

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITÉ ABDERRAHMANE.MIRA BEJAIA FACULTÉ DES
SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE DÉPARTEMENT DE LA
BIOLOGIE PHYSICO-CHIMIQUE**

MEMOIRE

PRÉSENTÉ POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MASTER

FILIÈRE : SCIENCES BIOLOGIQUES SPÉCIALITÉ : PHARMACO-
TOXICOLOGIE

Par :

ATMANI Atmane

MANSOURI A.Rezak

Thème :

**Effet préventif d'un beta agoniste (Formoterol) sur
le développement de la stéatose hépatique**

Examiné par le jury composé de :

Mme. AYOUNI K.

Président

Mr. BRIBI N.

Examineur

Mr. AMIROUCHE A.

Encadrant

Mme. BELKADI A.

Co-encadrante

Année Universitaire 2020-2021

REMERCIEMENTS

Nous voudrions dans un premier temps remercier Mme BELKADI/A. de nous avoir accueillis dans son Laboratoire de pharmacotoxicologie au centre de recherche et développement SAIDAL, pour sa patience, son soutien tout le long de cette expérience, sa disponibilité à tout moment et surtout ses judicieux conseils avisés, qui ont contribué à alimenter notre réflexion et à booster notre travail.

Nous remercions également toute l'équipe du laboratoire SAIDAL. RAFIK, ammi MOUSSA et TA HAR de nous avoir accueillis dans les meilleures conditions et nous ont donnés occasion de réaliser ce stage

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et qui nous ont aidés lors de la rédaction de ce mémoire et à notre promoteur Mr AMIROUCHE A.

Nous remercions les membres du jury : monsieur BRIBI N.et Mlle AYOUNI K. d'avoir accepté d'examiner notre travail.

« Seule, l'intelligence doit être payée cher, parce qu'elle est seule au monde à ne pouvoir être remplacée »

Liste des abréviations

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

CTL : Contrôle

DT2: Diabetes Type 2

DGTA2: Diacyl-Glycerol Acetyl Transferase

HFD: High Fat Diet

HFDF: High Fat Diet Formoterol

HFDS: High Fat Diet Sport

HDL: High Density Lipoprotein

IMC : Indice de la masse corporelle

IHD: Ischemic Heart Disease

GMS: Gain Moyen par Semaine

LDL: Low Density Lipoprotein

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH: Non Alcoholic Steato Hepatitis

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test

PPAR α : Proliferator Peroxisome Alpha Receptor

PKC: Protein Kinases C

PGC-1 α : Peroxisome Gamma Coactivator 1 Alpha

SIRT1: Sirtuine 1

TG: Triglyceride

TC: Cholesterol Total

VHC : Virus Hépatite C

Liste des figures

1. La prévalence mondiale de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).....	3
2. Facteurs influençant la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).....	4
3. Structure chimique du Formotérol.....	5
4. Photographie de rat de laboratoire.....	6
5. Solution préparée riche en graisses.....	9
6. Test de performance des animaux du groupe HFDS.....	11
7. Anesthésie des rats du groupe HFDF.....	12
8. Dissection et prélèvement des organes des rats du groupe HFDF.....	13
9. Photographie du foie directement après la dissection.....	14
10. Représentation graphique de poids des animaux et du gain moyen des différents lots (HFD, HFDF, HFDS et CTL) en fonction de temps.....	15
11. Représentation graphique des paramètres anthropométrique (IMC, Indice de Lee, circonférence thoracique) des différents lots (HFD, HFDF, HFDS et CTL) en fonction de temps.....	16
12. Le pourcentage du poids du foie dans différents groupes (HFD, HFDS, HFDF et CTL) par rapport au groupe HFD.....	17
13. Représentations en histogramme de poids du tissu adipeux en pourcentage divisé par la moyenne du HFD chez les lots HFD, HFDF, HFD et CTL.....	18
14. Le pourcentage du poids du cœur dans différents groupes (HFD, HFDS, HFDF, CTL) par rapport au groupe HFD.....	19
15. Représentation graphique de l'aliment ingéré par les différents lots.....	20
16. Représentation en histogramme des taux des différents paramètres biochimiques du cholestérol total, des LDL des HDL et des triglycérides chez les différents lots (HFD, HFDF, HFDS et CTL).....	22
17. Représentation graphique du taux du glucose sanguin en fonction du temps chez les lots HFD, HFDF, HFDS et CT).....	22

Liste des tableaux

Tableau 1 : composition de l'aliment standard des rongeurs.....	10
Tableau 2 : poids des organes en pourcentage.....	19
Tableau 3 : taux des paramètres biochimiques en pourcentage.....	21

Chapitre I

Introduction

Introduction générale

Le foie joue un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques car c'est un lieu de synthèse et/ou de stockage majeur pour de nombreux éléments, notamment des protéines, des glucides, des vitamines et des ions. **BESSAGUET et al. (2021)**. L'hépatite est une inflammation du foie qui peut être provoquée par un virus dans la plupart des cas, mais aussi par la consommation de toxiques (alcool, médicaments. . .). Les hépatites sont réparties en deux grandes catégories **Effa et al. (2015)**.

L'hépatite virale désigne une infection par un virus des tissus du foie. On distingue cinq virus principaux de l'hépatite : A, B, C, D et E. La gravité de la maladie et le traitement à suivre dépendent du type d'hépatite et de l'individu, elle conduit parfois à une cirrhose ou à un cancer.

L'hépatite non virale est une affection inflammatoire du foie observée chez des sujets consommateurs excessifs d'alcool et est une pathologie causée aussi par une accumulation excessive de graisses dans le foie sous forme de triglycérides **Maoma et al (2018)**

Nous nous intéressons particulièrement dans ce travail à la stéatose hépatique non alcoolique, NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est une maladie présentant un spectre d'états pathologiques où l'on observe une accumulation de graisse excessive dans le foie de personnes qui consomment peu ou pas d'alcool. La NAFLD englobe plusieurs états pathogènes allant de la simple stéatose à la stéatohépatite, qui peut évoluer vers une cirrhose irréversible et une insuffisance hépatique. La prévalence de la NAFLD est estimée à un milliard de personnes dans le monde. Aux États-Unis, plus de 80 millions d'individus (20–30% des Américains) développent une NAFLD et un quart de ces personnes évoluent vers une stéatohépatite non alcoolique (NASH). La NAFLD est fortement liée à l'obésité, la NAFLD et la NASH étant présentes chez environ 90% de la population obèse, en outre, la NAFLD est également fortement associée aux maladies cardiovasculaires et au diabète de type 2 (DT2). À ce jour, il n'existe pas de pharmacothérapie efficace pour traiter la NAFLD. Les modifications du mode de vie, notamment l'exercice physique et une alimentation saine (par exemple, le régime méditerranéen), sont les seules interventions cliniquement recommandées pour la NAFLD, **FANG et al. (2020)**.

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est un terme générique qui fait référence à un spectre de lésions allant de la stéatose pure sans lésion nécro-inflammatoire significative (stéatose hépatique non alcoolique ou NAFL) à un schéma complexe avec des lésions hépatocytaires, apoptose, mort cellulaire et inflammation (non alcoolique stéatohépatite ou NASH) en l'absence de consommation d'alcool. Chez les patients non alcooliques, une stéatose et une stéatohépatite peuvent être observées dans diverses situations cliniques, les plus courantes étant les maladies hépatiques liées à la résistance à l'insuline associées à des conditions telles que l'obésité, le diabète sucré de type II et la lipodystrophie. Ils peuvent également être associés à d'autres maladies telles que l'infection par le virus hépatique C (VHC), les médicaments, la famine, maladie de Wilson ou d'autres conditions rares **YOUNSSI et al. (2016)**.

Au cours des deux dernières décennies, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est passée d'une maladie relativement inconnue à la cause la plus fréquente de maladie chronique du foie dans le monde. En fait, on pense actuellement que 25% de la population mondiale est atteinte de la NAFLD (**voir figure 01**). La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est le sous-type de NAFLD qui peut évoluer vers la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire (CHC) et la mort. La NAFLD et la NASH ne se trouvent pas chez les enfants et les adolescents. En raison de l'association étroite de la NAFLD avec le diabète de type 2 (DT2) et l'obésité, les derniers modèles prédisent que la prévalence de la NAFLD et de la NASH augmentera, entraînant un énorme fardeau clinique et économique et de mauvais résultats rapportés par les patients. Néanmoins, il n'existe pas de méthode non invasive précise pour détecter la NASH, et le traitement de cette maladie se limite à des modifications du mode de vie. **YOUNSSI et al. (2019)**.

