



PARTIE II: DESORDRES METABOLIQUES ET FONCTION VASCULAIRE

D'après l'OMS, les pathologies cardiovasculaires telles que les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux, sont à l'heure actuelle la principale cause de mortalité dans le monde. Or, la dysfonction endothéliale est non seulement un marqueur précoce de l'apparition de ces pathologies cardiovasculaires (Bonetti et al., 2003 ; Higashi et al., 2009) mais aussi un acteur clé du développement de la pathologie ischémique, ce qui en fait un élément d'étude majeur.

Au cours de notre exposé, nous nous intéresserons aux impacts vasculaires de troubles métaboliques aigus, induits par une hyperglycémie transitoire ; et chroniques, associés au syndrome métabolique. Dans le cadre de cette pathologie, nous développerons le rôle du PVAT sur la régulation de la motricité vasculaire.

1. LA DYSFONCTION ENDOTHELIALE.

La dysfonction endothéliale reflète un déséquilibre entre les substances vasodilatatriques et vasoconstrictrices produites et sécrétées par l'endothélium. Notamment, la déplétion du NO, est souvent la cause de dysfonctions endothéliales. En effet, grâce aux effets bénéfiques pour la fonction vasculaire du NO, la préservation de sa biodisponibilité est essentielle à la prévention de dysfonctions vasculaires (Flammer et al., 2012). Toutefois, cette molécule est particulièrement sensible aux EOR et le déséquilibre entre la concentration en NO et en EOR en faveur de ces dernières, favorise l'installation de dysfonctions endothéliales (Higashi et al., 2009).

1.1. Le stress oxydant vasculaire

Toutes les cellules aérobies, qui fonctionnent grâce à l'énergie fournie par l' O_2 , sont source d'EOR. Ceux-ci sont caractérisés par un électron non apparié associé à un radical libre, comme l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$), l'hydroxyle radicalaire (HO^{\cdot}), le monoxyde d'azote radicalaire (NO^{\cdot}) ou encore les radicaux lipidiques. D'autres, tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le peroxynitrite, l'acide hypochloride ($HOCl$) ne sont pas des radicaux



libres mais possèdent également des capacités oxydantes et contribuent largement à l'installation du stress oxydant.

La production excessive d'EUR, dépassant les capacités de défenses antioxydantes endogènes, engendre l'oxydation de macromolécules biologiques telles que l'ADN, les protéines, les carbohydrates et les lipides. Ce phénomène est nommé stress oxydant. Dans ce chapitre seront développées les sources principales de stress oxydants, ainsi que les mécanismes antioxydants mis en place au sein des cellules endothéliales notamment.

1.1.1. Les sources d'EUR

Il existe de nombreuses sources d'EUR au sein des cellules eucaryotes, incluant la respiration mitochondriale, la voie de l'acide arachidonique, les cytochromes p450s, la xanthine oxydase, la NADH/NADPH oxydase (NOx), les NOS, les peroxydases et d'autres protéines sanguines. La xanthine oxydase, les NADPH oxydase, les enzymes de la respiration mitochondriale et les NOS ont une importance majeure au sein du système cardiovasculaire.

- **La xanthine oxydase :**

La xanthine oxydase est exprimée notamment au niveau des cellules endothéliales (Guzik et al., 2006). Son expression et son activité semblent être fortement régulées par, notamment, l'angiotensine II (Landmesser et al., 2007) et des facteurs pro-inflammatoires tels que TNF α , IL-1, IL-6 et l'interféron γ (Berry et Hare, 2004). Cette enzyme catalyse la dégradation de l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique, associée à une production d' O_2^- et d' H_2O_2 . La concentration d'acide urique et donc de xanthine oxydase seraient des prédicteurs du niveau de risque cardiovasculaire et des pathologies métaboliques (Dawson et al., 2006).

- **Les NADPH oxydases (NOX) :**

Les NOX sont considérées comme la principale source de stress oxydant vasculaire. Ces enzymes, principalement membranaires, produisent des anions superoxydes dans différents compartiments (noyau, réticulum endoplasmique, endosome, phagosome, mitochondrie, ou membrane plasmique) de multiples cellules. Globalement, les NOX transfèrent un électron issu de leur domaine C-terminal relié à une molécule de NADPH (ou NADH) et de FAD, vers une molécule de dioxygène capturée, pour former un anion superoxyde. Il existe différents isoformes de NOX constitutives exprimées dans les cellules endothéliales, les CML et les fibroblastes de l'avantice. La NOX2 notamment est surexprimée en présence de facteurs de



risques cardiovasculaires, et particulièrement par des stimuli pro-inflammatoires (Brandes et al., 2008). Cet isoforme a tout d'abord été étudié dans les phagosome, où la production d'anion superoxyde permet de tuer les bactéries phagocytées. Cependant, on le retrouve également au sein du cytosol des cellules endothéliales, où il peut participer à l'apparition d'un stress oxydant, notamment à cause d'une surexpression induite par l'Ang II. La forte concentration de NOX2 et donc la production excessive d'EUR, participe à l'installation de dysfonctions endothéliales via la réduction de production de NO (Tetsuro et al., 2011).

- **La chaîne de transport d'électrons mitochondriale (CTM)**

La chaîne de transport d'électrons mitochondriale (CTM) est une source majeure d'EUR, (O_2^- , H_2O_2 et OH^-) (Loshen et al., 1971 ; Boveris et al., 1972 ; Chance et al., 1979). Couramment, certains électrons s'échappent de la CTM, et se fixent sur une molécule de dioxygène, formant un O_2^- , qui est rapidement transformé en H_2O_2 par la SOD mitochondriale (SOD-Mn) (Loshen et al., 1974 ; Boveris and Cadena 1975). La production d'EUR par la mitochondrie est fortement impliquée dans l'installation de l'athérosclérose et dans différentes pathologies cardiovasculaires.

Des études ont montré que cette production d'EUR mitochondrielles est un phénomène physiologique, fortement régulé par la SOD mitochondriale. En effet, des souris qui n'expriment pas le gène de la SOD-Mn, meurent prématurément d'insuffisance cardiaque et/ou d'autres myopathies (Li et al., 1995 ; Nojiri et al., 2006). Cette enzyme antioxydante est essentielle au bon fonctionnement d'organes riches en mitochondries tels que le cœur, le foie et le cerveau (Liu et al., 2002).

1.1.2. Les défenses antioxydantes

La paroi vasculaire est constituée d'une variété d'enzymes anti-oxydantes capables de lutter contre la propagation et l'effet délétère des EUR. Celles-ci, incluent entre autres, la superoxyde dismutase, la catalase, et la glutathione peroxydase (**Figure 12**).

- **La superoxyde Dismutase (SOD)**

Il existe trois isoformes de SOD au sein de la paroi vasculaire : la SOD1 (SOD_{Cu-Zn}) que l'on retrouve essentiellement au niveau du cytoplasme et de l'espace inter membranaire mitochondrial ; la SOD2 (SOD_{Mn}) située au niveau de la matrice mitochondriale, qui se trouve en première ligne face à la production d'EUR de cet organite (Ballinger et al., 2002);



et enfin la SOD3 (SOD_{Ec}) produite essentiellement par les CML et les macrophages mais agissant uniquement au niveau extracellulaire (Fukai et al., 2011). Cette enzyme est responsable de la transformation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (Forstermann et al., 2012), elle aurait un effet anti-athérogène grâce à son action anti-oxydante, qui permet de préserver la biodisponibilité du NO (**Figure 12**). Un défaut de synthèse de ces SOD entraîne des dégâts considérables au sein de la paroi vasculaire (Ballinger et al., 2002), mais une trop forte concentration peut également avoir des conséquences fonctionnelles, notamment liées à la production excessive de peroxyde d'hydrogène (Fukai et al., 2011).

- **La catalase :**

La catalase possède un hème-ferrique grâce auquel il peut se lier au peroxyde d'hydrogène, et ainsi catalyser sa transformation en molécule d'eau et d'oxygène (**Figure 12**). Une surexpression de cette enzyme induit une diminution de l'athérosclérose chez des souris ApoE (Yang et al., 2004), alors qu'une forte expression de SOD n'a que peu d'effets. Ces résultats laissent entendre que le peroxyde d'hydrogène, plus que l' O_2^- , jouerait un rôle important dans le développement de la plaque d'athérome (Yang et al., 2004 et 2009).

