*, 19:226-229.

**Gale J E., Cox H I., Qian J., Block G D., Colwell C S. et Matveyenko A V.** 2011. Disruption of Circadian Rhythms Accelerates Development of Diabetes through Pancreatic Beta-Cell Loss and Dysfunction. *J Biol Rhythms*, 26(5): 423-433.

**Gandillet P A.** 2004. Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique, Université Louis Pasteur, Strasbourg, Ecole doctorale Vie & Santé. *Thèse*.

**Garaulet M. et Madrid J A.** 2010. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62:967–978.

**Garcia-Diaz D F., Campion J., Milagro F I., Lomba A, Marzo F. et Martinez J A.** 2007. Chronic mild stress induces variations in locomotive behavior and metabolic rates in high fat fed rats. *J Physiol Biochem*, 63: 337- 346.

**Gartner L P. et Hiatt J L.** 2004. Atlas en couleur d'histologie. 2<sup>ème</sup> édition française éditions Pradel, 15: 278-296.

**Gómez-Abellána P., Madrida J A., Ordovás J M. et Garauleta M.** 2012. Chronobiological aspects of obesity and metabolic syndrome. *Endocrinol Nutr*,59(1): 50-61.

**Granjon L., Aniskin V M., Volobouev V. et Sicard B.** 2002. Sand-dwellers in rocky habitats : a new species of *Gerbillus* (Mammalia : Rodentia) from Mali. *Zoological Society of London.*, 256: 181-190.

**Green C B., Takahashi J S. et Bass J.** 2008. The Meter of Metabolism. *Cell*,134: 728-742.

**Guo H., Brewer J M., Champhekar A., Harris R B S. et Bittman E L.** 2005. Differential control of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals. *PNAS*, 102 (8): 3111–3116.

**Guyton A C.** 1995. The liver as an organ. *Textbook of Medical Physiology* 2nd edition, 835-840.

**Haimov I. et Arendt J.** 1999. The prevention and treatment of jet lag. *Sleep Med Rev*, 3:229–240.

**Harris R B., Palmondon J., Leshin S., Flatt W P. et Richard D.** 2006. Chronic disruption of body weight but not of stress peptides or receptors in rats exposed to repeated restraint stress. *Horm Behav*, 49: 615-625.

**Harris R B., Zhou J., Youngblood BD., Rybkin., II., Smagin GN. et Ryan DH.** 1998 Effect of repeated stress on body weight and body composition of rats fed low- and high-fat diets. *Am J Physiol*, 275: R1928-1938.

**Hastings M H., Reddy A B. et Maywood E S.** 2003. A clockwork web: circadian timing in brain in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*, 4:649-61.

**Hastings M., O'Neill J S. et Maywood E S.** 2007. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol*,195:187-98.

**Hatch H M., Zheng D., Jorgensen M L. et Petersen B E.** 2002. SDF-1alpha/CXCR4: a mechanism for hepatic oval cell activation and bone marrow stem cell recruitment to the injured liver of rats. *Cloning Stem Cells*, 4(4):339-51.

**Heldmaier G., Steinlechner S., Rafael J. et Vsiansky P.** 1981. Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and brown adipose tissue. *Science*, 212: 917–919.

**Hoffman K.** 1973. The influence of photoperiod and melatonin on testis size, body weight and pelage colour in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *Journal of Comparative Physiology*, 85:267–282.

**Hotchkiss R S., Strasser A., McDunn J E. et Swanson P E.** 2009. Cell death. *N Engl J Med*, 361:1570-1583.

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

**Huang C J., Lin C Y., Haataja L., Gurlo T., Butler A E., Rizza R A. et Butler P C.** 2007. High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress mediated beta-cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. *Diabetes*, 56:2016-2027.

**Jang H., Lee G., Kong J., Choi G., Park Y J. et Kim J B.** 2012. Feeding Period Restriction Alters the Expression of Peripheral Circadian Rhythm Genes without Changing Body Weight in Mice. *PLoS ONE*, 7(11): e49993.

**Jin Y L., Enzan H., Kuroda N., Hayashi Y., Nakayama H., Zhang Y H., Toi M., Miyazaki E., Hiroi M., Guo L M. et Saibara T.** 2003. Tissue remodeling following submassive hemorrhagic necrosis in rat livers induced by an intraperitoneal injection of dimethylnitrosamine. *Virchows Arch*, 442(1):39-47.

**Kalsbeek A., Scheer F A., Perreau-Lenz S., La Fleur S E., Yi C., Fliers E., Buijs R M.** 2011. Circadian disruption and SCN control of energy metabolism. *FEBS Letters*, 585:1412–1426.

**Kalsbeek A., Yi C., la Fleur S E., Fliers E.** 2010. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 21(7):402-410.

**Kanzler S; Galle PR.** 2000. Apoptosis and the liver. *Semin cancer biol.* 10 :173-184.

**Karlsson B H., Knutsson A K., Lindahl B O. et Alfredsson L S.** 2003. Metabolic disturbances in male workers with rotating threeshift work. Results of the WOLF study. *Int Arch Occup Environ Health*, 76:424-30.

**Kate N N., Chandrasekhar M., Kondam A., Kayalvizhi E., Suresh M. et Kavitha U.** 2010. A study on effect of altered circadian rhythm in the development of obesity. Meenakshi Medical College and research institute.

**Kida K., Nishio T., Yokozawa T., Nagai K., Matsuda H. et Nakagawa H.** 1980. The circadian change of gluconeogenesis in the liver in vivo in fed rats. *J. Biochem*, 88, 1009–1013.

**Klarsfeld A.** 2009. Les horloges du vivant comment elles rythment nos jours et nos nuits. *Odile Jacob : Paris.* Pp 317.

**Klerman E B., Gershengorn H B., Duffy J F. et Kronauer R E.** 2002. Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *J Biol Rhythm*, 17:181–93.

**Kloppel G., Lohr M., Habich K., Oberholzer M. et Heitz P U.** 1985. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res*, 4:110-125.

**Kmiec Z.** 2001. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol*, 161:1-15.

**Knopper L D. et Boily P.** 2000. The energy budget of captive Siberian hamsters, *Phodopus sungorus*, exposed to photoperiod changes: mass loss is caused by a voluntary decrease in food intake. *Physiological and Biochemical Zoology*, 73: 517–522.

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

**Koolman J. et Röhm K H.** 1994. Atlas de Poche de Biochimie. Paris: *Médecine-Sciences Flammarion*, 426 p.

**Koukkari W L et Sothorn R B.** 2006. Introducing Biological Rhythms, *Springer*.

**Krieger D T. et Hauser H.** 1978. "Comparison of synchronization of circadian corticosteroid rhythms by photoperiod and food." *Proc Natl Acad Sci USA* 75(3): 1577-1581.