Il existe une grande hétérogénéité dans la gravité de la maladie et les conséquences de la NAFLD, et seule une minorité de patients évolue vers une cirrhose ou un décès lié au foie dans une revue systématique d'études de biopsie par paires incluant 150 patients NAFLD et 261 patients NASH, 33, 6% avaient une progression de la fibrose, tandis que 43, 1% étaient stables et 22, 3% avaient un stade de fibrose amélioré. Chez les patients NAFLD, 39, 1% avaient une progression et 8, 3% une amélioration de la fibrose ; chez les patients NASH, 34, 5% avaient une progression de la fibrose et 26, 7% une amélioration **SINGH et al. (2015)**

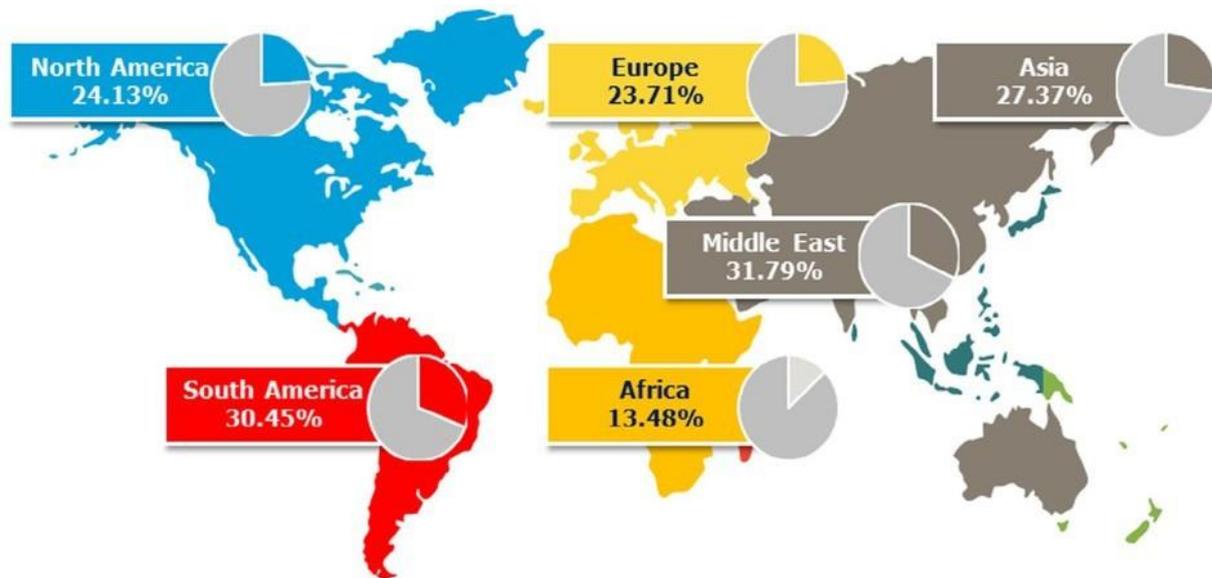


Figure 1 – La prévalence mondiale de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) **YOUNSSI (2016)**

Le fardeau de la NAFLD en Afrique semble varier considérablement, bien qu'il soit difficile de trouver des données précises. Contrairement à l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Asie, il existe très peu d'études sur l'épidémiologie de la NAFLD en Afrique. Une méta-analyse a estimé la prévalence de la NAFLD en Afrique à 13, 48%, compte tenu de la rareté des données et de la nécessité de collecter des informations supplémentaires sur la NAFLD **YOUNSSI et al. (2019)**.

En plus des complications liées au foie, les personnes atteintes de NAFLD ont également un risque accru de développer des événements cardiovasculaires (CVE), tels qu'un infarctus du myo- carde et un accident vasculaire cérébral, qui sont encore plus fréquents que les complications liées au foie **BERETTA et al. (2020)**. La NAFLD est fréquemment observée chez les patients atteints d'obésité centrale ou de diabète et sa prévalence augmente avec les épidémies de diabète de type 2 et d'obésité, de sorte que la NAFLD est désormais la maladie du foie la plus courante dans les pays occidentaux **LONARDO et al. (2017)**. L'obésité semble principalement liée aux pro- fonds changements du mode de vie sociétale caractérisé par une surconsommation calorique et une diminution des dépenses énergétiques. L'obésité, le diabète de type 2 et la NAFLD partagent une physiopathologie en partie commune associée notamment à une inflammation métabolique et à une insulino-résistance. Ces anomalies sont elles-mêmes associées à des complications systémiques en particulier liées à l'athérosclérose et aux cancers extra hépatiques **LECLERQ et al. (2006)**.

Une grande étude rétrospective coréenne impliquant 111492 adultes a montré que la présence de NAFLD était associée à un risque accru d'infarctus myocarde, qui était similaire chez les patients avec et sans fibrose hépatique **BERETTA et al. (2020)**, La prévalence et l'incidence élevées de maladies cardiovasculaires observées dans cette population peuvent être, à première vue, imputées aux facteurs de risque classiques qui constituent le syndrome métabolique. Cependant, la stéatose hépatique semble accroître le risque cardio-vasculaire indépendamment de la présence des facteurs de risque cardiométaboliques **BERETTA et al (2020)**. Elle est aussi étroitement associée au surpoids et aux troubles métaboliques, tels que l'hyperglycémie et la dyslipidémie, qui sont également considérés comme des facteurs d'athérosclérose et de cardiopathie ischémique (IHD) **CHENG et al. (2005)**.

Les principaux facteurs impliqués dans la physiopathologie de la stéatose sont l'obésité, le diabète ou plus généralement le syndrome métabolique. Plusieurs polymorphismes génétiques ont été associés au risque de développer une cirrhose alcoolique. Des données récentes indiquent que le micro biote intestinal pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie alcoolique du foie **MANNE et al. (2018)**. (Voir figure2)

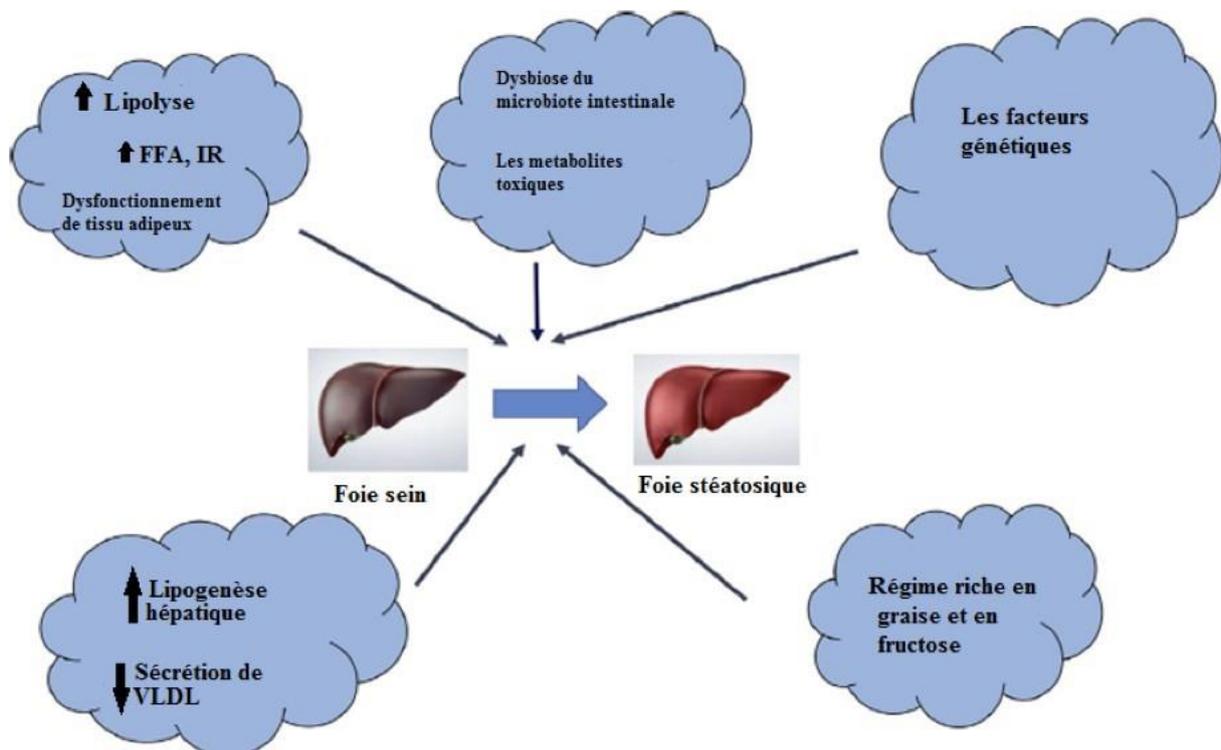


Figure 2 – Facteurs influençant la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) **MANNE et al. (2018)**. FFA : acides gras libres. IR : Insulino-résistance VLDL : lipoprotéines de très basse densité

Les patients atteints de NAFLD sont généralement asymptomatiques, et la condition est souvent trouvée accidentellement lorsque les enzymes hépatiques sont élevées lors d'un examen de laboratoire de routine ou qu'une stéatose hépatique apparaît à l'imagerie pour des conditions non liées. S'ils sont présents, les symptômes reflètent généralement une maladie hépatique plus avancée ou des conditions coexistantes et sont généralement non spécifiques. Prurit, jaunisse et sarcopénie suggèrent un progrès de la fibrose. Une fois que la maladie a évolué vers une cirrhose NASH, les symptômes sont similaires quelle qu'en soit la cause. La perte musculaire et la sarcopénie peuvent être sous-estimées chez les personnes obèses en raison du masquage par l'adiposité **TORRES et al. (2012)**.