- **La glutathione peroxydase :**

La glutathione peroxydase est une protéine ubiquitaire, majoritairement responsable de l'action anti-oxydante dans de nombreuses cellules (Lubos et al., 2011). La GPx1 est la plus abondante, elle catalyse la transformation du peroxyde d'hydrogène en molécule d'eau. Son activité est inversement corrélée aux risques cardiovasculaires (Blankenberg et al., 2003), et une diminution prononcée de son expression induit une augmentation de la concentration de LDL oxydés, responsable d'un accroissement de l'activité des macrophages (Cheng et al., 2013).

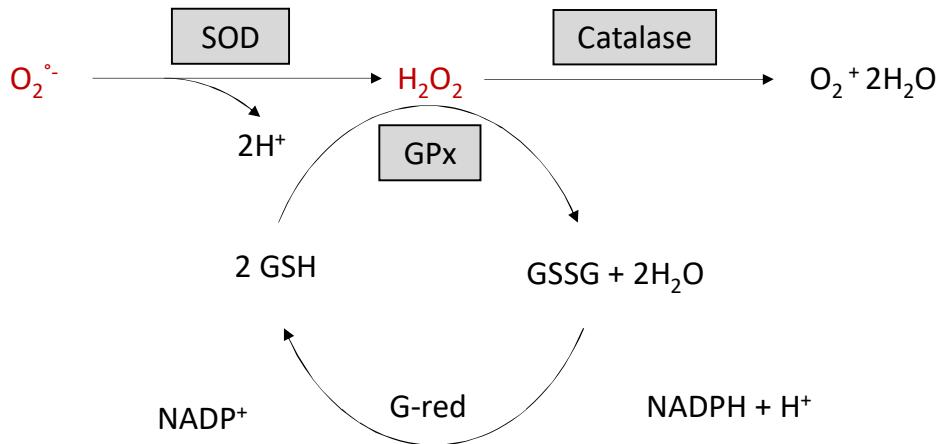


Figure 12 : Mécanismes des défenses antioxydantes.

SOD : superoxyde dismutase ; GPx : Glutathion peroxidase; G-red : glutathione réductase ; GSH : glutathion réduit ; GSSG : glutathion oxydé, H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène, O_2^- : anion superoxyde.

1.2. Impact des EOR sur la voie eNOS/NO.

La voie eNOS/NO est particulièrement impactée par le stress oxydant. Une forte production d'EOR entraîne une diminution de la biodisponibilité du NO, d'une part en réduisant la quantité déjà formée par réaction avec l' O_2^- responsable de la formation de peroxynitrite (Chanon et al., 2004), et d'autre part en limitant l'activité catalytique de la eNOS (**Figure 13**).

1.2.1. La diminution du substrat (L-arginine)

L'activité enzymatique de la eNOS dépend de ses nombreux cofacteurs (BH₄, FAD, FMN, NADPH) mais également de la disponibilité de son substrat, la L-arginine. La L-arginine plasmatique (80 à 120 μM), ne représente que 1,2% de la fraction totale, mais contribue pourtant à 60% de la formation de NO au sein des cellules endothéliales (Wu and Morris, 1998). En effet, la part extra-cellulaire de L-arginine serait limitante pour la production de l'agent vasodilatateur. Ainsi, il existe de nombreux canaux ioniques transmembranaires, qui permettent la régulation de la concentration cellulaire de ce substrat (Chin-Dusting et al., 2007).

Néanmoins, le flux de L-arginine n'est pas le seul facteur impactant sa biodisponibilité au sein des cellules endothéliales. En effet, le métabolisme de cette molécule est complexe et fait intervenir différents facteurs qui peuvent être influencés par le stress oxydant notamment. La L-arginine peut être dégradée en ornithine et en urée par l'arginase, enzyme dont l'expression



augmente considérablement en présence d'POR (Wu and Morris, 1998). De plus, la protéine arginine N-méthyltransférase (PRMT) catalyse la formation d'asymmetric methylarginine (ADMA) à partir de la L-arginine (Bedford et Clarke, 2009). Cet ADMA est un agent compétitif inhibiteur de la L-arginine, empêchant ainsi la synthèse de NO. Le stress oxydant favorise l'expression de PRMT, participant ainsi à la dégradation du substrat de la eNOS, et à son inhibition. Une enzyme permet cependant de dégrader les molécules d'ADMA en citrulline et en diméthylamine, la diméthylarginine diméthylarginohydrolase (DDAH) (Vallance et Leiper, 2004). Malheureusement, elle est également la cible des EOR qui inhibent son activité (Palm et al., 2007).

1.2.2. L'oxydation du cofacteur essentiel : BH₄

Le BH₄ possède un métabolisme assez complexe, sa viabilité est assurée par deux voies, une voie de synthèse à partir de la sepiaptérine et une voie de synthèse de novo à partir de guanosine triphosphate (GTP). Une enzyme clé impliquée dans la première voie, la dihydrofolate réductase (DHFR), est limitante dans la production de BH₄ et donc déterminante pour l'état de couplage de la eNOS (Zhang et al., 2007).

La disparition du BH₄ en condition de stress oxydant semble être la principale cause de découplage de la eNOS, ce qui en fait également une très bonne cible thérapeutique. Le BH₄ stabilise la forme dimérique de la eNOS, permet la fixation de la molécule de dioxygène et participe au transfert électronique au sein de l'enzyme. Ce dernier se déroule en deux étapes :

- 1) Fixation d'un premier électron, provenant du domaine réductase, sur l'hème => formation de l'hème ferreux qui fixe l'O₂ (Hème ferreux – O₂).
- 2) Le BH₄ apporte ensuite un second électron au complexe précédemment formé, produisant ainsi un complexe oxygéné-ferrique nécessaire à la catalyse de la réaction.

Le BH₄ oxydé (BH₃[°]) est ensuite réduit par le domaine réductase pour reformer une molécule de BH₄, et perpétuer le cycle. Ainsi, sans la présence de BH₄, le complexe hème-ferreux se dissocie formant l'anion superoxyde O₂^{°-} et un hème ferrique.

La déplétion de BH₄ est généralement attribuée à son oxydation par les EOR et notamment, par l'ONOO^{°-}, il est alors oxydé en dihydrobioprime (BH₂). Sous cette forme il peut toujours se lier à la eNOS mais ne permet plus la formation de NO, participant ainsi à la production d'O₂^{°-}. Le ratio BH₄/BH₂ est donc déterminant dans la production de NO (Crabtree et al., 2011 ; Chen et al., 2014).



1.2.3. Le découplage de la eNOS par S-glutathionylation

La S-glutathionylation consiste en une modification post-transcriptionnelle, au cours de laquelle une molécule de glutathione (GSH) se fixe sur une protéine grâce à la formation d'un pont disulfure avec un groupement thiol. La eNOS qui possède deux résidus cystéines (Cys689 et Cys908) au sein de sa structure protéique, peut être la cible de S-glutathionylation, comme l'ont démontré (Chen et al., 2010). Ce phénomène engendre un découplage fonctionnel de la eNOS, qui devient alors source de stress oxydant, malgré la conservation de sa conformation homodimérique. Cette même étude met d'ailleurs en évidence chez des rats hypertendus, une augmentation du niveau de la eNOS-S-glutathionylée, corrigée par un traitement visant à réduire les groupements thiols. Ainsi, le découplage fonctionnel de la eNOS par la S-glutathionylation semble contribuer à la constriction des vaisseaux, et à long terme, à l'installation de maladie cardiovasculaire hypertensive, très souvent associé aux désordres métaboliques.

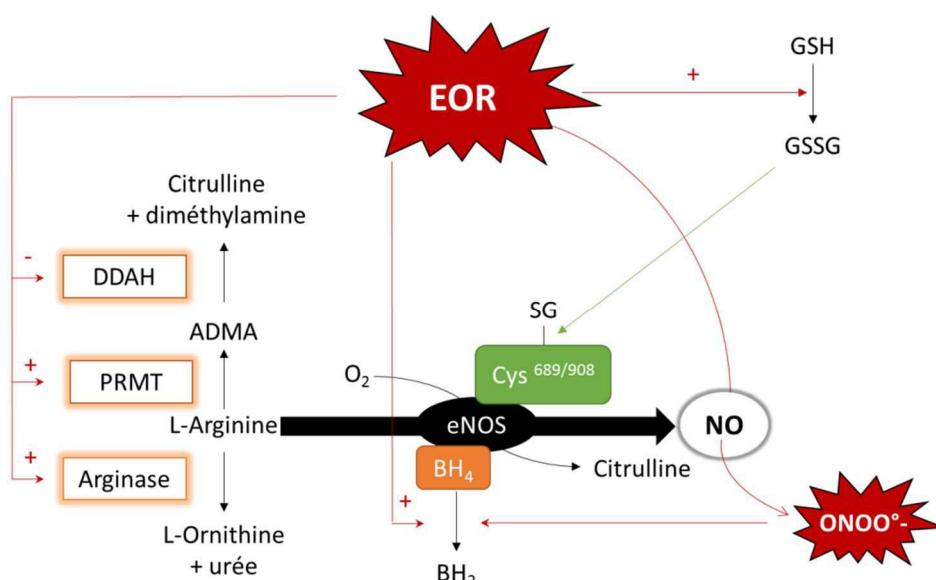


Figure 13 : Actions du stress oxydant sur la eNOS.

