Journal de la Société de Biologie, 198 (3), 279-286 (2004)

Effet de la concentration du glucose circulant sur la fonction vasculaire au cours du vieillissement. Action sur les flux calciques et la vasomotricité induite par les peptides d'élastine

par Mylène Pezet, Jean Verdetti & Gilles Faury

Laboratoire Développement et Vieillissement de l'Endothélium, Université Joseph Fourier-EMI INSERM 0219-CEA, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 9, France. E-mail : Gilles.Faury@ujf-grenoble.fr

Reçu le 5 avril 2004

RÉSUMÉ

La glycémie est un paramètre physiologique qui est finement régulé afin d'assurer un apport énergétique optimal aux cellules de l'organisme malgré la variation des besoins tissulaires en glucose. L'altération physiopathologique du système de régulation de la glycémie conduit à des dysfonctionnements de nombreux types cellulaires. Par exemple, le diabète augmente de façon considérable la morbidité et la mortalité liées à des accidents cardiovasculaires et constitue aujourd'hui un problème de santé publique majeur. De nombreux travaux *in vivo* et *in vitro* ont étudié l'impact du taux de glucose extracellulaire sur les cellules musculaires lisses et endothéliales vasculaires. L'expression ainsi que l'activité de protéines impliquées dans des processus variés comme la vasodilatation (eNOS), l'adhérence cellulaire endothéliale (ICAM-1, VCAM-1), le transport de glucose (GLUT-1) ou encore la production de radicaux libres sont régulés par la glycémie. Les récepteurs nucléaires de la famille des PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) impliqués dans le contrôle du métabolisme lipidique et glucidique semblent par ailleurs exercer une action vasculaire directe dans la régulation, par le taux de glucose extracellulaire, de fonctions cellulaires, renforçant leur position de cible pharmacologique d'intérêt dans la préservation voire l'amélioration de la fonction vasculaire. La glycémie intervient également dans la régulation de processus généraux comme la prolifération et la mort cellulaire. Concernant la fonction contractile des vaisseaux, l'hypoglycémie et l'hyperglycémie modulent la réactivité vasculaire en agissant au niveau de la production de substances vasomotrices et de la réponse cellulaire à ces molécules en modifiant notamment l'activité de canaux ioniques (K^+ et Ca^{2+}) ou en interférant avec certaines voies de signalisation (NO). Par exemple, l'effet vasorelaxant des peptides d'élastine est modulée en fonction de l'âge par l'action régulatrice qu'exerce la glycémie sur l'activité des canaux calciques endothéliaux. Les variations anormales chroniques du taux de glucose circulant semblent donc être directement responsables de l'altération de la fonction endothéliale et musculaire lisse dans la pathogenèse cardiovasculaire des patients souffrant de dérégulations de la glycémie.

SUMMARY Effect of glucose concentration on vascular function in aging. Action on calcium fluxes and vasomotricity induced by elastin peptides

Glycemia is a physiological parameter tightly regulated for an optimal energetic supply to the organism, in spite of variable tissular glucose needs. Physiopathological alteration of glycemic regulation leads to dysfunctions of many cell types. For example, diabetes considerably increases morbidity and mortality linked to cardiovascular pathologies and constitute nowadays a serious public health problem. Many *in vivo* and *in vitro* studies have investigated the impact of extracellular glucose concentration on smooth muscle and endothelial cells. Glycemia regulates expression and activity of proteins implicated in various processes, such as vasodilation (eNOS), cellular adherence (ICAM-1, VCAM-1), glucose transport (GLUT-1) or free radical generation. Nuclear receptors of the PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) family which are implicated in glucose and lipid metabolism control, seem to have direct vascular actions, in the regulation of cellular functions by extracellular glucose, reinforcing their status of pharmacological targets for preservation and improvement of vascular function. More general processes, such as cellular proliferation and cell death, are also influenced by glucose concentration. Concer-

ning the contractile function, hypoglycemia and hyperglycemia modulate vascular reactivity while acting on the vasoactive substances level and the cellular response to these molecules. In particular they act on variation of ionic channels (K^+, Ca^{2+}) activity or by interfering with some signaling pathways (NO). For example, the age-dependant vasodilation and endothelial calcium influx induced by elastin peptide are modulated by extracellular glucose levels. In conclusion, abnormal chronic variations of circulating glucose levels seem to be directly responsible for endothelial and smooth muscle cell dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular abnormalities of patients presenting glycemia dysregulations.

INTRODUCTION

La glycémie est finement régulée chez la plupart des individus. Physiologiquement, en dehors d'épisodes de courte durée (par exemple après un repas), la glycémie est maintenue proche d'une valeur constante permettant d'assurer un approvisionnement énergétique optimal à toutes les cellules de l'organisme. Lorsque des événements viennent perturber cet équilibre, comme l'apport de glucose dans le sang dû à la digestion ou au contraire une amorce de diminution de ce taux en raison d'une période de jeûne, les cellules pancréatiques sécrètent des hormones tendant à rétablir la concentration normale du glucose plasmatique. Cependant, il existe un certain nombre de situations physiologiques ou pathologiques dans lesquelles ces mécanismes de régulation peuvent être invalidés, les conséquences de ces dysfonctionnements étant la présence à long terme d'une glycémie anormale chez les individus touchés. Concernant les élévations de la glycémie dans la population générale, le diabète en est sans doute l'exemple le plus représentatif. Il faut toutefois citer aussi le vieillissement, processus au cours duquel la fréquence des intolérances au glucose augmente, de même que la fréquence des cas de patients atteints en particulier de diabète de type II (Chang *et al.*, 2003). Dans la population vieillissante, on peut aussi noter la présence d'hypoglycémies dues à un dosage inadéquat des traitements antidiabétiques.