**Kronauer R E., Czeisler C A, Pilato S F., Moore-Ede M C., Weitzman E D.** 1982. "Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators." *Am J Physiol* 242(1): R3-

**La Fleur S E.** 2003. Daily rhythms in glucose metabolism: suprachiasmatic nucleus output to peripheral tissue. *J.Neuroendocrinol*, 15, 315–322.

**Lamia K A., Storch K F. et Weitz C J.** 2008. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:15172–15177.

**Lavergne-Slove A., Mosnier J F.** 2005. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes. (*Chapitre 2*).

**Laybutt D R., Preston A M., Akerfeldt M C., Kench J G., Busch A K., Biankin A V, et Biden T J.** 2007. Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50:752-763.

**Leclercq I.** 2004. Cytopathies mitochondriales associées à la stéatohépatite due à l'alcool et/ou au syndrome métabolique (NASH). *Diabetes Metabb*, 30:121-38.

**Leevy C B.** 1998. Abnormalities of liver regeneration: a review. *Digest. Dis*, 16: 88-98.

**Leist M., Single B., Castoldi A F., Kuhnle S. et Nicotera P.** 1997. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis. *J Exp Med*, 185:1481-1486.

**Lewy A J. et Sack R L.** 1989. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiol Int*, 6: 93–102.

**Li Z., Berk M., McIntyre T M., Gores G J. et Feldstein A E.** 2008. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity. *Hepatology*, 47:1495-1503.

**Lowrey P L. et Takahashi J S.** 2004. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*, 5: 407-41.

**Maitre M. et Blicklé J F.** 2008. Métabolismes hépatiques. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 7-005-B-10.

**Majno G. et Joris I.** 1995. Apoptosis oncosis and necrosis. An overview of cell death. *Am. Pathol*, 146 :3-15.

**Malhi H., Gores G J. et Lemasters J J.** 2006. Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths? *Hepatology*, 43:S31-44.

**Marques K.** 2010. Sommeille et rythme de travail. *Inrs*, 112: 199-208.

**Martinez-Nicolas A., Ortiz-Tudela E., Madrid J A. et Rol M A.** 2011. "Crosstalk between environmental light and internal time in humans." *Chronobiol Int* 28(7): 617-629.

**Martoja R. et Martoja-Pierson M.** 1967. Initiation aux techniques de l'histologie animale. Paris, Masson. 345 p.

**Mathurin P.** 2002. Physiopathologie des stéatopathies non alcooliques. *Gastroenterol ClinBiol*, 26:471-472.

**Mathurin P. et Poynard T.** 2002. Pharmacological treatment for alcoholic hepatitis and cirrhosis: present practice and future strategies. in: Sherman D., Preedy V. and Watson R. (Eds.) Ethanol and the liver: mechanisms and management. Harwood Academic Publisher, Switzerland : 592-613

**McClung C R.** 2006. Plant circadian rhythms. *The Plant Cell*, 18: 792-803.

**Mercer J G., Moar K M., Logie T J., Findlay P A., Adam C L. et Morgan P J.** 2001. Seasonally inappropriate body weight induced by food restriction: effect on hypothalamic gene expression in male Siberian hamsters. *Endocrinology*, 142: 4173-4181.

**Moore K L. et Dalley A.** 2007. Anatomie médicale, Aspects fondamentaux et applications cliniques 2ème édition. *Bruxelles de boeck*, p1209.

**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.

**Morgan P J., Ross A W., Mercer J G et Barrett P.** 2003. CIRCADIEN AND SEASONAL RHYTHMS: Photoperiodic programming of body weight through the neuroendocrine hypothalamus. *Journal of Endocrinology*, 177: 27-34.

**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-photoc influences on circadian clocks. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 71: 343-372.

**Nagy P., Teramoto T., Factor Vm., Sanchez R., Schnur J., Paku S. et Thorgeirsson S.** 2001. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat. *Hepatology*, 33:339-345.

**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.

**Natter F H.** 2004. Atlas d'anatomie humaines 3ème édition paris. *Masson*, p542.

**Ortiz-Tudela, E., Martinez-Nicolas A., Campos M., Rol MÁ. et Madrid JA.** 2010. "A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans." *PLoS Comput Biol* 6(11): e1000996.

**Panda S., Antoch M P., Miller B H., Su A I., Schook A B., Straume M., Schultz P G., Kay S A., Takahashi J S. et Hogenesch J B.** 2002. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*, 109: 307–320.

**Petersen K F., Dufour S., Befroy D., Garcia R. et Shulman G I.** 2004. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, 350: 664–671.

**Plečas-Solarović B. et Lepasovic 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.

**Ralph M R., Foster R G., Davis F C. et Menaker M.** 1990. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247:975–97.

**Ramsey K M. et Bass J T.** 2010. Animal Models for Disorders of Chronobiology: Cell and Tissue. *Chronobiology*, 463-469.

**Randall G L. Et Emmet B K.** 1999. Non-alcoholic fatty liver: causes and complications. In: Bircher J., Benhamou J P., McIntyre N., Rizzetto M. et Rodes J. editors. Oxford textbook of clinical hepatology, 12 :1252–1256.

**Reddy A B. et O'Neill J S.** 2010. Healthy clocks, healthy body, healthy mind. *Trends Cell Biol*, 20:36-44.

**Reppert S M, et Weaver D R.** 2001. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol.* ;63:647–76.

**Reznick J., Preston E., Wilks D L., Beale S M., Turner N. et Cooney G J.** 2013. Altered feeding differentially regulates circadian rhythms and energy metabolism in liver and muscle of rats. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832: 228-238.

**Ribeiro D C., Hampton S M., Morgan L., Deacon S. et Arendt J.** 1998. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. *J Endocrinol*, 158:305–310.

**Roesler W J. et Khandelwal R L.** 1985. Diurnal variations in the activities of the glycogen metabolizing enzymes in mouse liver. *Int. J. Biochem*, 17, 81–85.

**Roesler W J., Helgason C., Gulka M. et Khandelwal R L.** 1985. Aberrations in the diurnal rhythms of plasma glucose, plasma insulin, liver glycogen, and hepatic glycogen synthase and phosphorylase activities in genetically diabetic (db/db) mice. *Horm. Metab. Res*, 17, 572–575.

**Rosa R R., Bonnet M H., Bootzin R R., Eastman C I., Penn P E., Tepas D I. et Walsh J K.** 1990. Intervention factors for promoting adjustment to nightwork and shiftwork. *Occupat. Med*, 5: 391-414.

**Ruiter M., La Fleur S E., Heijningen V C., van der Vliet J., Kalsbeek A. et Buijs R M.** 2003. The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and by feeding behavior. *Diabetes*, 52: 1709–1715.

**Sans-Fuentes M A., Díez-Noguera A. et Cambras T.** 2010. Light responses of the circadian system in leptin deficient mice. *Physiology & Behavior*, 99: 487–494.

