

La stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD) représente la pathologie hépatique chronique la plus courante dans les pays industrialisés. La NAFLD est une pathologie à prévalence dimorphique qui affecte principalement les hommes alors que les femmes pré-ménopausées semblent être protégées. Le récepteur nucléaire CAR (Constitutive Androstan Receptor), principalement exprimé dans le foie est au carrefour entre détoxification, catabolisme hormonal et métabolisme énergétique. Il pourrait donc être impliqué dans des dérégulations métaboliques à caractère dimorphique telle que la NAFLD.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Déterminer l'implication du récepteur CAR dans la pathogénèse dimorphique de la NAFLD induite par un régime gras (HFD).

LE RÉCEPTEUR CAR PROTÈGE LES FEMELLES DE LA PRISE DE POIDS CORPOREL INDUITE PAR UN RÉGIME HFD

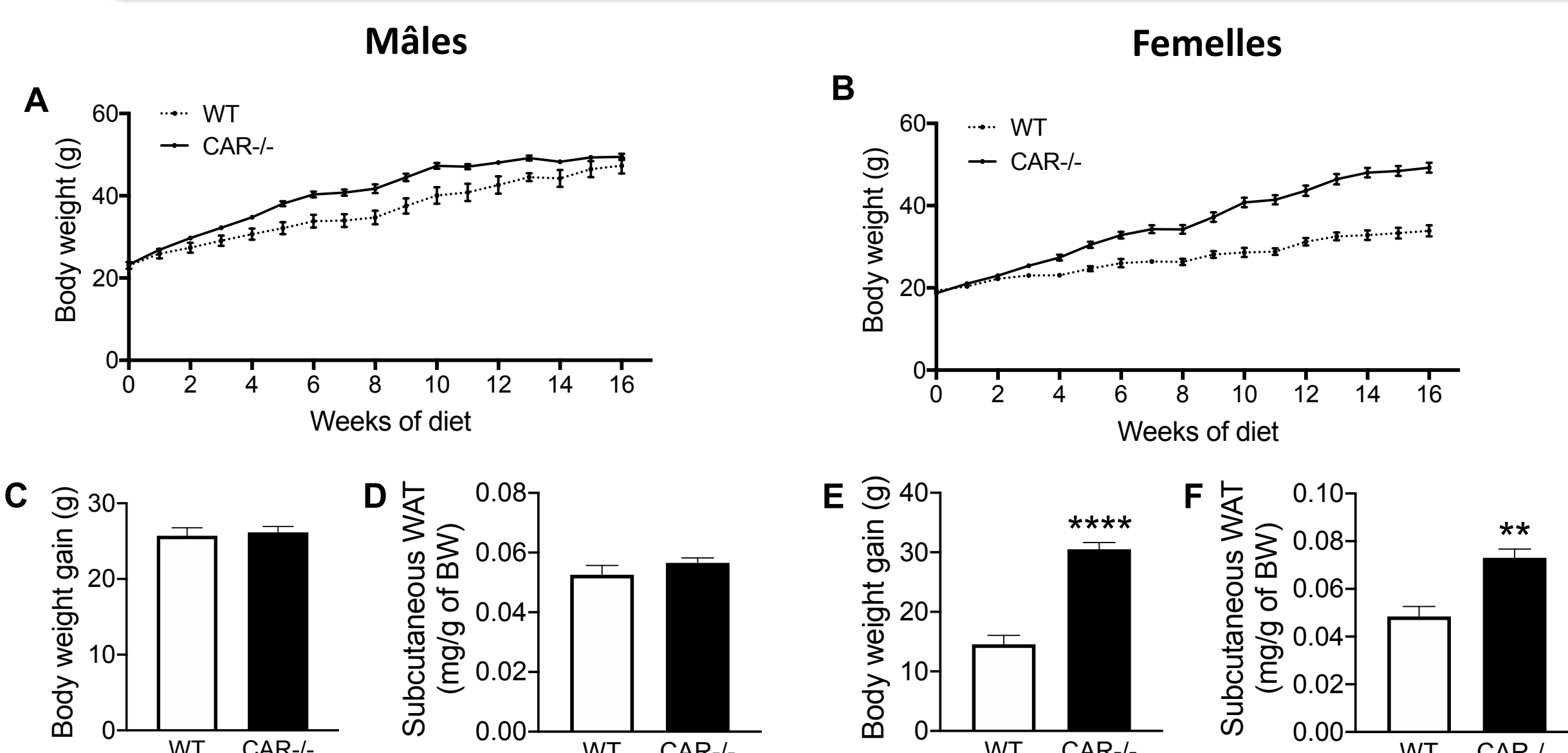
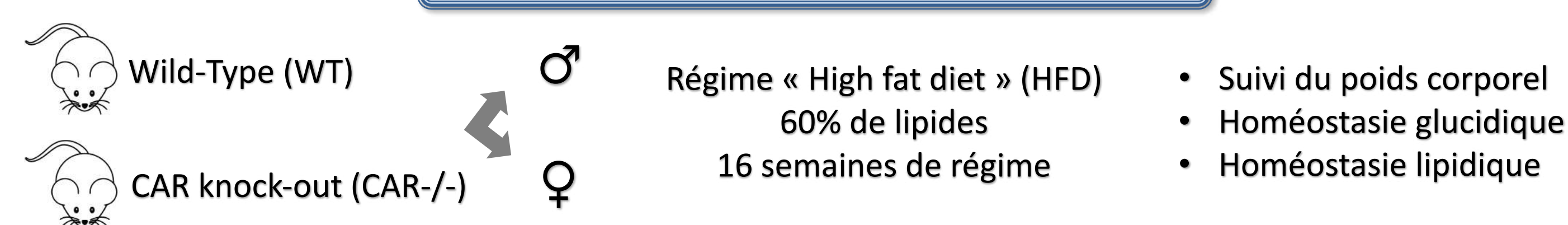