Le formotérol (**figure3**) est un agoniste $\beta - 2$ adrénergique à longue durée d'action (12 heures), sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction. Il interagit directement avec le site actif du récepteur $\beta - 2$ adrénergique. Une stimulation $\beta - 2$ adrénergique prolongée entraîne une atténuation rapide de la réponse biologique induite par la phosphorylation des récepteurs $\beta - 2$ adrénergiques. Expérimentalement, l'administration de $\beta - 2$ adrénergique montre des effets anabolisants sur le muscle strié squelettique, ainsi qu'une lipolyse importante **JOASSARD et al. (2013)**.

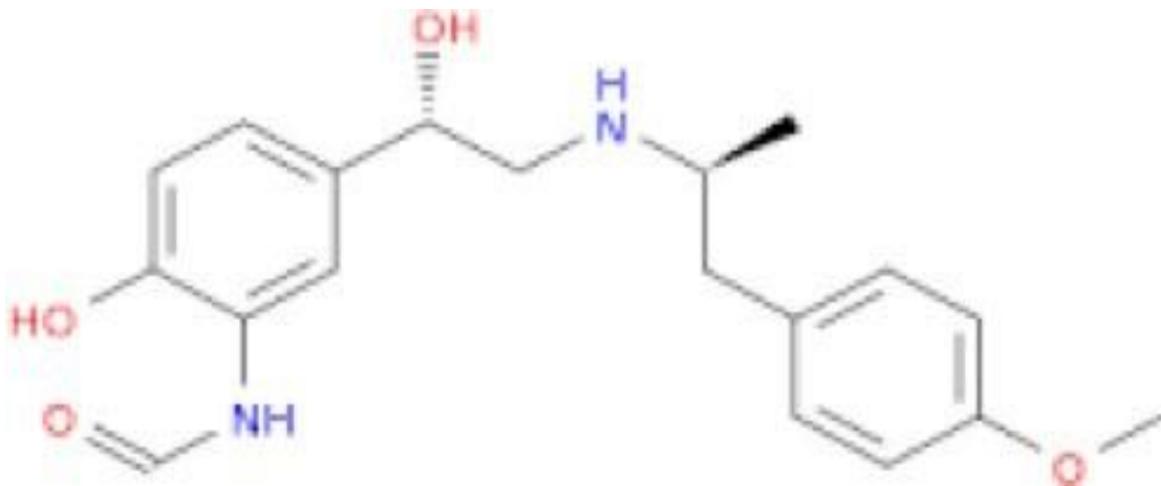


Figure 3 – Structure chimique du Formotérol **JOASSARD et al(2013)**.

Chapitre II

Marielle et méthode

Le but de ce travail est de déterminer les effets thérapeutiques d'une beta 2 agoniste dans la guérison de certaines maladies du système hépatique, telles que la stéatose hépatique non alcoolique chez le rat de laboratoire. Cette étude est réalisée au sein de l'animalerie du centre de développement et de recherches (CRD, Saidal, Alger).

II.1 Matériel biologique

II.1.1 Taxonomie du rat de laboratoire

Le rat de laboratoire albinos Wistar (*Rattus norvegicus*) est un mammifère de l'ordre des rongeurs de la famille des muridés (**Figure4**)



Figure 4 – Photo de rat de laboratoire (CRD-SAIDAL, 2021)

Plusieurs caractéristiques font l'objet de cette espèce un modèle de choix dans les différents essais de laboratoire :

- Sa longue durée de vie permet de réaliser des études à très long terme.
- Les animaux albinos sont beaucoup moins nerveux que les animaux à pelage coloré, ils sont faciles à manipuler si on les aborde correctement.

Règne	Animalia
Embranchement	Chordata
Sous-embranchement	Vertebrata
Classe	Mammalia
Ordre	Rodentia
Sous-ordre	Myomorpha
Famille	Muridae
Sous-famille	Murinae
Genre	Rattus
Espèce	<i>Rattus norvegicus</i>

II.1.2 Conditions d'élevage

Les rats de laboratoire sont placés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en métal inoxydable. Une épaisse couche de sciure est déposée au fond des cages, renouvelée tous les 2 à 3 jours. Le couvercle contient deux espaces, un réservé pour introduire le biberon d'eau et l'autre pour le dépôt de la nourriture fournie par la société d'aliment du Bétail (Alger), l'aliment et l'eau sont fournis à volonté. Les rats ont été maintenus dans des conditions standard de température ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), d'humidité relative ($55 \pm 10\%$) et de 12 h/12 h de cycle lumière / obscurité, et nourries avec un régime alimentaire standard en granulés et de l'eau ad libitum.

II.2 Matériel non biologique

II.2.1 Petit matériel

- Sonde de gavage spéciale rat, seringues, tubes héparines.
- Tubes capillaires pour prélèvement sanguin.
- Trousse et planche à dissection.
- Ruban graduée pour mesure périmétrique.
- Loupe.
- Kit d'auto surveillance et de gestion de glycémie.

II.2.2 Equipement

- Balance analytique de précision.
- Balance pour animaux.
- Centrifugeuse.
- Spectrophotomètre UV.
- Rotarod pour l'endurance physique.

II.2.3 Produits chimiques

- Solution saline à (0, 9%), Tween 80, cholestérol synthétique, glucose, saccharose
- Tranquillisant ou pré-anesthésiant : Acépromazine (10mg/ml),
- Crème anesthésiante
- Anesthésiant : kétamine
- Polyvitamines

II.3 Protocole expérimental

L'étude expérimentale de l'effet d'une beta agoniste sur la stéatose hépatique non alcoolique, consiste à provoquer une stéatose induite par le régime riche en matière grasse. Cette étude permet de comparer la réduction de la stéatose après administration de la molécule à tester (formoterol)

II.3.1 Répartition des lots

Pour cette étude 24 rats de laboratoire femelles pesant entre 100 à 130 g ont été utilisés, d'âge moyen de 5 semaines, subdivisées en 4 lots de six rats chacun :

- Lot témoin (groupe contrôle négatif T)
- Lot HFD (groupe contrôle positif 1)
- Lot HFDS (groupe contrôle positif 2)

- Lot Essais (HFDF)

Après acclimatation des animaux à leur lieu d'hébergement :

- Peser les animaux, faire une identification au niveau de la queue avec un feutre indélébile

- Mettre les animaux dans des cages individuelles

- Etiqueter les cages

II.3.2 Induction de la stéatose hépatique non alcoolique avec un régime riche en graisses

On prépare un régime riche en graisses (figure05) dont 77% de l'énergie provient des graisses, 18% des protéines et 11% des glucides. Ce régime est complété avec un mélange de vitamines.

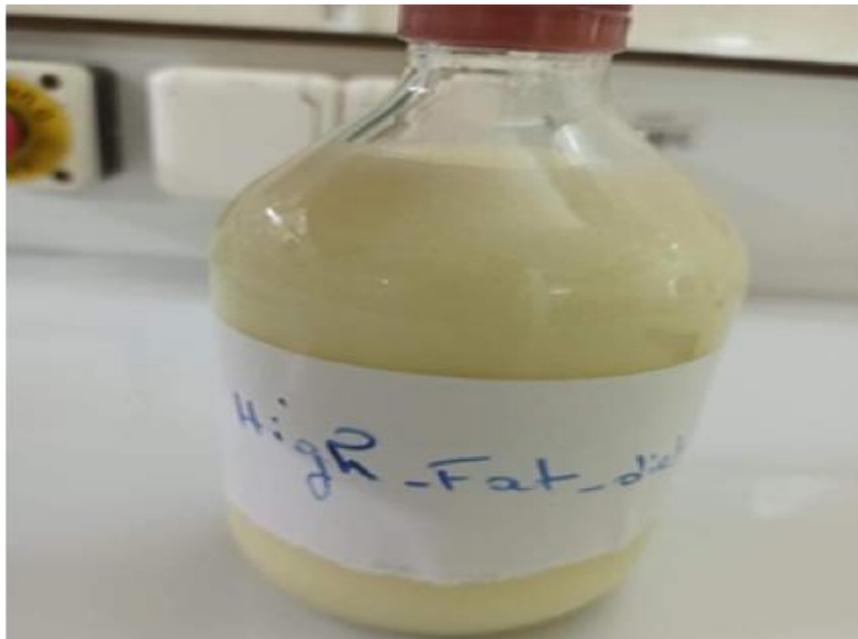


Figure 5 – Solution préparée riche en graisses (CRD-SAIDAL, 2021)

- Groupe témoin (groupe contrôle négatif T) : groupe d'animaux recevront un régime standard (granulés aliment pour rats) dont la composition est présentée dans (le tableau 2) et de l'eau ad libitum

- Groupe 1 (groupe contrôle positif 1 HFD) : groupe d'animaux recevront un régime standard + Un régime riche en matière grasse + une solution de saccharose ad libitum pendant 6 semaines.

-Groupe 2 (groupe contrôle positif 2 HFDS) : groupe d'animaux recevront un régime standard + un régime riche en matière grasse + une solution de saccharose ad libitum, avec un programme d'endurance physique durant une période de 6 semaines.

- Groupe essais (HFDF) : groupe d'animaux recevront un régime standard + un régime riche en matière grasse + une solution de saccharose ad libitum pendant 6 semaines.