**Sanyal A J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F., Rizzo W B., Contos M J., Sterling R K., Luketic V A., Shiffman M L. et Clore J N.** 2001. Nonalcoholic steatohepatitis association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 120:1183–1192.

**Sassolas R. et Cartier U F.** 1999. Les hypocholestérolémies : causes et diagnostic. lipides-dyslipidémies, *Annales de Biologie Clinique*, 57(5):555-60.

**Schibler U., Ripperger J. et Brown S A.** 2003. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J Biol Rhythms*, 18: 250-60.

**Schlienger J L. et Borg J.** 1999. Métabolismes hépatiques . *Encyclopédie Médico-chérugicale*, 7-005-B-10.

**Schlierf G. et Dorow E.** 1973. Diurnal patterns of triglycerides, free fatty acids, blood sugar, and insulin during carbohydrateinduction in man and their modification by nocturnal suppression of lipolysis. *J Clin Invest*, 52:732–740.

**Schmutz I., Albrecht U. et Ripperger J.A.** 2012. The role of clock genes and rhythmicity in the liver. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 349: 38–44.

**Schmutz I., Ripperger J., Baeriswyl S. et Albrecht U.** 2010. The mammalian clock component period2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. *Genes Dev*, 24, 345–357.

**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. *Hépatogastro*, 2(4) :357-67.

**Scoazec J.** 1999. Les cellules endothéliales hépatiques : une diversité insoupçonnée et ses conséquences physiologiques et physiopathologiques. *Hépto-Gastro*, 6 (3) :209-20.

**Scoazec J.** 2003. Cellules souches et régénération hépatique. *Elsevier*, 7-005-A-34.

**Selmaoui B. et 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 Sci*, 73 : 3339-49.

**Shanahan T L. et Czeisler C A.** 1991. "Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of circulating plasma melatonin and core body temperature in men." *J Clin Endocrinol Metab* 73(2): 227-235.

**Shimizu H., Miyazaki M., Wakabayashi Y., Mitsuhashi N., Kato A., Ito H., Nakagawa K., Yoshidome H., Kataoka M. et Nakajima N.** 2001. Vascular endothelial growth factor secreted by replicating hepatocytes induces sinusoidal endothelial cell proliferation during regeneration after partial hepatectomy in rats. *J Hepatol*, 34(5):683-9.

**Simon C., Weibel L. et Brandenberger G.** 2000. Twenty-four-hour rhythms of plasma glucose and insulin secretion rate in regular night workers. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*, 278: E413–E420.

**Son B R., Marquez-Curtis L A., Kucia M., Wysoczynski M., Turner A R., Ratajczak J., Ratajczak M Z. et Janowska-Wieczorek A.** 2006. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases. *Stem Cells*, 24(5):1254-64.

**Soppela P., Saarela S., Heiskari U. et Nieminen M.** 2008. The effects of wintertime undernutrition on plasma leptin and insulin levels in an arctic ruminant, the reindeer. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B* 149:613–621.

**Spandrio S., Sleiman I., Scalvini T., Salvi A., Di Stefano O., Pagliaini R. et Balestrieri G P.** 1993. Lipoprotein (a) in thyroid dysfunction before and after treatment. *Horm Metab Res*, 25 : 586-9.

**Steinlechner S., Heldmaier G. et Becker H.** 1983. The seasonal cycle of body weight in the Djungarian hamster: photoperiod control and influence of starvation and melatonin. *Oecologia*, 60: 401–405.

**Stevens A. et Lowe J.** 2006. Histologie humaine 3ème édition. *Paris : Elsevier*, p459.

**Storch K F., Lipan O., Leykin I., Viswanathan N., Davis F C., Wong W H. et Weitz C J.** 2002. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature*, 417: 78–83.

**Suffredini A F., Fantuzzi G., Badolato R., Oppenheim J J. et O'Grady N P.** 1999. New insights into the biology of the acute phase response. *Journal of Clinical Immunology*, 19:203-214.

**Suwazono Y., Dochi M., Sakata K., Okubo Y., Oishi M., Tanaka K., Kobayashi E., Kido T. et Nogawa K.** 2008. A longitudinal study on the effect of shift work on weight gain in male Japanese workers. *Obesity (Silver Spring)*, 16:1887-93.

**Szántóová K., Zeman M., Veselá A. et Herichova I.** 2010. Effect of phase delay lighting rotation schedule on daily expression of *per2*, *bmal1*, *rev-erba*, *ppar $\alpha$* , and *pdk4* genes in the heart and liver of Wistar rats. *Mol Cell Biochem.*348(1-2):53-60.

**Taub R.** 2004. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 10:836-47.

**Tauchi M., Zhang R., D'Alessio D A., Seeley R J. et Herman J P.** 2008. Role of central glucagon-like peptide-1 in hypothalamo-pituitary-adrenocortical facilitation following chronic stress. *Exp Neurol*, 210: 458-466.

**Tilg H. et Diehl A M.** 2000. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl JMed*, 343:1467–1476.

**Tortora G J. et Anagnostakos N P.** 1988. Principes d'anatomie et de physiologie. édition CEC collégial et universitaire, P 645 -648.

**Touitou Y.** 2006. Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique chez l'homme. *L'Encéphale*, 32 :834-9.

**Trinder P.** 1969. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem.*, 6 : 24.

**Tsai L., Tsai Y., Hwang K., Huang Y. et Tzeng J.** 2005. Repeated light-dark shifts speed up body weight gain in male F344 rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 289: E212–E217.

**Turek F W., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen DR., Eckel R H., Takahashi JS. et Bass J.** 2005. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*, 308: 1043-1045.

**Van De Werve G. et Jenrennaud B.** 1987 Liver glycogen metabolism: An overview. *Diabetes Metab Rev*, 3:47-48.

**Van Esseveldt K.E., Lehman M.N. et Boer G.J.** 2000. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timekeeping system revisited. *Brain Res Rev* 33:34-77.

**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.

**Voet D., Voet J G. et Pratt C W.** 2008. Principles of Biochemistry. *John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ.*

**Voultios A., Kennaway D J. et Dawson D.** 1997. Salivary melatonin as a circadian phase marker: Validation and comparison to plasma melatonin. *J Biol Rhythms*, 12:457–66.

**Wade G N. et Bartness T J.** 1984. Effects of photoperiod and gonadectomy on food intake, body weight, and body composition in Siberian hamsters. *American Journal of Physiology*, 246: R26–R30.

**Waterhouse J., Kao S., Weinert D., Edwards B., Atkinson G. et Reilly T.** 2005. Measuring phase shifts in humans following simulated time-zone transition : agreement between constant routine and purification methods. *Chronobiol Int*, 22 : 829-58.