Figure 1: Le récepteur CAR protège les souris femelles de la prise de poids corporel induite par un régime HFD. Des souris mâles et femelles, WT ou CAR-/- ont été soumises à un régime riche en gras (HFD) pendant 16 semaines (n=10/groupe). Un suivi hebdomadaire du poids corporel a été effectué (A, B) et une moyenne de la prise de poids corporel a été calculée (C, E). Après 16 semaines de régime, les souris ont été euthanasiées et le tissu adipeux sous-cutané (WAT) a été prélevé et pesé (D, F). Les données sont représentées sous forme de moyenne +/- SEM et ont été analysées à l'aide d'un test de Mann-Whitney (* : p<0,05, ** : p<0,01, *** : p<0,001, **** : p<0,0001).

DESIGN EXPÉRIMENTAL



CAR PROTÈGE LES ♂ ET ♀ DE L'HYPERGLYCÉMIE ET L'HYPERINSULINÉMIE INDUITE PAR UN RÉGIME HFD

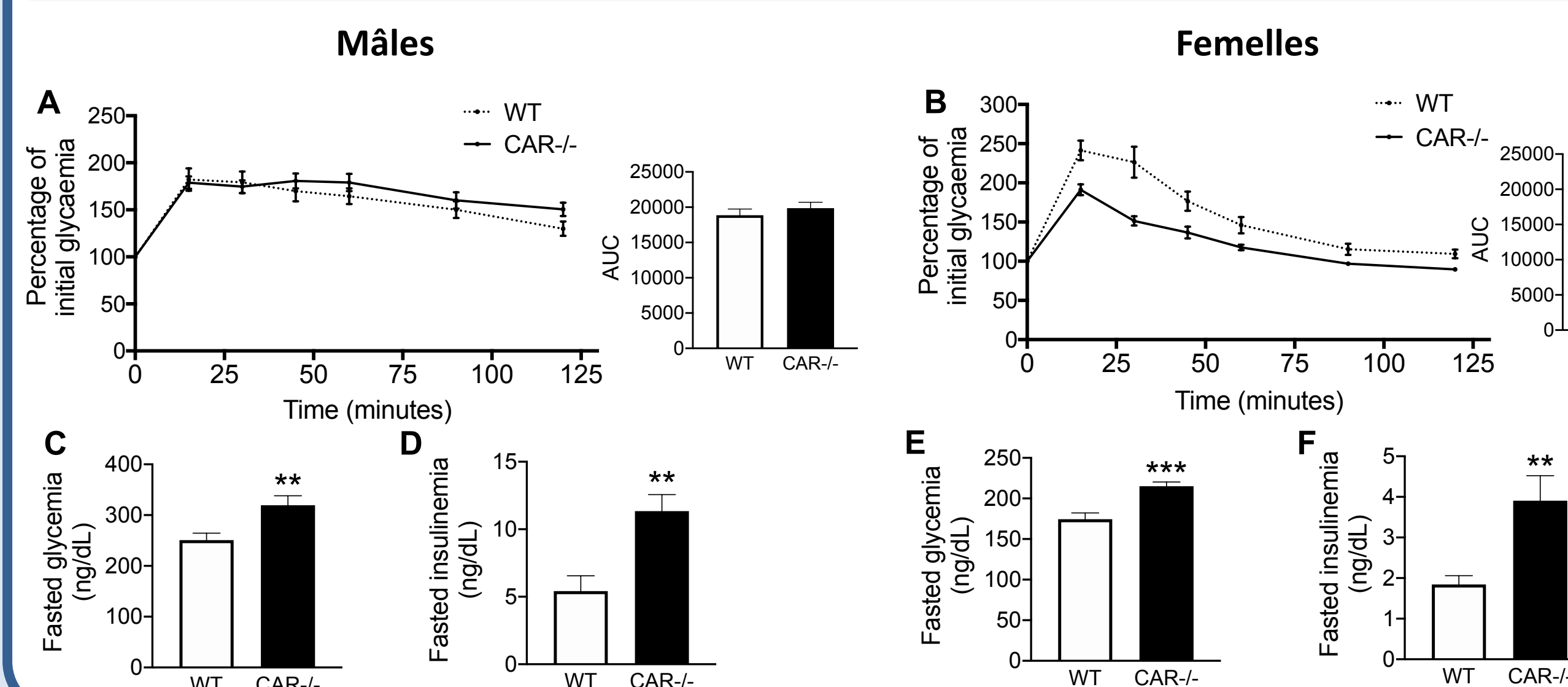


Figure 2: Le récepteur CAR protège de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie à jeun induite par un régime HFD. A la semaine 10 de régime riche en gras (HFD), un test oral de tolérance au glucose a été effectué chez mâles (A) et femelles (B), les données ont été analysées en calculant l'aire sous la courbe (AUC). Une prise de sang à jeun a également permis de mesurer la glycémie et l'insulinémie à jeun (C-F). Les données sont représentées sous forme de moyenne +/- SEM et ont été analysées à l'aide d'un test de Mann-Whitney (* : p<0,05, ** : p<0,01, *** : p<0,001, **** : p<0,0001).