GOR : espèces oxygénées réactives ; DDAH : diméthylarginine diméthylarginohydrolase ; PRMT : protéine arginine N-méthyltransférase ; GSH/GSSG : glutathion réduit/oxydé ; BH₄ : tétrahydrobioptérine, ONOO⁻ : peroxyde nitrite.

Dans la suite de notre exposé, nous nous intéresserons plus particulièrement aux dysfonctions endothéliales induites dans le cadre de **troubles métaboliques aigus**, comme lors d'une hyperglycémie transitoire, ou **chroniques**, apparenté aux altérations caractéristiques du syndrome métabolique.



2. ALTERATIONS AIGUES ET CHRONIQUES DE LA FONCTION ENDOTHELIALE

La fonction endothéliale est très sensible aux différentes modifications métaboliques transitoires ou chroniques, de par son interaction directe avec le compartiment sanguin qui achemine les divers agents délétères sécrétés ou absorbés par l'organisme. Différents facteurs de risques des pathologies cardiovasculaires, tels que l'âge / le tabac / la dyslipidémie / l'hypertension artérielle et l'hyperglycémie chronique intimement liée au diabète, contribuent à l'installation de dysfonctions endothéliales.

2.1. Le syndrome métabolique et la fonction vasculaire

L'obésité est un fléau pour nos sociétés modernes. En 2014 l'OMS a recensé 1.9 milliards d'individus en surpoids à travers le monde, soit 39% de la population mondiale adulte, et environ 600 millions d'individus atteints d'obésité, soit 13% de la population mondiale (**Figure 14**). L'obésité tue plus de personnes dans le monde que la malnutrition. Elle est la résultante d'un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et dépensées, lié à l'augmentation de la sédentarité des populations, associée à un régime alimentaire trop riche en lipides et en glucides, notamment en sucres ajoutés.

L'obésité est caractérisée par une accumulation progressive de tissu adipeux au sein de l'organisme, déterminé par un indice de masse corporelle ($IMC = \frac{poids\ (kg)}{taille\ (m)^2}$) $\geq 30\ kg.m^{-2}$. Elle précède généralement l'apparition du syndrome métabolique (Deedwania et al., 2006), dont elle demeure une des principales caractéristiques (O'Neill et al., 2014).

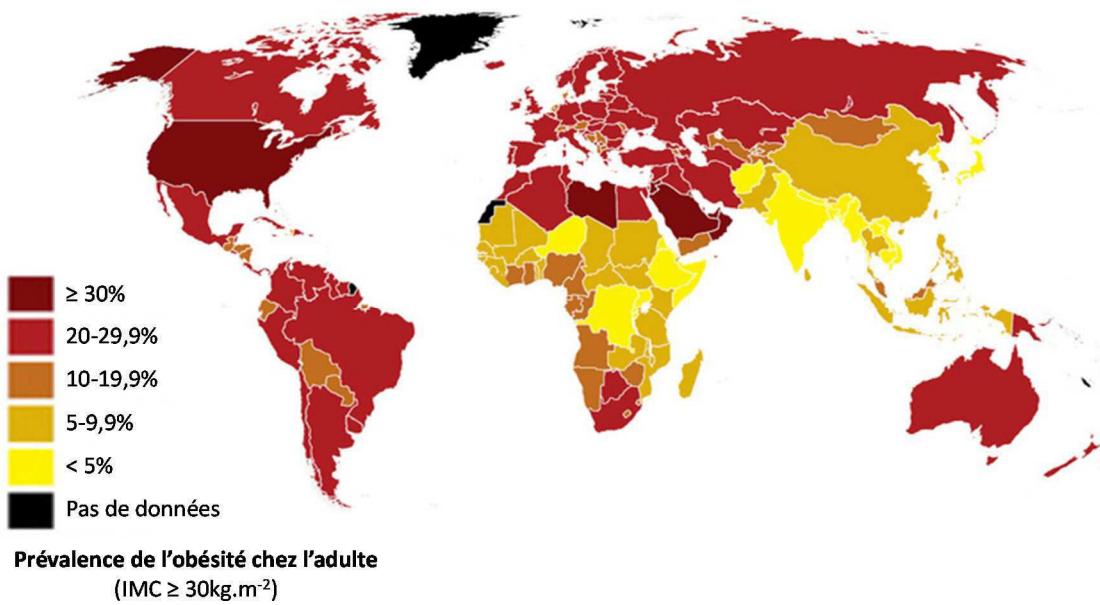


Figure 14: Prévalence de l'obésité chez l'adulte à travers le monde.

(D'après l'OMS, 2014)

Le SMet est une entité clinique définie par une constellation de plusieurs facteurs de risque des pathologies cardiovasculaires et du diabète de type 2.

Sa complexité a généré différentes définitions depuis les premiers travaux de Raven et al. (Raven et al., 1988), cependant, récemment les principales organisations de santé se sont réunies afin d'unifier les différents critères qui définissent ce SMet (Alberti et al., 2009). Ces critères incluent une obésité abdominale, une hypertriglycéridémie ($> 150\text{mg/dl}$), une diminution du taux d'HDL ($<40\text{mg/dl}$ chez les hommes et $<50\text{mg/dl}$ chez les femmes), une hypertension artérielle ($>130/85\text{mmHg}$) et une hyperglycémie à jeun ($>100\text{mg/dl}$). Trois de ces critères précédemment décrits sont nécessaires au diagnostic clinique d'un SMet. Malgré cette définition commune, la prévalence du SMet à travers le monde est difficile à évaluer en fonction des différents pays et de l'origine ethnique des populations (Kaur et al., 2014). Cependant, il est généralement accepté par toutes les organisations de santé, que la prévalence du SMet suit celle de l'IMC et de l'âge (Ervin et al., 2009) (**Figure 15**).



Country	n	Age (years)	NCEP:ATPIII	IDF
Australia (15)	11,247	≥25	24.4% male 19.9% female	34.4% male 27.4% female
China (19)	15,540	35-74	9.8% male 17.8% female	N/R
Denmark (17)	2,493	41-72	18.6% male 14.3% female	23.8% male 17.5% female
India (21)	2,350	>20	17.1% male 19.4% female	N/R
Ireland (16)	890	50-69	21.8% male 21.5% female	N/R
South Korea (23)	40,698	20-28	5.2% male 9.05% female	N/R
United States (13)	3,601	>20	33.7% male 35.4% female	39.9% male 38.1% female

Prevalence of MetS according to age and NCEP:ATPIII or IDF definitions.

IDF, International Diabetes Federation; MetS, metabolic syndrome; NCEP:ATPIII, National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel; N/R, not reported.

Figure 15 : Prévalence du SMet en fonction de l'âge et selon la définition de NCEP ;ATPIII, et de l>IDF (Reproduis de O'Neill et al., 2014).

Les différents troubles métaboliques qui définissent ce SMet sont tous des facteurs de risques interdépendants de pathologies cardiovasculaires, première cause de mortalité dans le monde (OMS, 2014). Ainsi le SMet participe à l'augmentation de la prévalence des maladies cardiovasculaires, via une détérioration de la fonction de l'endothélium. En effet, tous les éléments qui caractérisent ce SMet, sont associés à l'apparition de dysfonctions endothéliales (Fornoni et al., 2005) (**Figure 16**).

Il apparaît ainsi nécessaire de mieux comprendre les mécanismes physiologiques, menant au développement des maladies cardiovasculaires dans le cadre d'un syndrome métabolique. L'évaluation de la fonction endothéliale et de ses capacités de relaxation, en présence des différents facteurs de risques caractéristiques du SMet, sont des éléments clés dans la compréhension de ces mécanismes physiopathologiques.