**Waterhouse J., Nevill A., Finnegan J., Williams P., Edwards B., Kao S Y. et Reilly T.** 2005. Further assessments of the relationship between jet lag and some of its symptoms. *Chronobiol Int*, 22 : 121-36.

**Yamamoto H., Nagai K. et Nakagawa H.** 1987. Role of SCN in daily rhythms of plasma glucose, FFA, insulin and glucagon. *Chronobiol. Int*, 4: 483– 491.

**Yamazaki S., Numano R., Abe M., Hida A., Takahashi R., Ueda M., Block G.D., Sakaki Y., Menaker M. et Tei H.,** 2000. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 288: 682–685.

**Yi C., la Fleur S E., Fliers E. et Kalsbeek A.** 2010. The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*,1802: 416–431.

**Young B., Low J., Stevens A.** 2008. Atlas d'histologie fonctionnelle de welter 2ème édition Bruxelles de boeck, p437.

**Young D L., Pestaner L. et Gillerman V.** 1975. Effects of drugs on clinical laboratory tests. *Clin Chem.*, 21: 1D-432D.

**Zanquetta M M., Corrêa-Giannella M L., MonteiroM B. et Villares S M.** 2010. Body weight, metabolism and clock genes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2:53.

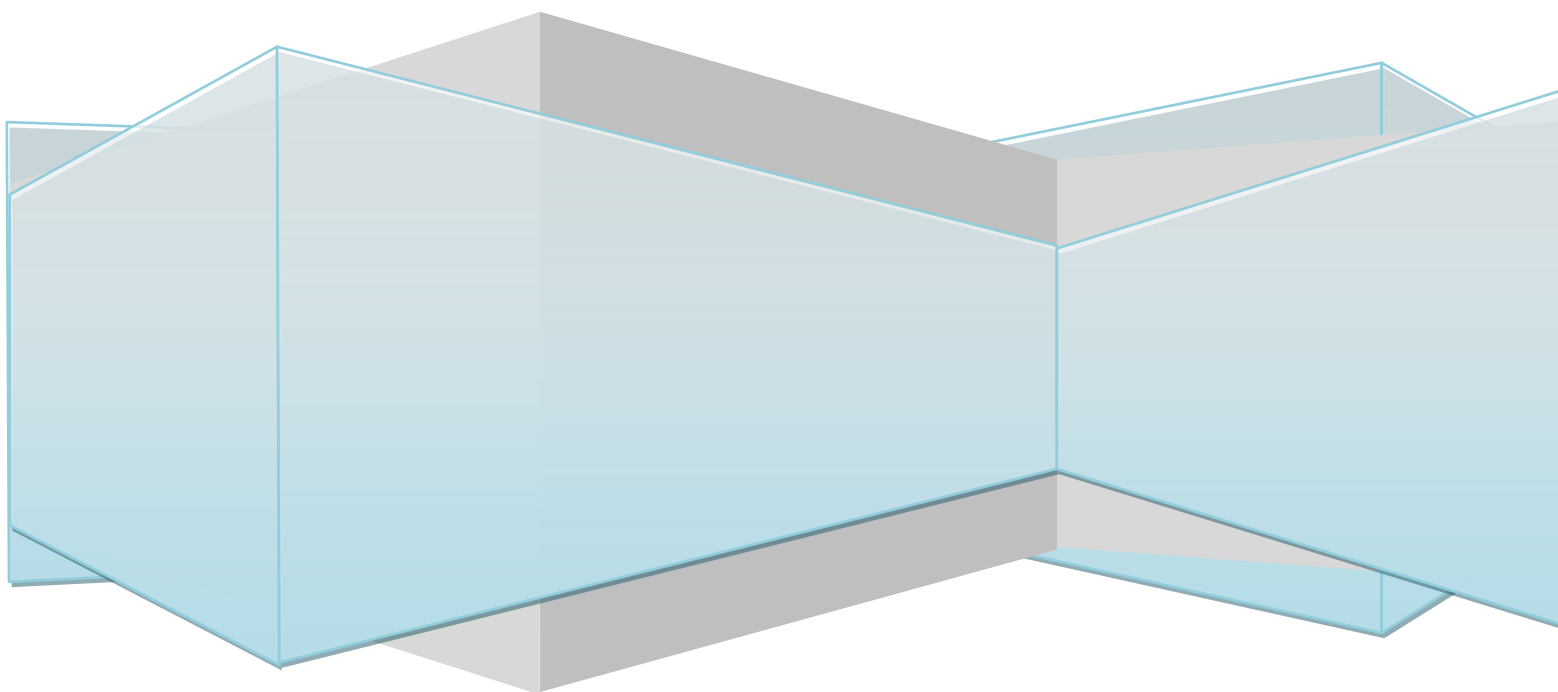
**Zeitzer J M., Dijk D J., Kronauer R E., Brown E N. et Czeisler C A.** 2000. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol*, 526:695-702.

**Zhang K. et Kaufman R J.** 2008. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*, 454(7203): 455-62.

**Zhang X., Moor A N., Merkler K A., Liu Q. et McLean M P.** 2007. Regulation of alternative splicing of liver scavenger receptor class B gene by estrogen and the involved regulatory splicing factors. *Endocrinology*, 148: 5295-5304.

**Zucker I.** 1971. Light-dark rhythms in rat eating and drinking behavior. *Physiol Behav*, 6:115–126.

# *Annexes*



**Annexe. 1**  
**Bouin aqueux**

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

**Annexe. 2**  
**Liquide de Ciaccio**

- Solution aqueuse de bichromate de potassium à 5%.....80 ml
- Formol commercial.....15 ml
- Acide acétique.....5 ml

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

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

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

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

**Annexe. 3**  
**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. 4**  
**Hemalun Eosine (H&E)**

- Hemalun  
Préparation à chaud:
  - Hémateine .....0,2 g
  - Alun de potassium .....5 g
  - Eau distillée .....100 ml
  
- Eosine
  - Eosine .....1 g
  - Eau distillée .....100 ml

**Annexe. 5**  
**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. 6**  
**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 activé .....0,5g.

Agiter, laisser reposer puis filtrer.