CAR PROTÈGE LES FEMELLES DE LA NAFLD INDUITE PAR UN RÉGIME HFD

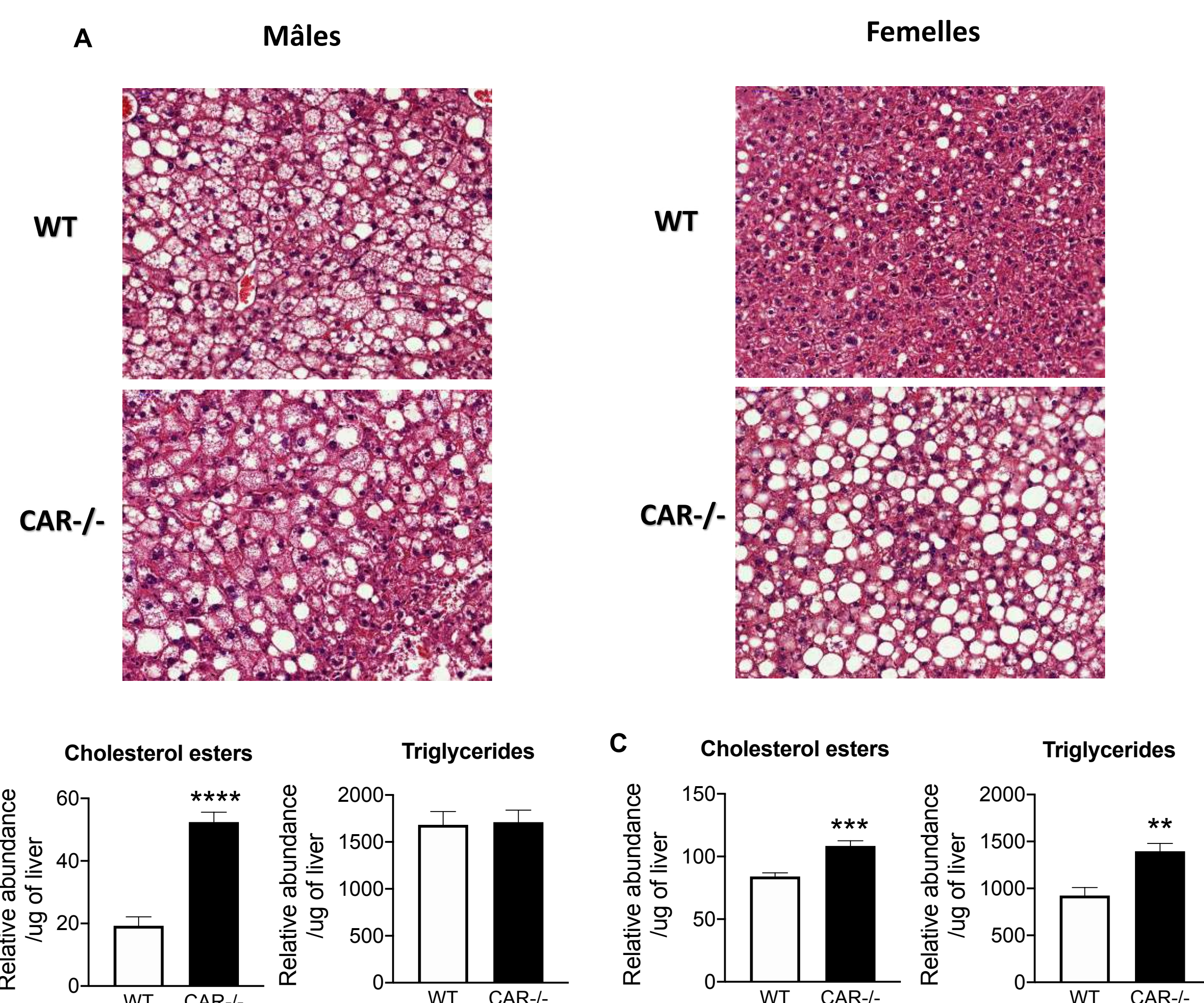


Figure 3: Le récepteur CAR protège les femelles de la NAFLD induite par un régime HFD. Après 16 semaines de régime riche en gras (HFD), les souris ont été euthanasiées. Les foies des souris ont été prélevés et des coupes histologiques ont été réalisées et colorées à l'éosine-hématoxyline (A, grossissement x100). Les lipides neutres hépatiques (esters de cholestérol et triglycérides) ont été extraits et analysés par chromatographie gazeuse (GC-FID) (B, C). Les données sont représentées sous forme de moyenne +/- SEM et ont été analysées à l'aide d'un test de Mann-Whitney (* : p<0,05, ** : p<0,01, *** : p<0,001, **** : p<0,0001).