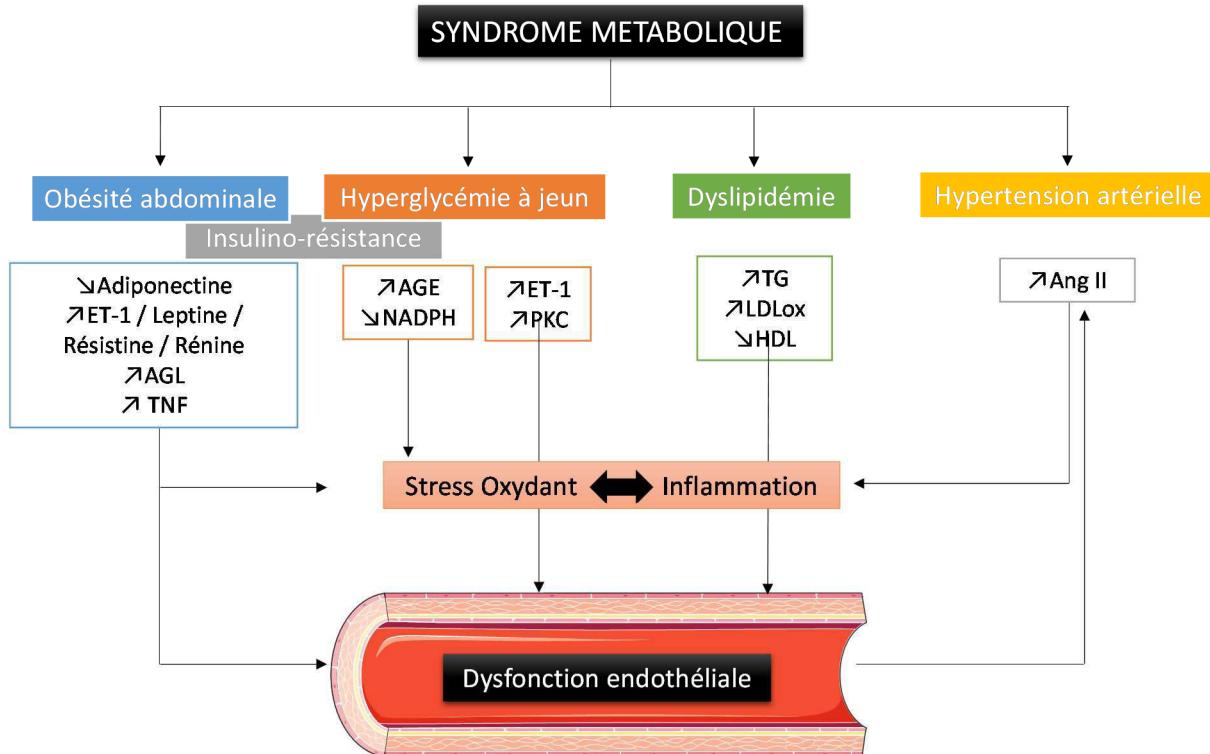


Figure 16 : Mécanismes induit par le syndrome métabolique impliqués dans l'installation de la dysfonction endothéliale.

2.2. Impact de l'hyperglycémie sur la fonction endothéliale.

L'hyperglycémie (HG) chronique, caractéristique principale du diabète de type 2, est un facteur de risque majeur de pathologie cardiovasculaire. Cependant, d'après différentes études épidémiologiques, la réponse endothéliale à une HG post-prandiale, et non à jeûn, serait un meilleur indice de la présence de potentielle maladie cardiovasculaire, chez des patients diabétiques mais également chez des patients normoglycémiques (Mah et al., 2012).

Ainsi, dans ce chapitre nous nous intéresserons, dans un premier temps, à l'impact de l'HG aigüe sur la fonction endothéliale, puis à celui de l'HG chronique.

2.2.1. Hyperglycémie aigüe

- **Stress aigu nutritionnel : les boissons sucrées**

La consommation de boissons sucrées est une source de sucre ajouté très importante dans l'alimentation à travers le monde. (Brown et al., 2008 ; Huang et al., 2014). Dans une récente étude, Singh et al. affirment que sur l'année 2010, 184 000 personnes dans le monde seraient



décédées à cause d'une trop forte consommation de boissons sucrées (Singh et al., 2015). Ces sodas ou autres boissons sucrées, sont des éléments ajoutés, non nécessaires à notre alimentation, qui augmentent considérablement la prévalence des pathologies cardiométaboliques telles que l'obésité, l'insulino-résistance, le syndrome métabolique ou bien encore le diabète de type 2. (Hu et al., 2010 ; O'Connor et al., 2015).

Il a également été démontré qu'une consommation excessive de ces boissons sucrées cause une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires (Xi et al., 2015). Or, le précurseur de toutes pathologies cardiovasculaires est l'atteinte de la fonction vasculaire (Souza et al., 2014), qui est particulièrement sensible au stress hyperglycémique. Notre équipe a récemment mis en évidence par une revue systématique et méta-analyse, que l'HG aigue provoque une altération de la fonction endothéliale au niveau macrocirculatoire chez des patients atteints de pathologies cardiométaboliques mais, de manière très intéressante, également chez des personnes jeunes et en bonne santé (Loader et al., 2015). Ces altérations semblent être liées à une augmentation du stress oxydant vasculaire induit par l'HG aigue (Mah et al., 2011 et 2012). Cependant, ce phénomène n'a pas été retrouvé au niveau de la microcirculation. En effet, ce territoire étant difficile d'accès, trop peu de données existent pour conclure sur un éventuel effet de l'HG.

• **Effet de l'hyperglycémie aigue sur la fonction vasculaire**

L'étude de Mah et ses collaborateurs en 2011 montrent qu'une HG aigue induite par un test de tolérance au glucose chez de jeunes hommes en bonne santé, provoque des dysfonctions endothéliales causées par une altération de la voie du NO. En effet, ils montrent une diminution de la concentration de L-arginine, associée à une augmentation du ratio ADMA/L-arginine, reconnu comme étant un facteur de risque des maladies cardiovasculaires. Ils mettent également en évidence une augmentation des malonaldéhydes (MDA) marqueurs de la peroxydation lipidique et une absence d'effet sur l'inflammation. Ainsi, une HG aigue, provoquée ici par une forte dose de glucose (75 g), semble induire un stress oxydant systémique, responsable de l'altération de la relaxation eNOS-dépendante des vaisseaux via une limitation de son substrat. Toutefois, toutes les mesures réalisées au cours de cette étude sont systémiques. Il serait intéressant d'explorer les effets propres d'une HG aigue au niveau fonctionnel vasculaire, et plus particulièrement au niveau endothérial.

Comme nous l'avons décrit précédemment, les EOR sont capables d'altérer la voie du NO par différents mécanismes et notamment, via un découplage de l'enzyme eNOS. En effet, sur



des cellules endothéliales issues de veines ombilicales humaines (HUVEC), plongées dans un milieu hyperglycémique (30mM de glucose), une diminution du ratio dimère/monomère de la eNOS a été observée, en comparaison à des cellules issues d'un milieu normoglycémique (Zhu et al., 2012). Associé à cela, les auteurs ont noté une diminution de la production de NO ainsi qu'une augmentation de la production d'anion superoxyde. Un traitement au propofol, un piégeur de peroxynitrite, normalise le ratio dimère/monomère ainsi que la production de NO et d' O_2^- . De plus, l'incubation de cellules murines pendant 8h dans un milieu HG induit une diminution du ratio BH₄/BH₂, suggérant que l'HG aigue induit une oxydation du cofacteur essentiel de la eNOS (Crabtree et al., 2008). Ainsi l'HG semble induire un stress oxydant responsable du découplage de la eNOS, et donc de la diminution de la biodisponibilité en NO. Bien que ces études offrent des pistes, permettant la compréhension des mécanismes induits par une HG aigue sur la fonction endothéliale, leur validation *in vivo* au niveau de l'organisme entier est nécessaire. Ceci permettrait également de mettre en place des stratégies préventives. Ainsi, il nous a semblé intéressant, dans une première étude, **d'évaluer les effets de l'hyperglycémie aigue sur la fonction endothéliale. Une étude clinique nous a permis de mettre en évidence l'impact de boissons sucrées commerciales au niveau vasculaire chez des volontaires sains, et une étude expérimentale a été menée en parallèle afin de tenter d'éclaircir les mécanismes mis en jeu au cours de ce phénomène transitoire délétère.**

2.1.2. Hyperglycémie chronique

La répétition d'HG aigues participe à l'installation progressive d'une HG chronique, caractéristique du diabète de type 2. L'HG chronique et l'insulino-résistance qui lui est généralement associée, altère la fonction endothéliale via différents mécanismes.