**Annexe. 7**  
**Noir Soudan B**

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

• Noir Soudan B :

- Noir Soudan.....0,3g
- Alcool 70° .....100ml

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

### Annexe. 8

Tableau récapitulatif des différentes étapes des techniques histologiques

Étape	Produits	Nombre de bains	Temps	Température
Fixation	Bouin aqueux	/	6 jours	Ambiante
	Liquide de Ciaccio	/	12 h	Ambiante
Post-chromisation après fixation au liquide de Ciaccio	Solution bichromate de potassium à 3%	/	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	3 Bains	8 h / bain	Ambiante
	Paraffine+butanol (1V/1V)	1 Bain	2h	Etuve à 60°C
	Paraffine pure	2 Bains	2 h/bain	Etuve à 60°C
Confection des blocs (barres de Leukart)	Paraffine pure	/	/	Ambiante
Coupes et étalement (avec de l'eau gélatinée à 0,4%)				
Déparaffinage	Xylène	2 Bains	2 min/bain	Ambiante
Réhydratation	Alcool décroissant: 100° 95° 70°	1 Bain 1 Bain 1 Bain	2 min 2 min 2 min	Ambiante
	Eau distillée	1 Bain	2min	
Coloration : Topographique	Trichrome de Masson Hémalun - Eosine	/	/	Ambiante
Histochimique	APS Noir Soudan			
Déshydratation	Alcool croissant : 70° 95° 100° Xylène	1 bain 1 bain 1 bain 2 bains	Quelques sec/bain	Ambiante
Montage entre lame/lamelle à l'aide de l'Eukitt				

**Annexe 9** : Evolution de la glycémie (mg/dl) chez *Gerbillus tarabuli* témoin le jour (**A**) et la nuit (**B**) pendant 8 semaines

**A**

Glycémie (mg/dl) lot contrôle Jour								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G1c	188	114	120	104	109	105	123	98
G2c	87	98	106	116	93	115	67	108
G3c	187	91	112	110	124	104	133	97
G4c	123	172	137	213	183	174	249	213
G5c	115	83	88	106	91	78	125	100
G6c	87	121	88	123	99	106	103	101
Moyenne	131.166667	113.166667	108.5	128.666667	116.5	113.666667	133.333333	119.5
Ecart type	45.9931154	32.1086696	18.9921036	41.8935158	34.7663631	32.0665974	61.4415712	45.9684675
Erreur standard	18.7766107	13.1083095	7.75349384	17.1029562	14.1933083	13.0911336	25.0834164	18.7665483

**B**

Glycémie (mg/dl) lot contrôle Nuit								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G1c	117	111	124	120	102	111	118	113
G2c	97	89	96	104	88	110	96	101
G3c	137	165	103	126	81	98	112	103
G4c	117	120	110	110	108	102	95	99
G5c	76	106	102	96	103	101	99	115
G6c	93	100	126	73	76	92	98	110
Moyenne	106.166667	115.166667	110.166667	104.833333	93	102.333333	103	106.833333
Ecart type	21.6925486	26.5436747	12.3355854	18.9569688	13.1453414	7.22956891	9.59166305	6.70571895
Erreur standard	8.8559459	10.8364098	5.03598164	7.73915011	5.36656315	2.95145915	3.91578004	2.7375983

**Annexe 10** : Evolution de la glycémie (mg/dl) chez *Gerbillus tarabuli* désynchronisée le jour (**A**) et la nuit (**B**) pendant 8 semaines

**A**

Glycémie (mg/dl) lot désynchronisé Jour								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G2d	159	140.5	182	114	127.5	137.5	140	143
G3d	131	162	149	179	180.5	139	160.5	153
G4d	173	141	118	104	140	107	123	86
G5d	193	143	133	99	153.5	147.5	160	118
G6d	154.5	142	130	133	126.5	176.5	134.5	96
G7d	158.5	149.5	123	127	141.5	155	152	196
Moyenne	161.5	146.333333	139.166667	126	144.916667	143.75	145	132
Ecart type	29.7445473	20.0825677	48.7569287	43.7242441	21.7805615	25.1097591	13.8082101	37.7352936
Erreur standard	11.2423822	7.5904971	18.4283869	16.5262109	8.23227843	9.49059685	5.21901286	14.2626003

**B**

Glycémie (mg/dl) lot désynchronisé Nuit								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G13d	153	164	99	101	83	89	100	118
G16d	95	135	177	180	158	138	103	77
G17d	154	159	126	141	142	134	123	112
G18d	73	155	67	138	105	58	84	90
G19d	97	120	103	83	77	81	105	78
G20d	95	90	92	112	126	127	164	112
Moyenne	111.166667	137.166667	110.666667	125.833333	115.166667	104.5	113.166667	97.8333333
Ecart type	33.9553629	28.4212362	37.6439459	34.5103849	32.4556107	33.0257475	27.8382231	18.4219072
Erreur standard	13.8622188	11.6029211	15.3680766	14.0888056	13.2499476	13.482705	11.364907	7.52071214

**Annexe 11** : Evolution de la glycémie (mg/dl) au sein du lot témoin (**A**) et désynchronisé (**B**) pendant 8 semaines

**A**

mg/dl	Gly(c) Jour	Gly(c) Nuit
Semaine 1	131.16667	106.16667
Semaine 2	113.16667	115.16667
Semaine 3	108.5	110.16667
Semaine 4	128.66667	104.83333
Semaine 5	116.5	93
Semaine 6	113.66667	102.33333
Semaine 7	133.33333	103
Semaine 8	119.5	106.83333
Moyenne	120.5625	105.1875
Erreur standard	3.29124281	2.27421657
Probabilité	0.000895652	

**B**

mg/dl	Gly(d) Jour	Gly(d) Nuit
Semaine 1	161.5	111.166667
Semaine 2	146.333333	137.166667
Semaine 3	139.166667	110.666667
Semaine 4	126	125.833333
Semaine 5	144.916667	115.166667
Semaine 6	143.75	104.5
Semaine 7	145	113.166667
Semaine 8	132	97.8333333
Moyenne	142.333333	114.4375
Erreur standard	3.7386402	4.32599396
Probabilité	0.000121861	

**Annexe 12 :** Evolution de la glycémie (mg/dl) comparée entre les individus témoins (c) et désynchronisés (d) le jour (**A**) et la nuit (**B**) pendant le 1<sup>er</sup> mois et le 2<sup>ème</sup> mois

**A**

	Après 4 semaines			Après 8 semaines	
	Gly(c) Jour	Gly(d) Jour		Gly(c ) Jour	Gly(d) Jour
	131.166667	161.5		116.5	144.916667
	113.166667	146.333333		113.666667	143.75
	108.5	139.166667		133.333333	145
	128.666667	126		119.5	132
moyenne	120.375	143.25		120.75	141.416667
Erreur standard	5.61387789	7.39822927		4.36022638	3.15182927
probabilité	0.024456475			0.004272953	

**B**

	Après 4 semaines			Après 8 semaines	
	Gly(c) Nuit	Gly(d) Nuit		Gly(c ) Nuit	Gly(d) Nuit
	106.166667	111.166667		93	115.166667
	115.166667	137.166667		102.333333	104.5
	110.166667	110.666667		103	113.166667
	104.833333	125.833333		106.833333	97.833333
Moyenne	109.083333	121.208333		101.291667	107.666667
Erreur standard	2.32289331	6.37717828		2.93634236	4.01271128
probabilité	0.062127902			0.123557835	