Après une période de 4 semaines de régime ces animaux du groupe HFDF vont être soumis à un traitement avec un beta 2 agoniste (FORMOTEROL)

Tableau 1 – Composition de l'aliment standard des rongeurs

Composition de l'aliment standard ONAB (Organisme national de l'alimentation de bétail)
Mais, tourteaux de soja
Calcaire, phosphate
Sel
Acide aminés
Oligo – éléments
Poly-vitamines A.E.D3
Antioxydant B.H.T

II.3.3 Evaluation de l'indice d'activité de la maladie

- À temps (T0) et au début de chaque semaine on met les animaux à jeun la veille.

- Une légère sédation de l'animal avec 0, 1ml d'Acépromazine par voie intra-péritonéale

- Mesure de la glycémie, mesures anthropométriques (Longueur naso-anale, circonférence abdominale, tour de poitrine) et suivi de l'évolution pondérale de tous les animaux

- Durant l'expérimentation la ration alimentaire journalière est pesée à raison de 50 g par rat ainsi que le restant de l'aliment est pris en considération, afin de calculer la quantité finale de la nourriture ingérée.

II.3.4 Test de performance

À la fin de chaque semaine les animaux du groupe HFDS sont exposés à une activité physique de 10min (1ère semaine), 15min (2ème semaine), 20min (3ème semaine), 25min (4ème semaine), 30min (5ème semaine), 35min (6ème semaine). (**Figure 06**).



Figure 6 – Test de performance des animaux du groupe HFDS (CRD-SAIDAL, 2021)

II.3.5 Observations générales et scores cliniques

Après 6 semaines de régime riche en graisse et les semaines de traitement on procède aux tests et analyses suivants :

II.3.6 Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT)

- À la fin de notre étude les rats ont été mis à jeun pendant 12 heures.
- Afin d'éviter les variations dues au stress, on place les animaux dans la salle de procédure dès la mise à jeun et on s'assure que les paramètres environnementaux du lieu d'hébergement des rongeurs sont respectés.
- On applique une petite quantité de crème anesthésique topique sur la queue de l'animal, en répartissant uniformément
- On coupe soigneusement 1 à 2 mm de l'extrémité de la queue à l'aide de ciseaux pointus

- On essaye toujours la première goutte de sang pour éviter l'hémolyse ou la contamination par du liquide tissulaire avant de prélever de nouveaux échantillons de sang pour la détermination de la glycémie.
- On prépare la solution glucosée à 20%
- On administre par gavage une solution de glucose de 3g/kg de poids corporel
- On masse le bout de la queue pour avoir une goutte de sang afin de mesurer la glycémie à 15, 30, 60, 90 et 120 minutes.
- Le taux de glucose est mesuré à l'aide d'un glucomètre
- On laisse les animaux se reposer dans leur cage d'origine avec un accès illimité à l'eau entre les mesures.

II.3.7 Sacrifice des animaux

Après la 6^{ème} semaine, les animaux ont été anesthésiés avec de l'uréthane à 30% (Voir figure 07) et le sang a été prélevé au niveau de la ponction rétro-orbitale de l'œil les rats ont été ensuite sacrifiés par dislocation cervicale.



Figure 7 – Anesthésie des rats du groupe HFDF (CRD-SAIDAL, 2021)

II.3.8 Observation macroscopique de la stéatose hépatique non alcoolique

Après le traitement, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale après anesthésie. Les organes ont été récupérés, rincés doucement avec une solution saline et pesés.

Après dissection on procède à l'évaluation macroscopique des éventuelles altérations des organes à l'aide d'une loupe, et on prélève les organes (foie, cœur, tissu adipeux, muscle et pancréas) (voir figure 08)



Figure 8 – Dissection et prélèvement des organes des rats du groupe HFDF (CRD-SAIDAL, 2021)

II.3.9 Observation microscopique de la stéatose hépatique non alcoolique

Des critères sont établis pour décrire les éventuelles lésions histologiques. Selon ces critères, la stéatose macrovésiculaire est quantifiée sur la base de :

- Pourcentage d'hépatocytes impliqués (0 = absent ; 1 < 33% ; 2 = 33 – 66% ; 3 > 66%), et sa distribution zonale et la présence d'une stéatose microvésiculaire
- Ballonnement hépatocellulaire est évalué pour la localisation zonale et l'estimation de sa sévérité (légère, marquée)



Figure 9 – Photographie de foie directement après la dissection (CRD-SAIDAL, 2021)

II.4.1 Analyse biochimique

Les taux sériques de triglycérides TG, de cholestérol total TC, HDL et LDL ont été déterminées par la méthode spectrophotométrie à l'aide des tests, biochimiques en utilisant des kits de marque (SPINEREACTION)

II.4.2 Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm SE. Une analyse de variance à deux facteurs (temps, traitement) était réalisée pour déterminer les effets du beta 2 agoniste sur les différentes variables étudiées. Les différences étaient ensuite localisées à l'aide d'un test-t de Tukey

Chapitre III

Résultats

À ce jour, aucune thérapie n'est disponible pour la NAFLD. Des interventions thérapeutiques visant à stopper ou atténuer la progression de lésion hépatique, sont donc nécessaires. L'objectif de notre travail est de mettre en place une stratégie thérapeutique basée sur l'activation des récepteurs β_2 -agonistes pour atténuer la progression de la stéatose hépatique. Les résultats de l'effet préventif des β_2 -agonistes sur la stéatose hépatique seront présentés dans la partie suivante repartie en plusieurs paramètres à savoir l'évolution pondérale et de la croissance, l'analyse macroscopique des organes prélevés et à la fin l'analyse biochimique.

III.1 L'évolution pondérale et de la croissance

L'administration de Formoterol ne semble pas avoir un effet significatif ($P < 0,05$) sur l'évolution pondérale des différents lots (HFD (199,5), HFDF (207,83), HFDS (193,83), et le CTL (209,67)). En effet, le poids des animaux n'est pas modifié ni par le régime alimentaire ni par l'administration de formoterol (**Figure 10**)

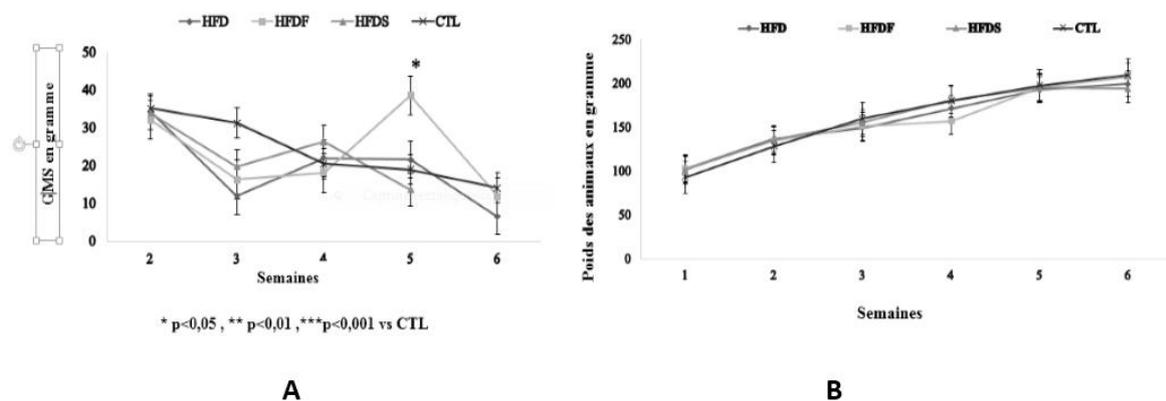


Figure 10 – Représentation graphique du poids des animaux et du gain moyen dans le poids des animaux des différents lots (HFD : High Fat Diet, HFDF : High Fat Diet Formoterol, HFDS : High Fat Diet Sport et CTL : Contrôle) en fonction de temps

Nous avons complété cette analyse par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) L'IMC c'est une grandeur qui permet d'estimer la corpulence d'un individu, elle est obtenue par la division du poids corporelle sur le carré de la longueur (g/cm^2). En accord avec cette stabilité de la masse corporelle, l'analyse statistique des données de l'IMC montrent qu'il n'y avait pas de modification significative entre les différents groupes (HFD (0,57), HFDS (0,52), HFDF (0,58), et CTL (0,6) (**Figure11-A**). Nos données montrent aussi que l'indice de Lee

(**figure11-B**) qui est la racine cubique du poids corporel divisé pas la longueur naso-anal, est similaire entre les groupes HFD, HFDF, HFDS et CTL. De plus, l'évolution de la circonférence thoracique n'était pas aussi affectée ($P < 0,05$) ni par le régime alimentaire ni par l'administration du formoterol (**figure 11-C**)