L'hyperglycémie, par différents mécanismes, engendre la formation d'une grande quantité d'EOS, qui aura notamment pour cible les cellules endothéliales. En effet, l'hyperglycémie entraîne une surproduction de diacylglycérol, à l'origine de l'activation d'une protéine kinase C (PKC). Celle-ci, en plus de favoriser la voie de l'ET-1 (Park et al., 2000), activerait la NADPH oxydase, enzyme majoritairement responsable de la production d'EOS au niveau de la paroi vasculaire (Brandes et Kreuzer, 2005). De plus, la chaîne mitochondriale serait particulièrement impliquée dans l'apparition d'EOS en condition d'hyperglycémie. Cette voie serait même majeure au sein de l'impact vasculaire délétère induit par une hyperglycémie (Nishiwaka et al., 2000 ; Suzuki et al., 2011).



Le glucose, en grande concentration dans les cellules, entraîne également une forte production de sorbitol par la voie des polyols (Oates et al, 2002). Cette réaction nécessite l'oxydation d'une molécule de NADPH. Ainsi, le taux de NADPH/NADP⁺ est diminué en présence d'une forte concentration de glucose, via la voie des polyol, ce qui va altérer la régénération du glutathion réduit (GSH) impliqué dans la régulation du stress oxydant cellulaire.

Le glucose est capable de réagir de façon non enzymatique avec différentes protéines, produisant ainsi des produits avancés de glycation (AGE : *advenced glycation end-products*). La formation de ces AGE entraîne des modifications irréversibles des fonctions des protéines ainsi transformées, conduisant à des altérations vasculaires importantes, qui accélèrent le phénomène d'athérosclérose et l'évolution du diabète. En effet, la fixation des AGE au niveau de la paroi vasculaire, notamment au niveau des fibres de collagène, leur permet d'interagir avec un grand nombre de récepteurs et donc de modifier un grand nombre de propriétés cellulaires. Ils piègent également les protéines plasmatiques, bloquent l'activité du NO, et initient l'oxydation des LDL (*low density lipoprotein*).

La grande différence entre l'impact vasculaire de l'hyperglycémie chronique et celui de l HG aigue, est l'augmentation de la perméabilité vasculaire, via l'interaction des AGE avec les CML. La fixation des AGE sur la paroi vasculaire stimule également l'expression de molécules pro-coagulantes, d'ETR et de VCAM-1, qui participent à l'expansion de la plaque athérosclérotique (Wen et al., 2002 ; Hink et al., 2003 ; Basta et al., 2004).

2.3. Impact de l'obésité sur la fonction endothéiale.

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risques majeurs des pathologies cardiovasculaires. L'obésité est caractérisée par une expansion du TA, organe qui permet le stockage d'énergie sous forme de triglycérides, mais aussi doué d'une capacité sécrétrice endocrine qui lui permet d'agir à distance sur d'autres tissus via des molécules bioactives. Ainsi, le TA peut agir sur la sensibilité à l'insuline systémique, le métabolisme énergétique, la réponse immunitaire et l'homéostasie cardiovasculaire (Gu et al., 2013).

Le TA est la source principale de cytokines pro-inflammatoires, et chez les individus obèses, l'augmentation de l'infiltration des macrophages et de l'expression des facteurs pro-inflammatoires sont associés à une insulino-résistance et une dysfonction artérielle systémique (Apovian et al., 2008). Ces cytokines, agissent de manière endocrine et/ou paracrine notamment sur les cellules endothéliales. En effet, la forte production de MCP-1,



d'IL-8 et de RANTES favorise le recrutement et l'infiltration des monocytes, lymphocytes et neutrophiles à l'intérieur de la paroi vasculaire, entraînant une inflammation vasculaire (Libby et al., 2010) ; et les facteurs TNF α , résistine et FABP limitent la production de NO et engendrent des dommages endothéliaux (Li et al., 2010).

Outre les effets délétères liés à l'augmentation des processus inflammatoires, l'accumulation de TA multiplie la sécrétion de substances actives adipocytaires, et entraîne des altérations vasculaires. Ces altérations sont liées à une dérégulation de la balance vasorelaxante/vasoconstrictrice maintenue par l'endothélium (Xu et al., 2012), qui participe à l'installation d'une insulino-résistance. La forte production AGL non estérifiés par le TA, entraîne une utilisation préférentielle des acides gras libres comme substrat énergétique, par les cellules insulino-sensibles, en inhibant le catabolisme du glucose (Randle et al., 1963). De plus, la forte production de TNF α et d'AGL favorise la voie MAPK/JNK médiée par l'insuline, ce qui entraîne un déséquilibre de la balance vasorégulatrice endothéliale, en faveur de l'action vasoconstrictrice de l'ET-1. Ces cytokines inhibent la voie PI3K/Akt via la stimulation d'une protéine kinase C, et l'inactivation des substrats IRS-1 et IRS-2. La PKC stimule également en parallèle la voie des MAPK renforçant ainsi l'action vasoconstrictrice de l'insuline (Shimomura et al., 1996 ; Potenza et al., 2009 ; Shulman et al., 2000) (**Figure 18**).

Le TA sécrète également des hormones telles que l'adiponectine et la leptine, qui possèdent des rôles physiologiques importants notamment au niveau vasculaire. La leptine, dont le rôle principal est le contrôle de la satiété, participe à la régulation du tonus vasculaire. Pour cela, la leptine active au niveau de ces cellules endothéliales, la voie AMPK/Akt, responsable de l'activation de la eNOS via la phosphorylation de sa sérine 1177 (Procopio et al., 2009). En parallèle, cette hormone stimule le SNS et engendre une augmentation de la pression artérielle (Haynes et al., 1997). Ainsi, en condition physiologique, la leptine n'a pas d'impact sur le tonus vasculaire et donc sur la pression artérielle (Beltowski et al., 2012). En condition d'obésité ou de SMet, l'activation de la eNOS par la leptine est limitée, alors que l'activation du SNS est maintenue, ce qui favorise une vasoconstriction pathologique (Beltowski et al., 2012).

L'adiponectine est l'une des adipokines les plus abondamment produite et sécrétée par les adipocytes (Arita et al., 1999), mais contrairement aux autres cytokines, en condition pathologique, sa production est réduite, ce qui engendre des désordres cardiométaboliques, telles que la hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde et les dysfonctions



endothéliales (Zhu et al., 2008 ; tan et al., 2004 ; Chow et al., 2007). Des études longitudinales sur différents types de populations ont montré qu'une faible concentration d'adiponectine est un facteur de risque indépendant pour ces pathologies (Xu et al., 2012). L'hypoadiponectinémie a notamment un effet néfaste sur la balance vasoactive de l'insuline (Shimabukuro et al., 2003 ; Tsuchida et al., 2004). En effet l'utilisation de souris délétées pour le gène de l'adiponectine permet de mettre en évidence son rôle dans l'installation d'une pathologie métabolique associée à une dysfonction endothéliale. En effet, ce modèle de souris transgéniques présente une obésité, une hypertension artérielle, une hyperglycémie chronique, accompagnée d'une diminution de la réponse endothéliale aortique (Ouchi et al., 2003).

Ainsi, l'obésité caractérisée par une augmentation de la masse adipeuse, semble participer à l'installation de dysfonctions endothéliales, en lien étroit avec le développement d'une insulino-résistance. Ces deux facteurs, qui sont à l'origine d'une augmentation de l'activité du SNS, semble donc être impliqués dans le développement d'une hypertension artérielle, chez le sujet souffrant d'un syndrome métabolique (Tentolouris et al., 2006, Grassi et al., 2007).