**Annexe 13** : Evolution de la cholestérolémie (g/l) chez *Gerbillus tarabuli* témoin (**A**) et désynchronisée (**B**) pendant 8 semaines

**A**

Cholesterol (g/l) lot contrôle								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G1c	0.48	0.55	0.62	0.73	0.73	0.66	0.69	0.61
G2c	1.36	1.28	1.82	1.34	1.2	1.29	1.64	0.45
G3c	0.69	0.73	0.72	0.96	0.84	0.92	0.83	0.59
G4c	2.6	1.33	1.66	2.08	2.35	3.06	2.6	2.83
G5c	0.54	0.5	0.64	0.74	0.7	1.1	1.23	1.17
G6c	0.65	0.78	0.99	1.09	0.78	0.87	0.97	0.95
Moyenne	1.0533333	0.8616667	1.075	1.1566667	1.1	1.3166667	1.3266667	1.1
Ecart type	0.8213566	0.3595228	0.5341816	0.5069385	0.6386548	0.8803333	0.7082561	0.8880315
Erreur standard	0.3353174	0.1467746	0.2180787	0.2069568	0.2607297	0.3593946	0.2891443	0.3625374

**B**

Cholesterol (g/l) lot desynchronisé								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G1d	1.99	1.54	1.79	1.47	1.19	1.23	1.4	1.31
G2d	0.82	0.66	0.96	0.86	0.74	0.91	0.97	0.99
G3d	1.79	1.28	1.77	1.29	1.11	0.83	1.12	0.9
G4d	1.1	1.06	0.85	1.64	1.05	0.86	1.11	0.9
G5d	0.99	0.92	1.03	1.04	0.9	0.98	1.02	1.12
G6d	1.39	0.99	1.13	0.83	0.67	0.76	1.47	1.34
G7d	1.51	1.15	1	1.07	0.9	0.62	1.06	1
Moyenne	1.37	1.0857143	1.2185714	1.1714286	0.9371429	0.8842857	1.1642857	1.08
Ecart type	0.4282912	0.278918	0.3925315	0.3065631	0.1912864	0.190688	0.1929471	0.1832121
Erreur standard	0.1618788	0.1054211	0.1483629	0.11587	0.0722995	0.0720733	0.0729271	0.0692477

**Annexe 14 :** Evolution de la cholestérolémie (g/l) au sein d'un même lot (**A**) et comparée entre les individus témoins (c) et désynchronisés (d) (**B**) pendant le 1<sup>er</sup> mois et le 2<sup>ème</sup> mois

**A**

g/l	Chol (c)	Chol (d)
Semaine 1	1.0533333	1.37
Semaine 2	0.8616667	1.0857143
Semaine 3	1.075	1.2185714
Semaine 4	1.1566667	1.1714286
Semaine 5	1.1	0.9371429
Semaine 6	1.3166667	0.8842857
Semaine 7	1.3266667	1.1642857
Semaine 8	1.1	1.08
Moyenne	1.12375	1.1139286
probabilité	0.449620997	

**B**

	Après 4 semaines		Après 8 semaines	
	Chol (c) Jour	Chol (d) Jour	Chol (c) Jour	Chol (d) Jour
	1.053333333	1.37	1.1	0.93714286
	0.861666667	1.08571429	1.316666667	0.88428571
	1.075	1.21857143	1.326666667	1.16428571
	1.156666667	1.17142857	1.1	1.08
moyenne	1.036666667	1.21142857	1.210833333	1.01642857
Erreur standard	0,062431444	0,059581876	0,0640222	0,06432406
probabilité	0.04463677		0.037965533	

**Annexe 15 :** Evolution de la triglycéridémie (g/l) chez *Gerbillus tarabuli* témoin (**A**) et désynchronisée (**B**) pendant 8 semaines

**A**

Triglycéride (g/l) lot contrôle								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G1c	0.77	0.55	0.88	0.98	1.65	0.64	0.85	0.58
G2c	0.84	0.64	0.62	0.45	1.56	0.48	0.75	0.61
G3c	0.44	0.37	0.34	0.65	0.45	0.7	0.41	0.36
G5c	1.54	0.64	0.55	1.72	1.02	4.58	3.65	4.37
G6c	1.28	1.26	1.1	1.06	0.44	1.3	2.54	1.08
Moyenne	0.974	0.692	0.698	0.972	1.024	1.54	1.64	1.4
Ecart type	0.43552267	0.3361101	0.29617562	0.48566449	0.58088725	1.72759949	1.39456086	1.68087775
Erreur standard	0.19477166	0.15031301	0.13245377	0.21719576	0.25978068	0.77260598	0.62366658	0.75171138

**B**

Triglyceride (g/l) lot desynchronisées								
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G1d	1.23	1.33	0.88	1.6	1.82	1.78	1.97	0.66
G2d	1.23	0.4	0.53	0.64	0.41	0.37	0.5	0.55
G3d	3.49	4.56	3.50	3.3	2.77	1.71	2.24	1.54
G4d	0.89	0.82	0.65	1.87	0.94	0.49	0.44	0.49
G5d	1.1	1.06	0.55	1.42	1.63	1.02	1.04	0.86
G6d	0.84	0.48	0.38	0.47	0.57	0.47	0.64	0.8
G7	1.21	0.84	0.84	0.62	1	0.3	0.71	0.62
Moyenne	1.42714286	1.35571429	1.04714286	1.41714286	1.30571429	0.87714286	1.07714286	0.78857143
ecartype	0.9238094	1.44849183	1.09580586	0.99332295	0.82508297	0.63706918	0.73209094	0.35610993
Erreur standard	0.34916713	0.54747845	0.41417568	0.37544078	0.31185205	0.24078952	0.27670437	0.1345969

**Annexe 16 :** Evolution de la triglycéridémie (g/l) au sein d'un même lot (**A**) et comparée entre les individus témoins (c) et désynchronisés (d) (**B**) pendant le 1<sup>er</sup> mois et le 2<sup>ème</sup> mois

**A**

g/l	Trig (c)	Trig (d)
Semaine 1	0.974	1.42714286
Semaine 2	0.692	1.35571429
Semaine 3	0.698	1.04714286
Semaine 4	0.972	1.41714286
Semaine 5	1.024	1.30571429
Semaine 6	1.54	0.87714286
Semaine 7	1.64	1.07714286
Semaine 8	1.4	0.78857143
Moyenne	1,1175	1,16196429
probabilité	0,3903	

**B**

	Après 4 semaines		Après 8 semaines	
	Trigly (c)	Trigly (d)	Trigly (c)	Trigly (d)
	0.974	1.42714286	1.024	1.30571429
	0.692	1.35571429	1.54	0.87714286
	0.698	1.04714286	1.64	1.07714286
	0.972	1.41714286	1.4	0.78857143
moyenne	0.834	1.31178571	1.401	1.01214286
Erreur standard	0,080262071	0,089616292	0.134960488	0.11497042
Probabilité	0.003677241		0.035375572	