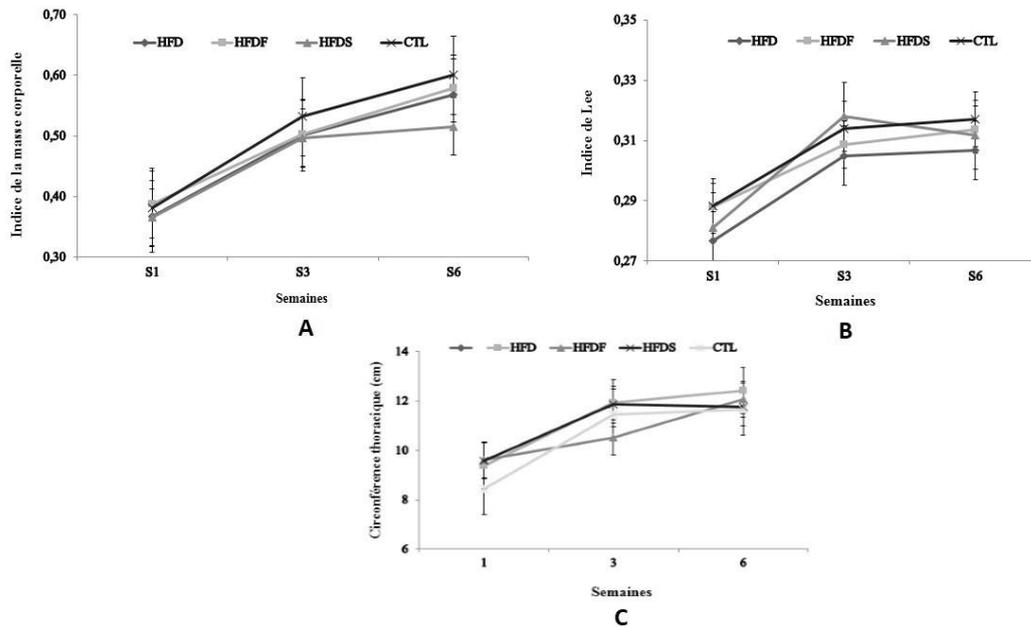


Figure 11 – Représentation graphique des paramètres anthropométriques (IMC, Indice de Lee et circonférence thoracique) chez les différents lots (HFD : *High Fat Diet*, HFDF : *High Fat Diet Formoterol*, HFDS : *High Fat Diet Sport* et CTL : Contrôle) en fonction de temoin

III.2 Effets généraux des β_2 -agonistes sur différents tissus

Nous avons également essayé de déterminer les effets de l'administration du formoterol sur les différents tissus. Après les deux semaines de traitement avec le formoterol, une évaluation macroscopique a été réalisée le jour de la dissection sur les différents organes afin de déterminer la présence de lésions tissulaires, ce qui nous a permis de dégager les observations suivantes (Figure 12).

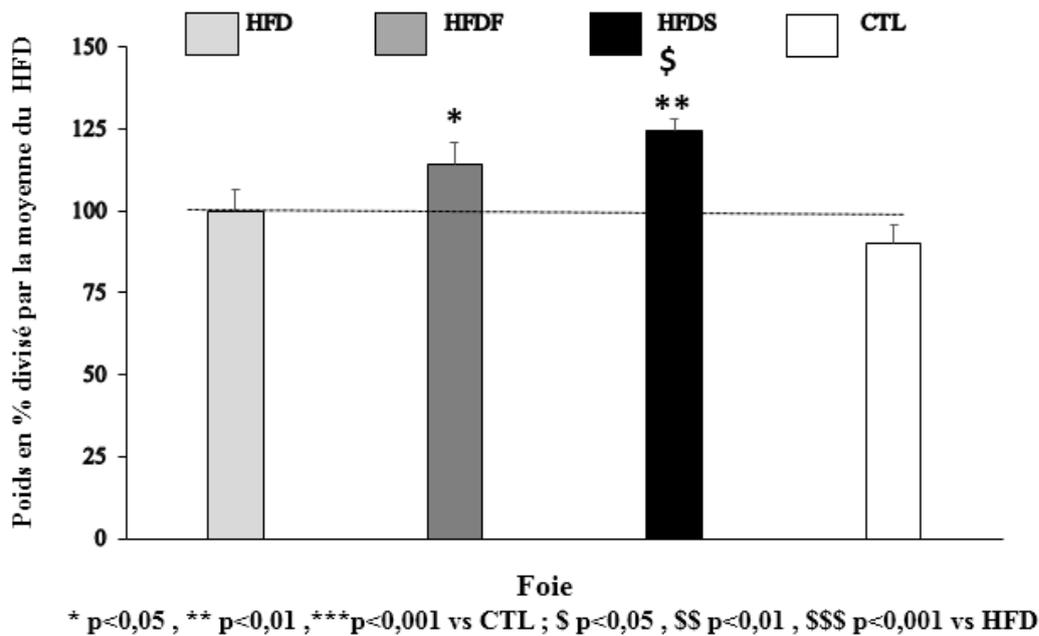


Figure 12 – le pourcentage du poids du foie dans différents groupes (HFD : *High Fat Diet*, HFDF : *High Fat Diet Formoterol*, HFDS : *High Fat Diet Sport* et CTL : *Contrôle*) par rapport au groupe HFD : *High Fat Diet*.

L'étude macroscopique démontre que le groupe HFDF présente une augmentation significative ($p < 0,05$) (+38%) du poids du foie par rapport aux groupes CTL. HFDS une augmentation de 26% par rapport aux rats du lot témoin

L'analyse statistique montre une différence significative $P < 0,05$ du poids du foie chez les groupes HFDF et le lot HFDS (activité physique) en comparaison avec le groupe HFD soit une augmentation de 26% et 38% respectivement.

Nous avons également procédé à la pesée de la graisse présente dans les rats des différents lots, ce qui nous a permis de dégager les résultats illustrés dans la figure suivante (**figure 13**).

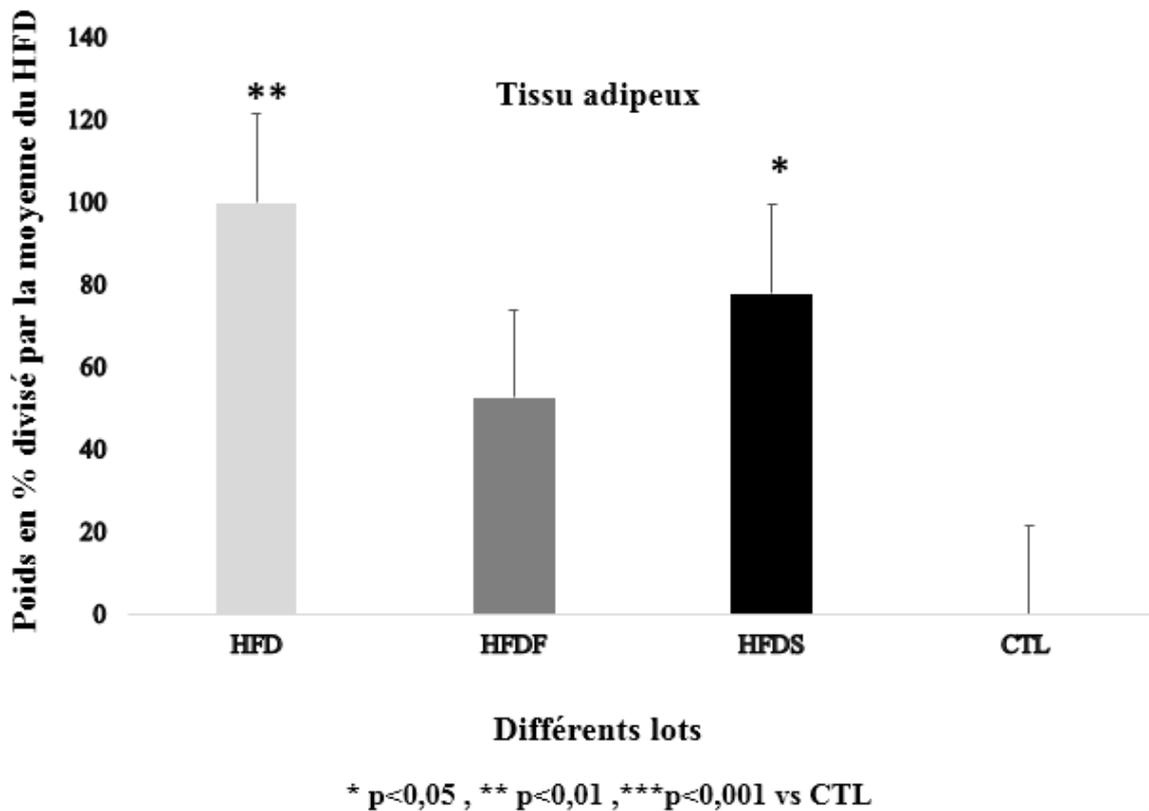


Figure 13 – Représentations en histogramme de poids du tissu adipeux en % divisé par la moyenne du HFD chez les lots (HFD : *High Fat Diet*, HFDF : *High Fat Diet Formoterol*, HFDS : *High Fat Diet Sport* et CTL : Contrôle)