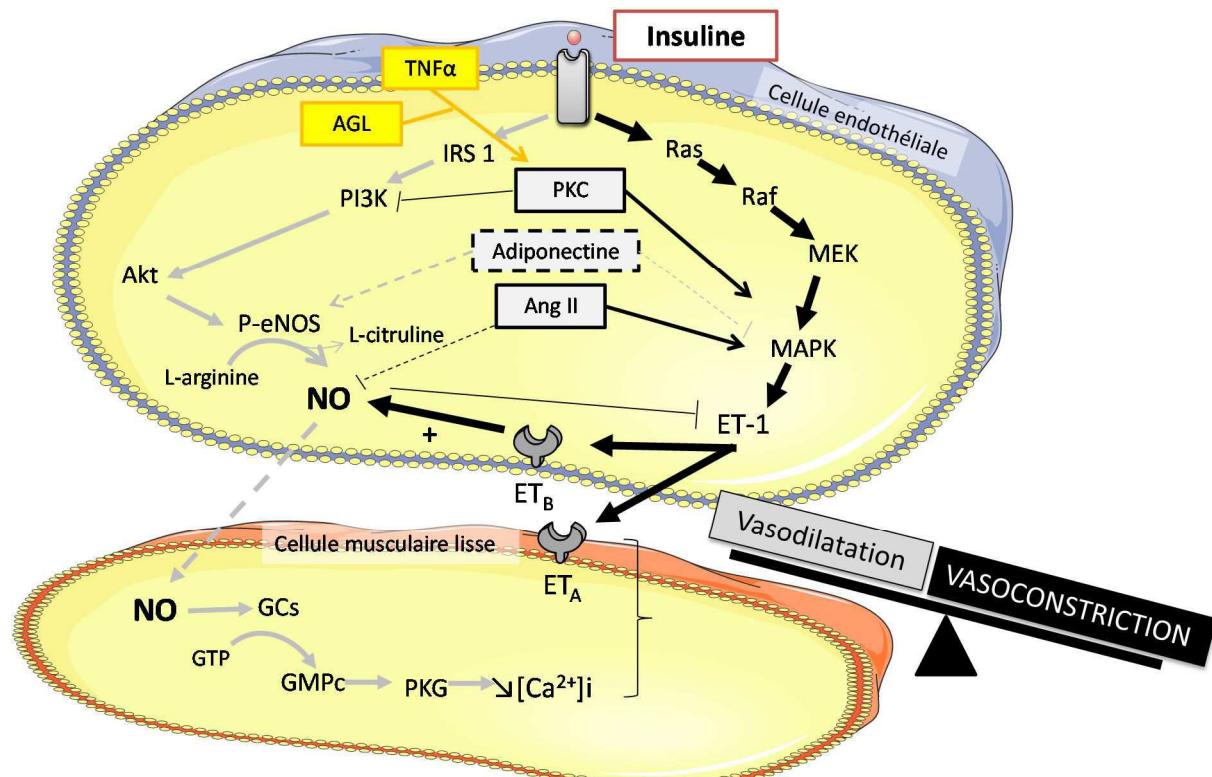


Figure 17: Altération des voies de signalisation endothéliales de l'insuline dans un contexte d'obésité.

IRS1 : *insulin receptor substrate 1* ; TNF α : *tumor necrosis factor α* ; AGL : acides gras libres; PKC: protéine kinase C; Ang II: angiotensine 2; ET-1: endothéline 1 ; ET_A et B : récepteur à l'endothéline ; GTP : guanosine triphosphate ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; PKG : protéine kinase G.



2.4. Impact du syndrome métabolique sur le système nerveux sympathique.

De nombreuses études suggèrent, que le SNS joue un rôle important dans le développement du syndrome métabolique et notamment au niveau des altérations cardiovasculaires. En effet, une sur-activation du SNS entraîne une hypertrophie cardiaque ainsi que des dysfonctions endothéliales (Grassi et Seravalle, 2006).

Chez l'individu atteint d'obésité, la sensibilité des barorécepteurs est diminuée et le ratio LF/HF (*low frequencies/high frequencies*) définissant la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV) est considérablement augmenté (Skrapari et al., 2007). La quantité de masse adipeuse serait d'ailleurs corrélée à la sensibilité des barorécepteurs (Beske et al., 2002), ainsi qu'à l'activité sympathique au niveau musculaire (Alvarez et al., 2002 ; Grassi et al., 1995). On observe également une plus large proportion de récepteurs β_3 -adrénergiques au niveau du TA, responsable d'une suractivation de la lipolyse (Busetto et al., 1993). L'activité du SNS serait également stimulée par une forte production d'AGL, (Paolisso et al., 2000 ; Gadegbeku et al., 2002).

Bien que les mécanismes ne soient pas vraiment clairs, il semblerait qu'une suractivation du SNS participe à l'installation d'une insulino-résistance (Mancia et al., 2007). En effet, l'hyperactivité sympathique, est associée à une baisse de la libération d'insuline associée à une forte production du glucose hépatique (Nonogaki et al., 2000 ; Fehm et al., 2006).

L'hyperactivation sympathique est également impliquée dans les effets pathologiques liés à l'hypertension artérielle, via l'augmentation de la fréquence cardiaque, des résistances vasculaires périphériques et de la rétention rénale en sodium (Grassi et al., 2006). Cependant, il apparaît chez certains sujets obèses ou souffrant d'un syndrome métabolique, que l'hyperactivité sympathique n'est pas toujours associée à des modifications du tonus vasculaire et de la PA (Huggett et al. 2004; Agapitov et al. 2008). En condition physiologique, l'endothélium par la synthèse de facteurs vasoactifs, et notamment du NO, assure un équilibre dans la régulation du tonus vasculaire et joue, par conséquent, un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle. De façon intéressante, il a été rapporté dans un contexte d'obésité, une hypo-réactivité vasculaire face à une stimulation adrénnergique. Cette hypo-réactivité pourrait être liée à une forte production compensatrice de NO au niveau de l'endothélium (Jerez et al. 2012). **Au cours de notre étude n°2, nous nous sommes donc intéressés chez un modèle de rat nourrit avec un régime riche en graisse et en sucre à la**



modulation du tonus vasculaire en réponse à un stress adrénnergique et au rôle potentiel de cette réponse sur la régulation de la pression artérielle.

3. INFLUENCE DU PVAT SUR LA FONCTION VASCULAIRE AU SEIN DES PATHOLOGIES CARDIOMÉTABOLIQUES.

Comme précédemment décrit, le PVAT est un nouvel acteur de la régulation de la fonction endothéliale. De plus, sa nature adipocytaire lui conférant une fonction potentiellement pro-inflammatoire, en fait une cible intéressante quant à la compréhension des mécanismes vasculaires dysfonctionnels, dans le cadre de pathologies cardiométraboliques.

En situation non pathologique, le PVAT semble avoir un rôle plutôt protecteur des vaisseaux et de l'homéostasie vasculaire. Cependant, dans les pathologies métaboliques, le phénotype de ce PVAT est modifié, et ses fonctions vasculaires sont potentiellement délétères. Comme pour le tissu adipeux, l'obésité semble induire une augmentation de la masse du PVAT et une modification de son profil sécrétoire, activant ainsi des processus inflammatoires et oxydants, qui participent à l'apparition de dysfonctions vasculaires.

3.1. Augmentation de la masse du PVAT.

D'après les mesures réalisées par imagerie de résonnance magnétique sur des sujets sains, Rittig K et al. observent que la masse du PVAT de l'artère brachiale est corrélée à la masse du tissu adipeux viscéral ainsi qu'à la masse de TA hépatique (Rittig et al., 2008). Ils observent également une corrélation négative entre la masse de ce PVAT et la sensibilité à l'insuline des sujets, ayant tous des prédispositions à développer un diabète de type 2. Verlohren et son équipe quant à eux, rapportent chez un modèle de rat, un effet anti-contractile du PVAT d'artères mésentériques, plus ou moins important en fonction de la masse du PVAT ajouté dans la cuve à organe isolé (Verlohren et al., 2004). Ces études laissent supposer que la masse du PVAT est un facteur déterminant de l'homéostasie vasculaire.

Différentes études démontrent une augmentation de la masse du PVAT aortique sur des modèles de rats rendus obèses par un régime riche en lipides (high fat diet) (Ma et al., 2010 ; Ketonen et al., 2010), et également une augmentation de la masse du PVAT d'artères mésentériques sur des souris atteintes de syndrome métabolique (New Zealand obese)



(Marchesi et al., 2009). L'excès de PVAT au niveau de l'aorte thoracique, malgré l'absence d'augmentation marquée du TA viscéral, favorise la diminution du taux d'HDL et augmente la prévalence des pathologies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle et la calcification coronarienne et aortique (Britton et al., 2012, Lehman et al., 2010).