**Annexe 17** : 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 desynchronisé								
	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 18 :** Evolution de la prise alimentaire (g) chez *Gerbillus tarabuli* témoin (**A**) et désynchronisée (**B**) pendant 8 semaines

**A**

	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G1c	39.6	29.2	38	30.7	31.6	31.7	26.8	31.4
G2c	35.2	26.3	32.3	27.3	29.2	31.9	38.4	24.3
G3c	30.9	25.7	30.4	24.6	25.6	21.7	20.6	19.5
G4c	33.6	27	36.1	27.6	31.1	29.5	29.8	27.5
G5c	35.7	30.3	37.5	27.6	31.8	30.7	32	31.4
G6c	50	42.1	47.7	34.1	33	40.2	38.2	43.3
Moyenne	37.5	30.1	37	28.65	30.3833333	30.95	30.9666667	29.5666667
Ecart type	6.75218483	6.13612255	6.03655531	3.29651331	2.65059742	5.91193708	6.85322309	8.10769182
Erreur standad	2.75656791	2.50506154	2.46441339	1.34579592	1.08210186	2.4135382	2.79781661	3.30995133

**B**

	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7	Semaine 8
G13d	50	35.3		25.4	30	29.9	29.4	24.5
G15d	37.7	30.9		24.8	28.5	30.8	31.2	25.8
G16d	50	50		49.01	41.8	45.9	42	49.8
G17d	49.3	30.9		26.4	29	31.4	28.4	31.6
G18d	38.5	24		22.5	25.6	20.4	34.6	23.6
G19d	48.6	30.3		30	29.2	28	25.3	26
G20d	47.7	36.4		32	34.3	35.8	33.6	36.9
G21d	50	39.8	49.6	33	38.6	42	42.7	40
G23d	50	32	41.1	31.2	33.8	34.3	34.9	36.5
G24d	40.1	33.7	31.8	24.7	25.8	31.4	26.9	25
Moyenne	46.19	34.33	40.8333333	29.901	31.66	32.99	32.9	31.97
Ecart type	5.20820933	6.93622536	8.90299575	7.61009629	5.36929542	7.15129359	5.91964714	8.66346736
Erreur standard	1.6469804	2.19342705	2.81537446	2.40652375	1.6979203	2.2614376	1.87195679	2.73962893

**Annexe 19** : Evolution du poids corporel (g) (**A**) et de la prise alimentaire (g) (**B**) comparée entre les individus témoins (c) et désynchronisés (d) pendant le 1<sup>er</sup> mois et le 2<sup>ème</sup> mois

**A**

	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	

**B**

	Après 4 semaines		Après 4 semaines	
	P.Alim ( c )	P.Alim (d)	P.Alim ( c )	P.Alim (d)
	37.5	46.19	30.3833333	31.66
	30.1	34.33	30.95	32.99
	37	40.8333333	30.9666667	32.9
	28.65	29.901	29.5666667	31.97
moyenne	33.3125	37.8135833	30.4666667	32.38
Erreur standard	2.29477441	3.58268491	0.32921062	0.33279123
probabilité	0.165403664		0.003224298	

**Annexe 20 :** Taille des cellules ( $\mu\text{m}$ ) en **(A)** et Diamètre nucléaire ( $\mu\text{m}$ ) en **(B)** des cellules hépatocytaires chez les gerbilles témoins et désynchronisées.

	<b>A</b>		<b>B</b>	
	Taille des hépatocytes ( $\mu\text{m}$ )		Diamètre nucléaire ( $\mu\text{m}$ ) des hépatocytes	
	Gerbilles témoins	Gerbilles désynchronisées	Gerbilles témoins	Gerbilles désynchronisées
1	18,89	24,7	6,21	8,64
2	18,7	29,55	6,38	10,97
3	17,21	35,56	6,36	12,63
4	18,38	41,77	5,82	10,15
5	18,28	30,96	5,76	8,79
6	15,55	27,41	6,94	9,85
7	17,86	29,54	6,66	9,12
8	19,7	35,32	6,45	8,45
9	22,3	18,5	6,57	9,31
10	15,43	27,7	8,66	7,73
11	20,7	30,85	5,98	8,97
12	21,55	30,73	6,26	8,6
13	18,51	27,01	6,81	8,64
14	20,08	26,76	7,29	7,8
15	18,11	23,99	6,92	6,86
Moyenne	18,75	29,35667	6,604667	9,100666667
Ecart type	1,9307585	5,490432	0,711165	1,400522692
Erreur standard	0,4985197	1,417623	0,183622	0,361613404
Variation en pourcentage (%)	56,53		37,87	
Probabilité	5,591E-08		6,04572E-07	

## *Index des figures*

**Figure 1 :** La localisation de l'horloge circadienne principale (NSC) et les horloges périphériques ainsi que leurs rôle clé dans l'homéostasie métabolique.

**Figure 2 :** La synchronisation externe non photique du système circadien. L'horloge principale ajustée à l'heure par la lumière et les horloges périphériques synchronisées, directement ou indirectement, par un repas unique à heure fixe.

**Figure 3 :** La synchronisation interne du système circadien à partir de l'horloge principale (SCN) en ajustant la phase des horloges périphériques, via des signaux nerveux (système nerveux autonome) et hormonaux.

**Figure 4 :** Les différents processus comportementaux et activités métaboliques dans les tissus périphériques au cours des phases diurne et nocturne d'un cycle circadien.

**Figure 5 :** Localisation et anatomie générale du foie.

**Figure 6 :** Aspect d'un lobule du foie et sa vascularisation.

**Figure 7 :** Organisation structurale et fonctionnelle du foie: lobule portal et acinus hépatique.

**Figure 8 :** Représentation schématique des différents types cellulaires hépatiques et leurs localisations.

**Figure 9 :** Les évènements sinusoidaux durant une inflammation hépatique.

**Figure 10 :** Schéma des deux voies de régénération du foie.

**Figure 11 :** Facteurs impliqués dans la régénération hépatique.

**Figure 12 :** Ville de Beni –Abbès, wilaya de Béchar.

**Figure 13 :** Systématique de la gerbille *Gerbillus tarabuli*.

**Figure 14 :** Schéma représentant les cycles de désynchronisation appliqués durant l'expérimentation.

**Figure 15 :** Représentations graphiques de la variation du poids corporel (A) et de la prise alimentaire (B) chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

**Figure 16 :** Représentations graphiques du rythme de la glycémie (A), de la variation de la glycémie diurne (B) et nocturne (C) chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

**Figure 17 :** Représentations graphiques de la triglycéridémie (A) et de la cholestérolémie (B) chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

**Figure 18 :** Images de microscope photonique montrant les différences structurales du parenchyme hépatique entre les individus témoins et les individus désynchronisés.