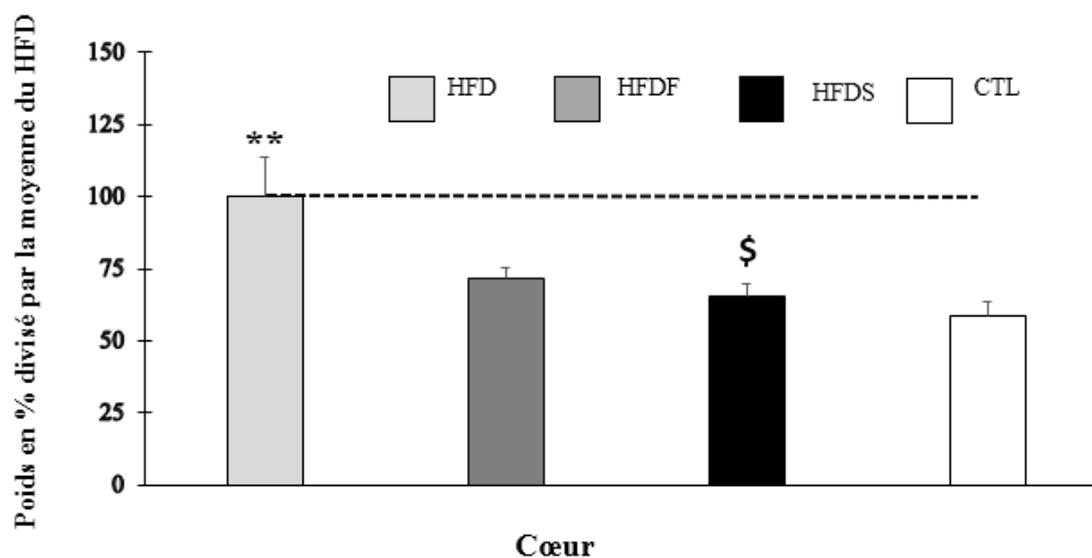
Une forte accumulation des graisses est observée chez tous les rats des différents lots HFD (100%), HFDS (77%) et HFDF (52%) (**Tableau 2**). Il faut noter que le rat représente un modèle sain sans graisse lot témoin.

Afin de bien distinguer l'effet de ces différents régimes on a calculé le poids des organes des rats des différents lots, les résultats sont illustrés dans ce tableau (**tableau 2**) en pourcentage par rapport au lot contrôle.

Tableau 2 – Poids des organes en pourcentage

	% <i>HFD</i> <i>High Fat Diet</i>	% <i>HFDF</i> : <i>High Fat Diet Formoterol</i>	% <i>HFDS</i> : <i>High Fat Diet Sport</i>	% <i>CTL</i> : <i>control</i>
RATE	100,08	121,24	125,65	100
CŒUR	99,15	121,96	111,27	100
FOIE	110,83	126,76	138,11	100
PANCREAS	143,37	180,41	69,80	100

L'étude macroscopique réalisée sur le cœur des rats des différents lots nous a permis de dégager les résultats illustrés sur la figure (figure14)



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs CTL ; \$ $p < 0,05$, \$\$ $p < 0,01$, \$\$\$ $p < 0,001$ vs HFD

Figure 14 – le pourcentage du poids du cœur dans différents groupes (HFD : *High Fat Diet*, HFDF : *High Fat Diet Formoterol*, HFDS : *High Fat Diet Sport* et CTL : Contrôle) par rapport au groupe HFD

Nous avons constaté une augmentation du poids du cœur chez les lots HFDF et HFDS respectivement de 22,72% et 12,12% par rapport au lot HFD.

L'analyse statistique montre une différence significative $P < 0,05$ du poids du cœur chez le groupe HFD en comparaison avec le groupe HFDS $p < 0,05$ et une différence du groupe CTL en comparaison avec le groupe HFD avec un $P < 0,01$.

III.3 Effets généraux des β_2 - agonistes sur Ration alimentaire ingérée

Un suivi journalier de la ration alimentaire nous a permis de calculer la quantité d'aliment ingérée (**Figure 15**).

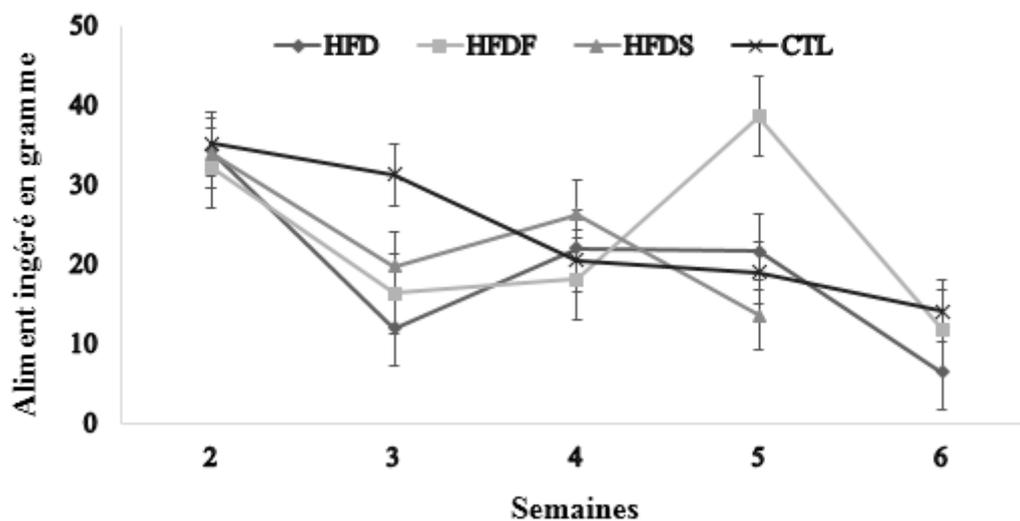


Figure 15 – Représentation graphique de la quantité de l'aliment ingère des différents lots (HFD : *High Fat Diet*, HFDF : *High Fat Diet Formoterol*, HFDS : *High Fat Diet Sport* et CTL : *Contrôle*)

L'analyse statistique a montré une différence significative sur la ration alimentaire ingérée entre les lots HFD, HFDF, HFDS par rapport au CTL. Cependant, nous ne retrouvons pas d'effet significatif sur la ration alimentaire ingérée entre les groupes HFDS (2%), HFDF (3%) par rapport au lot HFD. Ces données suggèrent que ni l'activité physique, ni l'administration du formoterol n'affectent la ration alimentaire ingérée.

III.4 Mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'effet de la stimulation β 2-adrénergique

III.4.1 Dosage biochimiques

III.4.1.1 Dosage des cholestérols totaux (CT), *low density protein* (LDL), *high density protein* (HDL) et des triglycérides

Le foie joue un rôle primordial de gestion du métabolisme et du transport des lipides vers les tissus périphériques. Les lipides étudiés étaient les suivants : le cholestérol total (TC), les HDL (*high density protein*), les LDL (*low density protein*) et les triglycérides. Ces derniers ont été dosés par méthode enzymatique (SPINEREACTION). Nous avons tenté d'identifier les profils lipidiques suite au traitement (formoterol) et à l'activité physique. Les résultats sont synthétisés dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Taux des paramètres biochimiques en pourcentage

Paramètre	HFDF	HFDS	CLT	HFD
TC	68,6	82,8	54,4	100
HDL	46,9	45,7	69,6	100
LDL	72,9	69,6	11,9	100
TG	102,2	110,1	118	100

Nos données montrent une diminution significative de la concentration plasmatique en cholestérol total, en HDL et LDL chez les groupes HFDF et HFDS en comparaison avec le lot HFD. En effet, le formoterol entraînait une diminution significative de l'ordre de 31,4% de la concentration plasmatique en cholestérol total, de 27,1% en HDL et de 53,1% de LDL en comparaison avec le lot HFD (**Figure 16-A.B.C**). De plus, une diminution de l'ordre 17,2% de la concentration plasmatique en cholestérol total, de 30,4% en HDL et de 54,3% en LDL était observée chez le groupe HFDS en comparaison à celle de rats HFD (**Tableau 3**).

Cependant nous ne retrouvons pas d'impact de traitement et de l'activité physique sur le taux plasmatique des triglycérides (**Figure 16-D**).

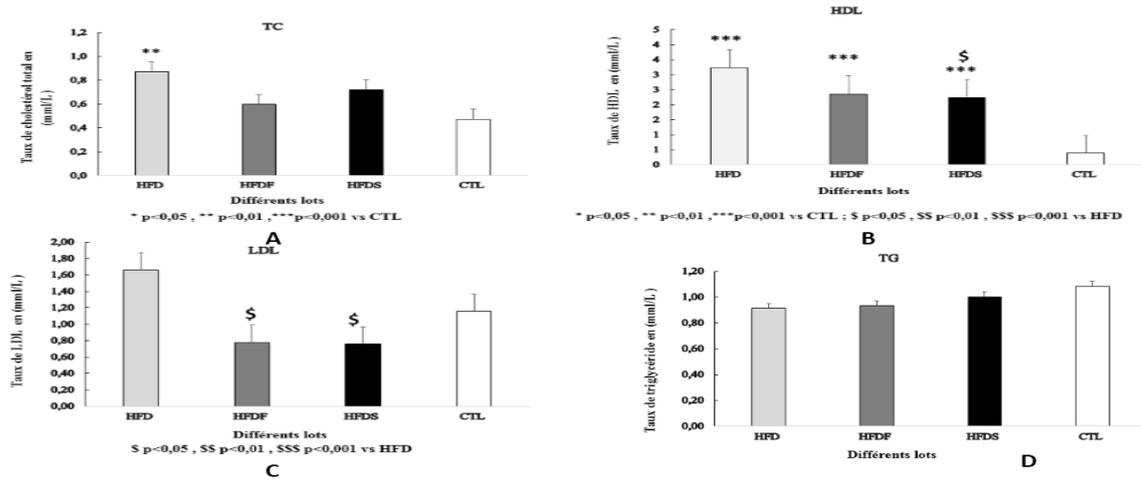


Figure 16 – Représentation en histogramme des taux des différents paramètres biochimiques (TC : cholestérol total, LDL : *Low Density Lipoprotein*, HDL : *High Density Lipoprotein* et des TG : triglycérides) chez les différents lots (HFD : *High Fat Diet*, HFDF : *High Fat Diet Formoterol*, HFDS : *High Fat Diet Sport* et CTL : Contrôle)

III.4.1.2 Teste de tolérance au glucose

Nous avons complété notre étude par un test de tolérance au glucose, dans le but de déterminer la présence de signe d’installation du diabète et d’évaluer l’intolérance au glucose chez les rats des différents lots (**figure 17**).