SOUS RÉGIME HFD, CAR PROTÈGE LES ♂ ET ♀ DE LA SOUFFRANCE HÉPATIQUE

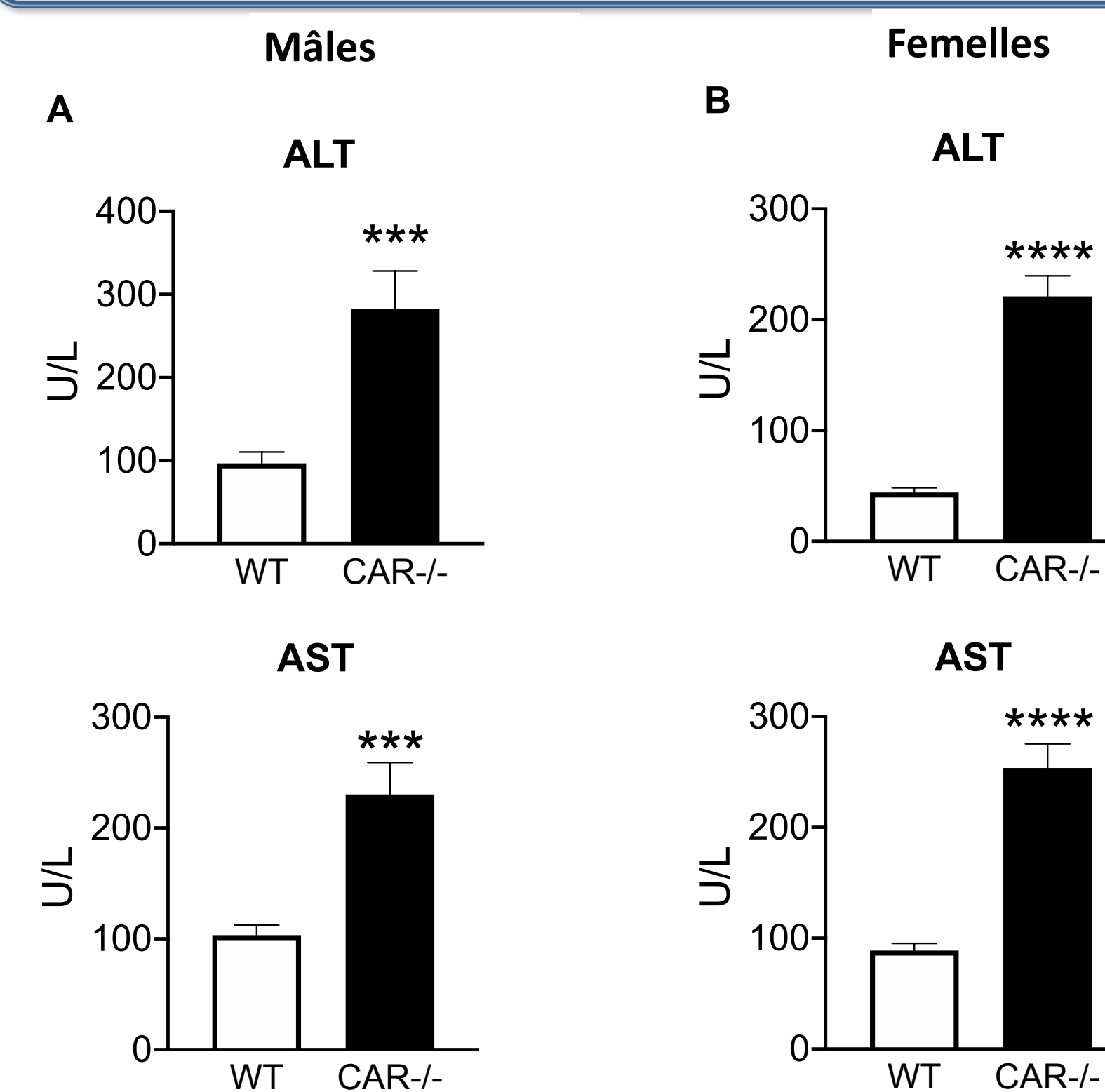


Figure 4: Sous régime HFD, le récepteur CAR protège les mâles et les femelles de la souffrance hépatique. Après 16 semaines de régime riche en gras (HFD), une prise de sang à été effectuée et a permis de doser les niveaux plasmatiques des enzymes hépatiques : Alanine Aminotransferase (ALT) et Aspartate Aminotransferase (AST) à l'aide d'un analyseur biochimique. Les données sont représentées sous forme de moyenne +/- SEM et ont été analysées à l'aide d'un test de Mann-Whitney (* : p<0,05, ** : p<0,01, *** : p<0,001, **** : p<0,0001).