**Figure 19 :** Micrographies photoniques montrant les caractéristiques cellulaires du tissu hépatique entre les individus témoins et les individus désynchronisés en conditions de captivité.

**Figure 20 :** Micrographies photoniques montrant l'effet de la perturbation du cycle circadien sur le tissu hépatique chez *Gerbillus tarabuli*.

**Figure 21 :** Micrographies montrant l'aspect histochimique du foie chez les gerbilles désynchronisés et leurs témoins.

**Figure 22 :** Photographies de microscopie photonique montrant la réaction du tissu hépatique au noir soudan B chez les individus témoins et désynchronisés.

## *Index des tableaux*

**Tableau I :** Abondance des différents types cellulaires hépatiques.

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

**Tableau III :** Variation du poids corporel et de la prise alimentaire chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

**Tableau IV :** La variation rythmique de la glycémie au sein de chaque lot (témoin et désynchronisé) pendant 8 semaines.

**Tableau V :** La variation de la glycémie chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

**Tableau VI :** L'évolution de taux de triglycéride plasmatique chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

**Tableau VII :** L'évolution de taux de cholestérol total plasmatique chez *Gerbillus tarabuli* témoin et désynchronisée après 4 semaines et après 8 semaines.

## Abstract:

The relationship between human beings and their environment requires precise hormonal, metabolic, and behavioral adjustments necessary for maintaining physiological and biochemical equilibrium. In this context, the rhythmicity of the physiological and behavioral functions is a characteristic of major importance in human beings. These rhythms reflect the necessity for certain events to occur at very precise times either daily or annually.

The aim of this research paper is to study the effects of the "light/darkness" cycle disruption on the morphofunctional aspects of a desert rodent: *Gerbillus tarabuli* hepatic tissue. Particularly, this study will focus on the impact of temporal arrhythmia on the structure of the hepatic tissue and the analysis of the lipid and carbohydrate metabolism indicating parameters (glucose, triglycerides, and cholesterol).

This study was conducted on two groups of gerbils: the first group (witness) was put to experience a standard circadian cycle (LD: 12:12), and the second one (unsynchronized) was subjected to a light/obscurity cycle chronic disruption, alternating a standard cycle (LD: 12:12) with a disrupted cycle (LD: 20:4) for 8 weeks.

The comparative analysis of the two groups shows that the photic desynchronization led to an alteration of tissue architecture by hepatocyte necrosis which caused inflammatory foci widely scattered. These focal spots are a combination of dilated sinusoids and a gathering of kuppfer cells and leukocytes. Furthermore, morphometric analysis revealed important morphological changes presented by a nuclear and cellular hypertrophy that can be explained by a mechanical or metabolic hyperactivity of hepatocytes. These changes reflect an impairment of the hepatic activity as confirmed by the depletion of glycogen and fat respectively identified by staining with periodic acid Schiff and Sudan black B.

Moreover, the extension of the conjunctiva frame and the steatosis (although discrete) observed, confirms a state of hepatic pain. These histological data are accompanied by a fall in body weight relative to the reduction of food intake. These results are interpreted as a limit to the elongation of the light phase of the L/D cycle corresponding to the resting phase of the animal. Our protocol also leads to hyperglycemia and decreased plasma triglycerides and cholesterol which demonstrate a disruption evoking the metabolic syndrome.

According to the results of this experiment, we came to the conclusion that a phase difference between the endogenous activity rhythm of the species and the daily cycle of illumination has a strong impact on the morphology as well as on the metabolic activity of liver cells.

**Key words:** *Gerbillus tarabuli*, circadian desynchronization, hepatic tissue, metabolism.

## ملخص

العلاقة بين الإنسان وبيئته تتطلب تحديلات هرمونية غذائية وسلوكية محددة أساسية للحفاظ على التوازن الفيزيولوجي والبيوكيميائي. في هذا السياق انتظام الوظائف الفيزيولوجية والسلوكية هي سمة أساسية من الكائنات الحية. تعكس هذه المعدلات الحاجة إلى أحداث معينة تحدث بشكل متالي في وقت محين من اليوم أو السنة. يهدف هذا العمل إلى دراسة تأثير اختلال دورة الضوء / الظلام على الجوانب الوظيفية لأنسجة الكبد عند القوارض *Gerbillus tarabuli*: صحراوي ليلي. يتمثل محورها بشكل أخص على أثر عدم الانتظام في الأوقات على أنسجة الكبد وتحليل مؤشر المعلمات التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون وركز التحقيق لدينا على مجموعتين من الجربوع (واحد/شاهد) تخضع لدورة الساعة البيولوجية والآخر (غير متزامن) تعرض لاضطراب مزمن في دورة ضوء/ظلام مع دورة زمنية عادية (LD de 12:12) بالتناوب مع دورة زمنية مضطربة (LD de 20:4) لمدة 8 أسابيع يظهر التحليل المقارن للمجموعتين أن عدم اتساق التزامن الضوئي أدى إلى تغيير بنية الأنسجة الكبدية ونخرها ما أدى إلى ظهور العديد من البؤر الالتهابية منتشرة على نطاق واسع هذه البؤر الالتهابية مرتبطة بظهور الجيوب المتوسعة، وتسلل عدد كبير من الكريات البيضاء وخلايا kuppfer. إلى جانب ذلك، أظهر تحليل المورفومترية التغييرات المورفولوجية الهامة التي تتمثل في تضخم في خلايا والنواة مما يشير إلى تكثيف النشاط الميكانيكي والتمثيل الغذائي لخلايا الكبد، هذه التغييرات تعكس ضعف النشاط الكبدية على نحو ما أكدته استنفاد الجليكوجين والدهون على مستوى خلايا الكبد وعلاوة على ذلك، فإن تمدد الإطار الملتحمة إلى جانب ظهور steatose (غير متباينة)، لوحظ تأكيد حالة من المعانات في الكبد، ويرافق هذه البيانات النسيجية انخفاض في وزن جسم الجربوع الغير متزامن وانخفاض أيضا في الاستهلاك الغذائي، يتم تفسير هذه النتائج بمثابة تأثير استغلال المرحلة الضوئية في دورة L / D والتي تتمثل في مرحلة الراحة بالنسبة لهذا الحيوان، عند تقييم المعلمات البلازما نجد ارتفاع السكر في الدم وانخفاض في الدهون الثلاثية والكوليسترول في الجربوع غير المتزامن يشهد عن اضطرابات تستحضر التمثيل الغذائي. في ضوء النتائج التي تم الحصول عليها، يبدو أن التغييرات في مدة الإضاءة اليومية لها تأثير قوي على التشكل وعلى نشاط خلايا الكبد

الكلمات الرئيسية: أنسجة الكبد، التمثيل الغذائي، زوال التزامن *Gerbillus tarabuli*