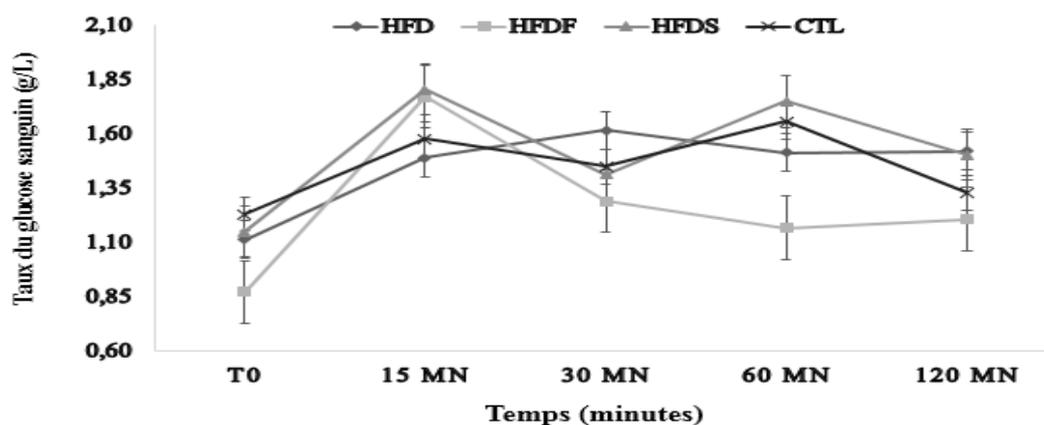


Figure 17 – Représentation graphique du taux du glucose sanguin en fonction du temps chez les lots HFD : *High Fat Diet*, HFDF : *High Fat Diet Formoterol*, HFDS : *High Fat Diet Sport* et CTL : Contrôle

Les résultats du dosage ont montré qu’il n’y a pas de différence significative entre les lots HFD, HFDF et HFDS. De plus, la glycémie a été inchangée entre les différents lots.

Chapitre IV

Discussion

Les résultats de notre étude qui consistait à induire une NAFLD chez des rats Wistar albinos avec un régime riche en gras HFD : High Fat Diet ont montré qu'après les 6 semaines d'expérimentation, le formoterol et l'activité physique ont démontré des résultats satisfaisants en raison du bilan biochimique obtenu, le ralentissement de la stéatose hépatique installée s'observe clairement grâce à l'effet du formoterol, qui a réduit significativement le bilan lipidique.

L'activité physique quant à elle a eu sa part aussi, et a donné des effets prometteurs dans la prévention de la stéatose hépatique, d'où une réduction importante des taux HDL, LDL et du TC chez les lots HFDF et HFDS par rapport au lot HFD. En outre, l'évolution du poids corporel n'a connu aucune perturbation dans la prise du poids et a été normale et similaire chez tous les animaux des différents lots (HFD, HFDF, HFDS et CTL). Ces résultats sont en accord avec l'étude réalisé par **DING et al.(2017)** sur les effets de la supplémentation en resvératrol et de la restriction calorique sur la stéatose hépatique induite par un régime riche en graisses, en utilisant des rats Wistar, qui a rapporté que le traitement des animaux par un le resveratrol n'affecte pas le poids corporel , Contrairement à ce qui a été démontré par **NIKROO et al.(2020)** dans son étude expérimentale qui c'était sur 12 semaine réalisée sur l'effet de l'entraînement aérobique, de l'entraînement en résistance et de l'entraînement combiné sur l'expression des gènes PPAR- α , SIRT1 et la résistance à l'insuline chez des rats mâles Wistar atteints de NAFLD induite par un régime riche en graisses (HFD), que les rats ayant subi une NAFLD avec un régime HFD ayant montré une diminution significative du poids corporel après 8 semaines d'activité physique .

Une autre étude sur l'effet du resveratrol et la protection contre la résistance hépatique à l'insuline chez le rat modèle de stéatose hépatique non alcoolique par régulation négative de l'expression de GPAT-1 et DGAT2 et inhibition de la PKC réalisé par **BADI et al. (2019)** indique que le resveratrol a réduit de manière significative le poids corporel. Dans notre étude l'ajout du régime riche en graisse HFD n'affecte pas les taux de l'aliment ingéré chez les rats des différents lots, les graphes se comportent globalement de la même manière avec une différence avec le lot CTL, lui qui a connu une stabilité dans la quantité d'aliment ingéré tout au long des 6 semaines d'expérience en raison des deux régimes totalement différents.

Le traitement du lot HFDF par le formoterol et la soumission du lot HFDS à l'exercice physique ont causé une augmentation significative du poids des organes, le cœur a connu une

augmentation de 70% chez HFD et 21% chez HFDF et 11% chez HFDS) par rapport au lot témoin (CTL). Le foie a marqué une augmentation de 38% chez le lot HFDS, 26% chez le lot HFDF et 10% pour le lot HFD par rapport au groupe témoin (CTL), ces résultats sont en accord avec l'étude réalisée par **FANG et al.(2020)** sur la niacine si elle est bénéfique dans le traitement de la NAFLD, chez deux souches de souris de laboratoire, qui a démontré qu'après 20 semaines de régime HFD, les souris présentaient une augmentation significative du poids du foie normalisé, contrairement aux travaux de **DING et al.(2017)** qui ont démontré que les resveratrol s'avère diminuer le poids du foie des rats nourris par le HFD.

Les taux de tissus adipeux par contre ont connu une diminution remarquable chez les lots traités et ayant exercé une activité physique, un autre point qui démontre l'effet préventif du formoterol sur le développement de la stéatose hépatique, où on a obtenu 48% de réduction du tissu adipeux pour le lot HFDF, l'exercice physique a prouvé aussi son effet sur le ralentissement de la stéatose hépatique, en diminuant le taux de tissu de 23% par rapport au lot CTL. Cette diminution des taux de tissus adipeux peut être attribuée à l'activation et la régulation positive de la protéine du transporteur de glucose de type 4 (GLUT4), car l'étude réalisée par **NIKRO et al. (2020)** a démontré que l'exercice physique stimule l'oxydation des acides gras en activant cette voie. Une autre étude du même auteur réalisée sur l'influence de l'exercice sur l'efficacité du régime hypocalorique sur les patients atteints de NASH, indique que l'exercice améliore le processus de consommation de graisse, la bêta-oxydation et la fonction mitochondriale, qui est considérée comme l'une des principales voies thérapeutiques de la NAFLD. **NIKROO et al. (2017)**.

Séparément, l'exercice physique auquel nos animaux étaient exposés pendant 6 semaines et le traitement par le formoterol pendant 2 semaines, ont fait signe de bons résultats sur le ralentissement du développement de la stéatose hépatique. La combinaison de ces deux stratégies auxquelles on a opté dans cette étude, le prolongement de la durée du traitement serait un bon choix à prendre en considération dans les futures études à réaliser dans ce contexte pour le développement de nouvelles stratégies contre cette maladie. Un effet prometteur sur le ralentissement de la stéatose sera mis en place. La capacité du formoterol et l'effet de l'activité physique sur les tissus adipeux sera plus important ou on pourra s'attendre à une diminution de plus de 60%.

Dans notre étude de l'analyse biochimique réalisée sur le sérum obtenu des rats des différents lots (HFD HFDF HFDS) démontre des perturbations au niveau des taux sériques de cholestérol total TC, de triglycérique des TG, HDL et des LDL. le traitement par formoterol et l'activité physique au quelle les rats des lots HFDF et HFDS ont été exposées, on conduit à une diminution significative au niveau des paramètres HDL, LDL et TC par rapport au lot HFD le formoterol a réduit les taux de HDL de 27,1%,des LDL de 53,1% et du TC de 31,4%, ainsi que l'activité physique a réduit les taux de HDL de 30,4 %, des LDL de 54,3% et du TC de 17,2% par rapport au lot HFD.

Par contre les taux des triglycérides (TG) ont gardé leur teneur élevé et ces deux stratégies n'ont démontrée aucun effet sur eux. Ces résultats ont été en accord avec l'étude réalisé par **BADI et al. (2019)** où le prétraitement par resveratrol a réduit de manière significative les taux sériques et hépatiques de lipides. Contrairement à l'étude de **DING et al. (2017)** le traitement par le resveratrol a donné des taux élevés des TG, de TC et des LDL, avec pour conséquence l'accumulation d'acides gras et des agrégats de dysfonctionnement métabolique lipidique et un trouble de l'autophagie dans le foie **BADI et al. (2019)**. Une étude réalisée par **LAGOUGE et al. (2006)** sur l'effet du resveratrol améliorant le fonctionnement des mitochondries et sa protection contre les maladies métaboliques en activant les SIRT1 et la PGC-1-alpha a indiqué que l'apport alimentaire élevé en resveratrol pendant 15 semaines a supprimé d'une manière significative la prise du poids et l'accumulation des graisses chez les rats Wistar nourris au HFD.