Le PVAT serait également, dans certains cas, un excellent prédicteur des pathologies vasculaires (Owen et al., 2013). En effet, ces auteurs décrivent une corrélation positive entre la masse du PVAT épicardique et le développement de dysfonctions coronariennes associées au diabète ou à l'obésité. De plus, le PVAT situé au niveau du sinus rénal serait corrélé au risque d'atteinte de microalbuminurie (Wagner et al., 2012), et la prescription médicamenteuse pour les problèmes d'hypertension du stade 2 serait établi en fonction de la masse de ce TA (Chughtai et al., 2010).

3.2. Modification du profil sécrétoire du PVAT

L'augmentation de la masse adipocytaire dans le cadre de l'obésité, s'accompagne d'un accroissement de la lipolyse adipocytaire. Celle-ci serait liée à une infiltration accrue des macrophages au sein des adipocytes, responsable du phénotype pro-inflammatoire des adipocytes (Kosteli et al., 2010). Les cellules adipeuses du PVAT ne font pas exception, et les agents pro-inflammatoires produits par le PVAT pourraient jouer un rôle néfaste sur la fonction endothéliale vasculaire. La très belle étude de Greenstein, illustre ce phénomène. En effet, sur des artères humaines (glutéale sous cutanée) de patients obèses, ils montrent une altération de la relaxation endothélium-dépendante, restaurée à l'aide d'un inhibiteur de TNF α et d'IL-6 (Greenstein et al., 2009). D'autres études retrouvent une augmentation de ces facteurs pro-inflammatoires au sein de différents types de PVAT, et également une augmentation de la production de molécules d'adhésion (VCAM1, PECAM1, ICAM1) au niveau d'artères mésentériques de souris obèses, responsables d'altérations vasculaires (Marchesi et al., 2009). L'étude du profil inflammatoire de différents tissus adipeux révèle que le PVAT sécrète d'avantage de cytokines pro-inflammatoires que les autres (TA sous cutané et périrénal), en condition basale sur des adipocytes de souris. Ce phénomène serait exacerbé par un régime riche en gras et en sucre, suggérant que le PVAT joue potentiellement un rôle majeur dans l'atteinte inflammatoire du tissu artériel conduisant à l'athérosclérose (Chatterjee et al., 2009).



Les effets vasculaires de la leptine sont peu décrits, et nécessitent davantage d'investigations. Une étude s'est intéressée à l'implication de cette hormone issue du PVAT de coronaires, sur la fonction endothéliale. Celle-ci révèle que dans le cadre d'un syndrome métabolique établit, la leptine serait capable d'inhiber l'activité de la eNOS en phosphorylant son site inhibiteur, la thréonine 495, via l'activation d'une PKC, (Payne et al., 2010).

Contrairement à la leptine, le rôle vasoactif de l'adiponectine a suscité davantage d'intérêt, notamment, dans le cadre de l'étude de la biocommunication entre le PVAT et le tissu artériel. En condition pathologique, comme sa concentration plasmatique, la production d'adiponectine par le PVAT est diminuée (Meijer et al., 2013; Li et al., 2015). Ce phénomène serait corrélé à une augmentation de la production d'EUR par la NADPH oxydase (Antonopoulos et al., 2015), et serait également en lien avec l'installation d'une insulino-résistance. En effet, la vasorelaxation insulino-dépendante au niveau d'artère de résistance musculaire de souris diabétiques (*db/db*) disparaît, et ce phénomène est associé à une diminution de la sécrétion d'adiponectine par le PVAT des artères mésentériques. En effet, lorsque cette hormone est supplémentée dans les cuves d'organe isolé, la relaxation est restaurée. Cette inhibition de la relaxation insulino-dépendante serait liée à une stimulation de la voie JNK (Meijer et al., 2013).

Le stress oxydant semble également jouer un rôle prépondérant au niveau des dysfonctions endothéliales dépendantes du PVAT. Il est bien décrit que l'obésité induit une dérégulation du système rénine-angio-tensine (RAS), caractérisé par une augmentation de la concentration en Ang II circulante (Lastra et al., 2006). Or cette hormone est responsable de l'activation de la NADPH oxydase, source majoritaire de stress oxydant vasculaire sous forme d'anion superoxyde et de peroxyde d'hydrogène (Nguyen et al., 2013). Ce processus, bien que largement décrit au niveau du tissu adipeux de manière générale, n'a été montré que récemment au niveau de différents types de PVAT (Ketonen et al., 2010; Marchesi et al., 2009), accompagné d'une diminution de l'activité du système anti-oxydant (Marchesi et al., 2009, Ketonen et al., 2010, Rebolledo et al., 2010). Ce stress oxydant au niveau du PVAT altère la voie eNOS/NO en limitant la biodisponibilité de l'agent vasodilatateur, comme nous avons pu le décrire précédemment, engendrant une perte des effets anti-contractiles du PVAT, ainsi qu'une altération de la relaxation endothélium-dépendante.



3.3. Quelle place pour le NO?

Comme nous avons pu le voir précédemment, la voie de production du NO joue un rôle essentiel dans la régulation de la fonction vasculaire. La diminution de sa biodisponibilité est fortement impliquée dans l'installation des complications cardiovasculaires liées aux pathologies métaboliques. Son rôle prépondérant dans la régulation des processus hémodynamiques favorisant le métabolisme énergétique au sein des différents tissus, a forcé l'intérêt de son action au sein du tissu adipeux. Par ailleurs, le NO semble aussi pouvoir agir sur de nombreuses cibles cellulaires, notamment par S-nitrosylation, et ainsi modulé directement le métabolisme cellulaire (Chouchani et al., 2013).

3.3.1. Au sein du tissu adipeux :

De nombreuses études rapportent ainsi l'expression de eNOS et de iNOS au sein d'adipocytes de rats (Ribièvre et al., 1996) et d'humains (Elizalde et al., 2000 ; Gaudiot et al., 2000). Le NO est essentiel à la régulation de nombreux processus au sein des adipocytes, mais son action dépend de son site et de son niveau de production, ainsi que de son interaction avec d'autres molécules (**Figure 18**). En effet, en condition physiologique la eNOS produit de faible taux de NO (nM), tandis que la iNOS favorise une forte production de ce gaz (μM), et l'expression de celle-ci est stimulée notamment par TNF α (Stamler et Meissner, 2001 ; Pilon et al., 2004).

Le NO possède un rôle essentiel au sein du tissu adipeux lorsqu'il est produit en proportion physiologique. Sur des souris n'exprimant pas le gène de la eNOS il a été observé une augmentation de leur masse corporelle associée à une insulino-résistance, et au niveau adipocytaire, une diminution de l'expression d'UCP-1, de PPAR γ , et du nombre de mitochondries, résultant d'une diminution de la dépense énergétique (Nisoli et al., 2007)..

L'action du NO au sein de ces cellules adipeuses serait principalement liée à l'activation d'une AMP-Kinase (AMPK), via une PKG stimulée par le GMPc (Jobgen et al., 2006). En effet, l'activation de cette AMPK par le NO permettrait d'augmenter l'expression de PGC-1 α (*PPAR γ co-activator-1 α*), principal régulateur de la biogénèse et de la fonction mitochondriale. Ce PGC-1 α augmente notamment la β -oxydation et les défenses antioxydantes mitochondrielles, ainsi que l'expression d'UCP1, dans les adipocytes bruns (Bossy-Wetzel et Lipton, 2003 ; Kelly et Scarpulla, 2004) et blancs (Clementi et Nisoli, 2005). De plus, le NO faciliterait l'absorption du glucose au sein des adipocytes en activant la



translocation des GLUT4 au niveau de la membrane plasmique, et ce dépendamment (Roy et al., 1998) et indépendamment de l'insuline (Tanaka et al., 2003). Cette AMPK activée permettrait également d'inhiber la synthèse de novo d'acides gras libres, et de favoriser leur oxydation et leur transport dans les mitochondries (Tedesco et al., 2010). Ces différents mécanismes démontrent que le NO permet de préserver une insulino-sensibilité au niveau du tissu adipeux.

Le NO aurait également un rôle important dans la régulation de la masse adipeuse. En effet, une supplémentation en L-arginine, substrat essentiel à la formation de NO, permet de réduire la masse adipeuse de rats diabétiques (Zucker) (Fu et al., 2005 ; Wu et al., 2007), en augmentant notamment l'expression d'AMPK, et de PGC1 α . Ce phénomène pourrait également être expliqué par l'augmentation de l'expression d'UCP-1 (Jankovic et al., 2016).