CONCLUSION

Les souris CAR-/- présentent des troubles métaboliques plus importants que les souris WT sous régime HFD



Le récepteur CAR protège des désordres métaboliques induits par un régime HFD :

- Prise de poids corporel et de tissu adipeux (♀)
- Hyperglycémie et hyperinsulinémie à jeun (♂♀)
- Astrogliose du noyau arché et paraventriculaire (♀).

De plus, CAR protège les femelles de la NAFLD induite par un HFD et protège les mâles et les femelles de la souffrance hépatique et donc d'une transition NAFLD → NASH.

CAR PROTÈGE LES FEMELLES DE L'ASTROGLIOSE DU THALAMUS INDUITE PAR UN RÉGIME HFD

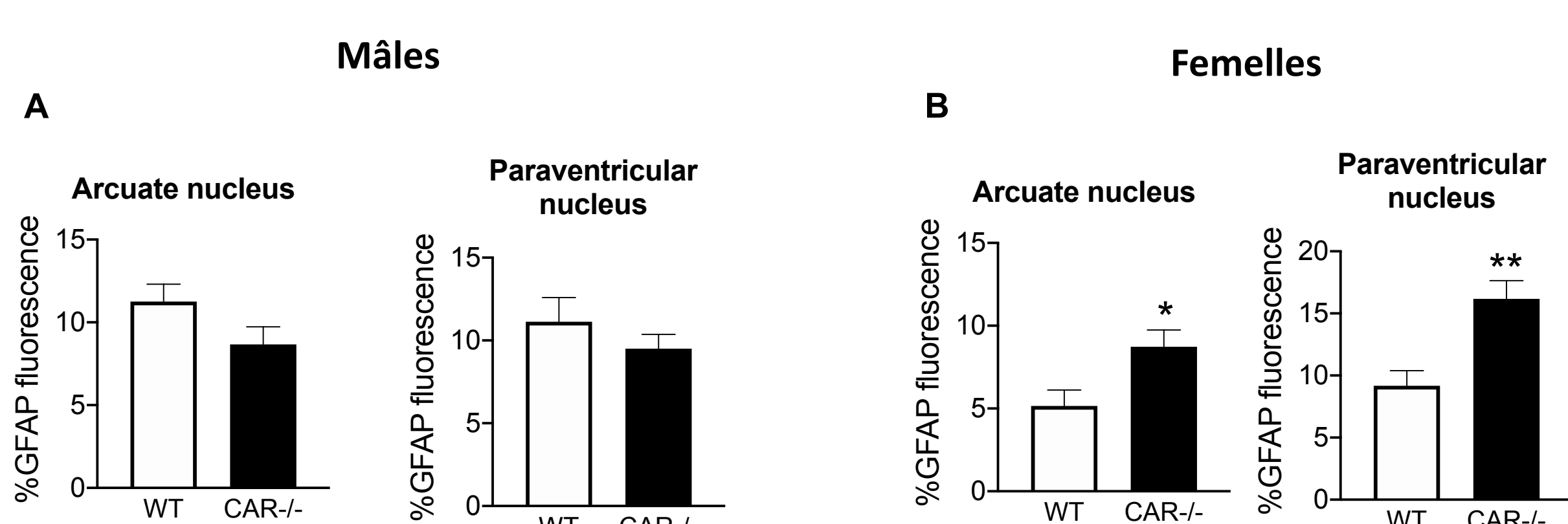


Figure 5: Le récepteur CAR protège les femelles de l'astrogliose du thalamus induite par un régime HFD. Après 16 semaines de régime riche en gras (HFD), les souris ont été euthanasiées. Les cerveaux des souris ont été prélevés et des coupes histologiques ont été réalisées. Des marquages immunohistochimiques ont permis de quantifier l'expression de la GFAP, marqueur des astrocytes dans le noyau arché et dans le noyau paraventriculaire du thalamus (A, B). Les quantifications ont été réalisées à l'aide du logiciel Fiji. Les données sont représentées sous forme de moyenne +/- SEM et ont été analysées à l'aide d'un test de Mann-Whitney (* : p<0,05, ** : p<0,01, *** : p<0,001, **** : p<0,0001).