Bien que dans notre étude actuelle la durée du traitement par le formoterol était de deux semaines on a pu obtenir ces résultats, on suggère qu'un traitement à long terme et l'augmentation de la dose du formoterol pourrait atténuer les anomalies du métabolisme lipidique et donner un effet meilleur en améliorant les résultats du bilan biochimique, avec des taux plus faibles en HDL, LDL, et TC.

Conclusion et perspectives

Dans cette étude nous avons essayé de prévenir la stéatose apathique non alcoolique via un beta-agoniste (formoterol), ce qui nous a permis d'étudier les effets préventifs sur le développement de la stéatose hépatique. Une augmentation au niveau du poids des organes notamment le foie et le cœur des rats des lots HFDF et HFDS par rapport aux lots HFD a été observée. Cependant, aucune modification significative n'a été constatée concernant le poids chez tous les lots.

Par ailleurs, nos données montrent une nette diminution en cholestérol total, HDL, LDL ainsi que le dépôt de la graisse abdominale chez les rats des HFDF et HFDS en comparaisons avec HFD.

L'ensemble de nos données suggère que cette diminution serait probablement due à l'amélioration de l'activité mitochondriale.

Enfin ; il serait très intéressant de vérifier si l'association traitement via formoterol et activité est bénéfique pour stopper ou atténuer la progression de la stéatose hépatique

Bibliographie

Baratta F, Pastori D, Angelico F, Balla A, Paganini AM, Cocomello N, Ferro D, Violi F, Sanyal AJ, Del Ben M. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated with Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.026>.

Badi RM, Mostafa DG, Khaleel EF, Satti HH. (2019). Resveratrol protects against hepatic insulin resistance in a rat's model of non-alcoholic fatty liver disease by down-regulation of GPAT-1 and DGAT2 expression and inhibition of PKC membranous translocation. *Clinical Experimental Pharmacology Physiology.*; 46:545-555.

Bessaguet et al. (2021), *actualité pharmaceutique : le foie* ; 57-61 : vol 605 <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2021.02.013>

Ding S, Jiang J, Zhang G, Bu Y, Zhang G, Zhao X (2017). Resveratrol and caloric restriction prevent hepatic steatosis by regulating SIRT1- autophagy pathway and alleviating endoplasmic reticulum stress in high-fat diet-fed rats. *PLoS ONE* 12(8): e0183541. <https://doi.org/10.1371/journal.Pone.0183541>

Effa et al. (2015). Évaluation des propriétés hépatoprotectrices et antioxydantes. *Medecine humaine et pathologie. Université du droit et de la santé- Lille2. FfNNT :2015LIL2S050ff*

Fang et al. (2020). *bba molecular and cellular biology of lipids* 1865:158731

Lagouge, M., Argmann, C., Gerhart-Hines, Z., Meziane, H., Lerin, C., Daussin, F, Auwerx, J. (2006). Le resvératrol améliore la fonction mitochondriale et protège contre les maladies métaboliques en activant SIRT1 et PGC-1 α . *Cellule*, 127(6), 1109-1122. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.013

Leclercq I. et Sempoux C. (2006). Hépatopathie non alcoolique : de la steatose a la cirrhose. *Acta Endoscopica*, 36:299-314.

Lonardo A et al. (2017). Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.021>

Manne V., Handa P. and Kowdley KV. (2018). Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Medical physiology Editor*. 22 : 23-37.

Moana.G et al. (2018). Hépatite alcoolique. *Revue du praticien*, 68(10) :1113-7

Nikroo, Hosseini, S. R. A., Fathi, M., Sardar, M. A., & Khazaei, M. (2020). The effect of aerobic, resistance, and combined training on PPAR- α , SIRT1 gene expression, and insulin resistance in high-fat diet-induced NAFLD male rats. *Physiology & Behavior*, 113149. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113149

Nikroo, M. Nematy, S.R.A. Hosseini, H.R. Sima, F Razmpour. (2017). How does addition of regular aerobic exercises, influence the efficacy of calorie-restricted diet in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Hepatology. Mon.* 17 (5)

Olivier Joassard. (2013). Mécanismes moléculaires du contrôle de la masse musculaire sous l'action du β 2- agoniste formotérol. *Médecine humaine et pathologie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, Français.* ffNNT : 2013STET009Tff. Fftel-01001862f

Singh S., Allen AM., Wang Z., Prokop LJ. Murad MH. and Loomba R. (2015). Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical. Gastroenterol. Hepatol.* 13:643-549.

Torres DM., Williams CD. et Harrison SA. (2012). Caractéristiques, diagnostic et traitement de la stéatose hépatique non alcoolique. *Clinique. Gastroentérol. Hepatol.* 10: 837-758

Yu Cheng li, Lo HM, Chen JD. (2005) Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol*; 11(31): 4838-4842

Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 64 :1577-1586.

Younossi ZM et al. (2019). Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis *Hepatology*, VOL. 69, NO. 6

Table des matières

Table des matières

REMERCIEMENTS

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Chapitre I: Introduction

Introduction générale..... 1

Chapitre II: Marielle et méthode

II.1	Matériel biologique.....	6
II.1.1	Taxonomie du rat de laboratoire	6
II.1.2	Conditions d'élevage.....	7
II.2	Matériel non biologique.....	7
II.2.1	Petit matériel	7
II.2.2	Equipement.....	8
II.2.3	Produits chimiques	8
II.3	Protocole expérimental	8
II.3.1	Répartition des lots.....	8
II.3.2	Induction de la stéatose hépatique non alcoolique avec un régime riche en graisses	9
II.3.3	Evaluation de l'indice d'activité de la maladie	10
II.3.4	Test de performance	11
II.3.5	Observations générales et scores cliniques	11
II.3.6	Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT)	11
II.3.7	Sacrifice des animaux.....	12
II.3.8	Observation macroscopique de la stéatose hépatique non alcoolique.....	13
II.3.9	Observation microscopique de la stéatose hépatique non alcoolique	13
II.4.1	Analyse biochimique.....	14
II.4.2	Analyse statistique.....	14

Chapitre III: Résultats

III.1	L'évolution pondérale et de la croissance	15
III.2	Effets généraux des β 2-agonistes sur différents tissus	16
III.3	Effets généraux des β 2-agonistes sur Ration alimentaire ingérée	20
III.4	Mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'effet de la stimulation β 2-adrénergique..	21
III.4.1	Dosage biochimiques	21

Chapitre IV: Discussion

Conclusion et perspectives	26
----------------------------------	----

Bibliographie

Résumé

Résumé

L'objectif de ce travail consiste à déterminer l'effet préventif du formoterol sur le développement de la stéatose hépatique non alcoolique chez es rats. le développement de NAFLD était réaliser selon un mode opératoire interne de laboratoire de pharmacotoxicologie de CRD-SAIDAL, OU nous avons effectué des observations macroscopique sur les organes prélever pour déterminée l'effet du β_2 -agonistes sur les diffèrent tissus, nous avons réalisé une séries d'analyse biochimique pour permettre de voir le Mécanismes moléculaires de l'effet de la stimulation β_2 -adrénergique.a la de cette étude nous avons eu une augmentation significative ($< 0, 05$) de poids du foie, cœur chez les lots HFDF et HFDS et une forte accu- mulation de graisse été observée chez ces derniers par rapport au lot témoin. Le traitement par formoterol et l'exercice physique à donner une diminution significative ($< 0, 05$) de la concentration plasmatique en cholestérol total, en HDL et en LDL chez les lots par rapport au lot HFD et aucun impact sur le triglycéride n'était retrouver. À l'issu de cette étude le formoterol et l'activité physique on donne un effet promoteur dans le ralentissement de l'NAFLD, une éventuelle combinaison de ces deux stratégies de prévention pourrait être la solution à venir pour faire face à cette pathologie.

Mots-clés : formoterol, β_2 -adrénergique, stéatose hépatique

Abstract

The objective of this work is to determine the preventive effect of formoterol on the development of non-alcoholic fatty liver disease in rats. The development of NAFLD was carried out according to an internal procedure of the laboratory of pharmacotoxicology of CRD-SAIDAL, OR we made macroscopic observations on the sampled organs to determine the effect of β_2 -agonists on different tissues, we carried out a series of biochemical analysis to allow to see the molecular mechanisms of the effect of the β_2 -adrenergic stimulation In this study we had a significant increase (<0.05) in liver, heart weight in HFDF and HFDS batches and a high accumulation of fat was observed in the latter compared to the control batch. Treatment with formoterol and exercise resulted in a significant (< 0.05) decrease in plasma total, HDL and LDL cholesterol concentration in the batches compared to the HFD batch and no impact on triglyceride was found.

In this study, formoterol and physical activity were found to have a promoting effect in the slowing down of NAFLD, a possible combination of these two prevention strategies could be the future solution to face this pathology.

Keywords: formoterol, β_2 -adrenergic, hepatic steatosis