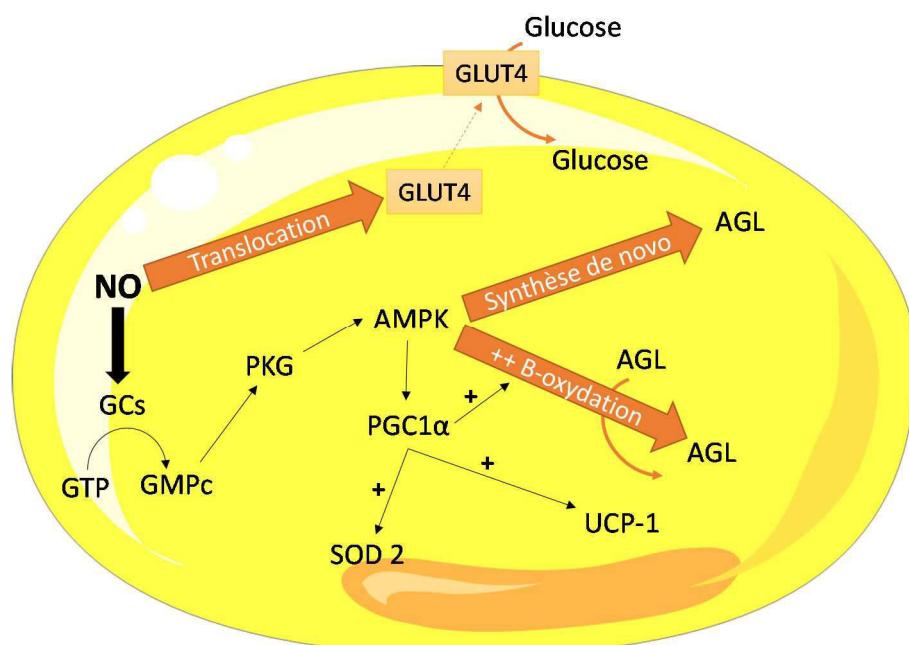


Figure 18 : Représentation de la voie du NO dans la cellule adipeuse.

GLUT4 : transporteur de glucose 4 ; NO : monoxyde d'azote ; GCs : guanylate cyclase soluble ; GTP : guanosine tri-phosphate ; GMPc : guanosine mono-phosphate cyclique ; PKG : protéine kinase G ; AMPK : adénosine monophosphate kinase ; PGC1 α : peroxisome proliferator-activated receptor co-activator 1 α ; SOD : superoxyde dismutase ; UCP1 : uncoupling protein 1 ; AGL : acides gras libres.

3.3.2. Au sein du PVAT :

De nombreuses études ont évalué l'impact de différentes adipokines libérées par le PVAT sur l'expression et l'activation de la eNOS issue des cellules endothéliales (Lohn et al., 2002 ; Gao et al., 2007 ; Payne et al., 2008 et 2009 ; Sun et al., 2013 ; Virdis et al., 2014).



Mais très peu de travaux se sont intéressés aux effets vasculaires liés au NO produit par les cellules adipeuses du PVAT.

L'équipe de Xia a évalué l'influence vasculaire d'un PVAT de souris rendues obèses par un régime riche en gras (High Fat diet) de 20 semaines. L'étude confirme tout d'abord l'expression de eNOS et la production de NO dans le PVAT aortique de ces souris. Dans le PVAT de souris obèses, les auteurs observent une diminution de l'expression de cette protéine associée à une diminution de production de NO. Ils ne retrouvent cependant pas ces résultats au niveau des cellules endothéliales. Une augmentation de la production d'anion superoxyde, dépendante de la eNOS a également été mesurée dans le PVAT HF, suggérant ainsi un découplage de cette enzyme (Xia et al., 2016) (**Figure 19**). Ainsi, le stress oxydant généré par une augmentation de la production d'anion superoxyde et de la diminution de NO dans le PVAT, semble pouvoir participer à l'altération de la fonction endothéliale artérielle de souris obèses.

De manière intéressante, une étude similaire a été conduite par l'équipe de Gil-Ortega et al. mais avec un régime HF plus court (8 semaines) (Gil-Ortega et al., 2010). Les auteurs observent une amélioration de la relaxation endothélium-dépendante, associée à une surproduction de NO au sein du PVAT-HF. Ils notent également une hyperleptinémie chez ces souris HF, positivement corrélée à la production de NO au sein du PVAT, suggérant ainsi une stimulation de l'activité des NOS par la leptine. En effet, ceci a été démontré par Mehebik et al., la leptine activerait la eNOS exprimée par les adipocytes, via la phosphorylation de la serine 1179 et de la thréonine 497, grâce à des messagers tels que JAK2/PKA/MAPK (Mehebik et al., 2005). Ce phénomène n'est pas dépendant de la masse du PVAT, puisque sur des souris ob/ob, rendues génétiquement obèses par une déficience de production de leptine, le PVAT mésentérique contient peu de NO malgré une masse importante (Gil Ortega et al., 2010). A noter, qu'un traitement de ces mêmes adipocytes à la leptine permet d'augmenter considérablement leur production de NO.

Ainsi, il semblerait que lors de la phase précoce de l'installation de la pathologie, le PVAT pourrait jouer un rôle de compensation afin de prévenir l'installation de la dysfonction vasculaire mais, lors de l'évolution de la pathologie, contribuer au développement de la dysfonction endothéliale.

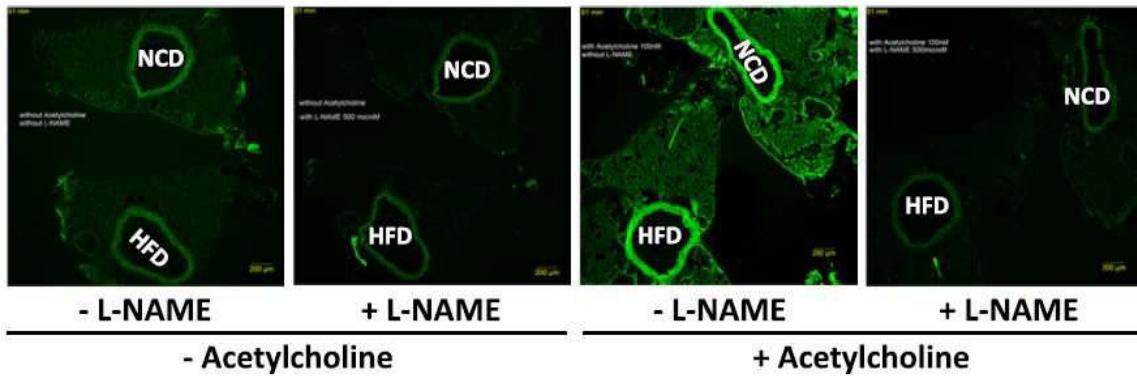


Figure 19: Production de NO par le TA, déterminée par 4,5-diaminofluorescein diacetate (DAF-2 DA). (Xia et al., 2015).

Bien que le nombre d'études traitant des effets du PVAT sur la fonction vasculaire en condition pathologique ait augmenté depuis quelques années, il reste encore beaucoup de mécanismes à explorer. En effet, la plupart des études se basent sur des corrélations cliniques, sans être capable de présenter des preuves physiologiques de la biocommunication entre le PVAT et les tissus vasculaires. De plus, l'hétérogénéité phénotypique du PVAT en fonction des territoires vasculaires, ainsi que la grande diversité des adipokines qu'il sécrète, offrent de nombreuses perspectives de recherche dans ce domaine.

Ainsi, malgré le peu de littérature disponible, il semble que ce tissu spécifique puisse jouer un rôle important dans le développement des complications cardiovasculaires. Faisant ainsi de ce tissu, une cible thérapeutique potentiellement intéressante.



Partie II - Ce qu'il faut retenir :

- ✓ Le stress oxydant joue un rôle clé dans l'apparition des dysfonctions endothéliales.
- ✓ L'hyperglycémie aigue induit des altérations transitoires de la fonction endothéliale, qui, à répétition, peut participer au développement de pathologies cardiovasculaires.
- ✓ L'obésité associée au syndrome métabolique est caractérisée par des complications cardiovasculaires initiées par une dysfonction endothéliale vasculaire chronique.
- ✓ L'obésité et l'insulino-résistance favorisent l'hyperactivité du système nerveux sympathique, qui est à l'origine d'une hypertension artérielle chez des patients atteints de syndrome métabolique. Pourtant, dans certains cas, aucune altération de la pression artérielle n'est observée.
- ✓ Le tissu adipeux périvasculaire semble pouvoir être un acteur non négligeable dans le développement des dysfonctions vasculaires en condition d'obésité.