Les conséquences des altérations de la glycémie sont sensibles sur de nombreux organes et leurs manifestations sont variées, allant pour l'hypoglycémie du vertige au coma diabétique, et pour l'hyperglycémie de complications aiguës comme la polydipsie, la polyurie, à des complications chroniques sévères affectant de nombreux organes (rétinopathie, néphropathie, neuropathie...). Les chapitres suivants sont consacrés à la description de ces phénomènes dans le système vasculaire, c'est-à-dire les conséquences des modifications du taux de glucose extracellulaire sur la fonction des cellules vasculaires.

MODIFICATIONS DE LA CONCENTRATION DU GLUCOSE EXTRACELLULAIRE ET FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME VASCULAIRE

Concernant le système vasculaire, sujet de la présente revue, de nombreuses modifications de fonctions cellulaires liées à des modifications de la glycémie (ou du taux de glucose extracellulaire) ont été observées aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Par exemple, il a été constaté *in vivo* que des artères cérébrales porcines se dilatent lors d'un épisode hypoglycémique, et que cette dilatation est médiée au moins en partie, par la production de monoxyde d'azote (NO) par les cellules vasculaires (Ruth *et al.*, 1993 ; Ichord *et al.*, 1994 ; Park *et al.*, 1995). Les contributions relatives des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires seront discutées dans les chapitres suivants.

Par la suite, afin d'alléger le texte, des concentrations de glucose extracellulaire plus élevées ou moins élevées que la normale, par exemple sur cellules en culture, seront nommées respectivement hyperglycémie et hypoglycémie, même si cette terminologie est quelque peu impropre.

Effets sur les cellules musculaires lisses vasculaires

Les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) sont sensibles à la concentration du glucose extracellulaire, qui peut retentir sur la fonction contractile des vaisseaux. Il a été observé que l'importation par les CMLV de la leucine présente dans le milieu extracellulaire, c'est-à-dire une étape de la synthèse des protéines, est stimulée par l'hypoglycémie (Low *et al.*, 1994). Il a aussi été montré que l'hypoglycémie et l'hypoxie induisent une altération de la fonction des canaux K^+ sensibles à l'ATP (K_{ATP}) diminuant la sensibilité de l'aorte de rat au levcromakalim, un ouvreur de canaux K_{ATP} de référence induisant une vasodilatation (Husken *et al.*, 1997).

L'hyperglycémie semble influencer, dans les CMLV, un nombre de processus plus varié. Un taux élevé de glucose extracellulaire inhibe les effets antiprolifératifs de l'oestradiol (à forte concentration) sur les CMLV (Somjen *et al.*, 2004 ; Ling *et al.*, 2002) et stimule la prolifération de ces cellules, en particulier en réponse au PDGF, au TGF-β1 et à l'angiotensine II (Little *et al.*, 2003 ; Sodhi *et al.*, 2003 ; Shaw *et al.*, 2003). L'hyperglycémie induit aussi une diminution de l'expression du transporteur de glucose GLUT-1 dans les CMLV (Alpert *et al.*, 2002). Par ailleurs, des rats rendus expérimentalement diabétiques par la streptozotocine possèdent des CMLV qui produisent plus d'ostéopontine, une protéine matricielle impliquée entre autres dans l'angiogenèse et l'invasion métastatique, *via* l'activation par le glucose d'un élément de réponse proche du promoteur du gène de l'ostéopontine (Mori *et al.*, 2002 ; Asaumi *et al.*, 2003). L'hyperglycémie induit aussi une nécrose des CMLV de

l'aorte médiée par la formation de H_2O_2 (Peiro *et al.*, 2001), alors qu'elle inhibe l'apoptose des CMLV dans les artères coronaires, en accroissant la production de protéines anti-apoptotiques bcl-xL et bfl-1/A1 (Sakuma *et al.*, 2002). Enfin, concernant la fonction contractile des vaisseaux sanguins, il est suggéré que des taux élevés de glucose extracellulaire inhibent la dilatation dépendante des CMLV induite par des agents, comme l'isoprotérénol, induisant l'élévation de l'AMPc dans ces cellules. La diminution par le glucose de l'activité de canaux K^+ dépendants du voltage présents sur les membranes des CMLV serait impliquée dans ce mécanisme (Li *et al.*, 2003).

Effets sur les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales sont particulièrement sensibles aux variations de la concentration du glucose extracellulaire. Les situations d'hypoglycémie et d'hypoxie stimulent l'expression de la molécule d'adhérence ICAM-1 par les cellules endothéliales en culture (Buras *et al.*, 2000) et l'expression de la protéine du choc thermique HSP 70 (Gobbel *et al.*, 1995). De même, la déficience en glucose de cultures de cellules endothéliales de capillaire cérébral augmente la quantité d'ARNm du transporteur du glucose GLUT1 par un mécanisme post-transcriptionnel qui stabilise le transcrit (Boado & Pardridge,

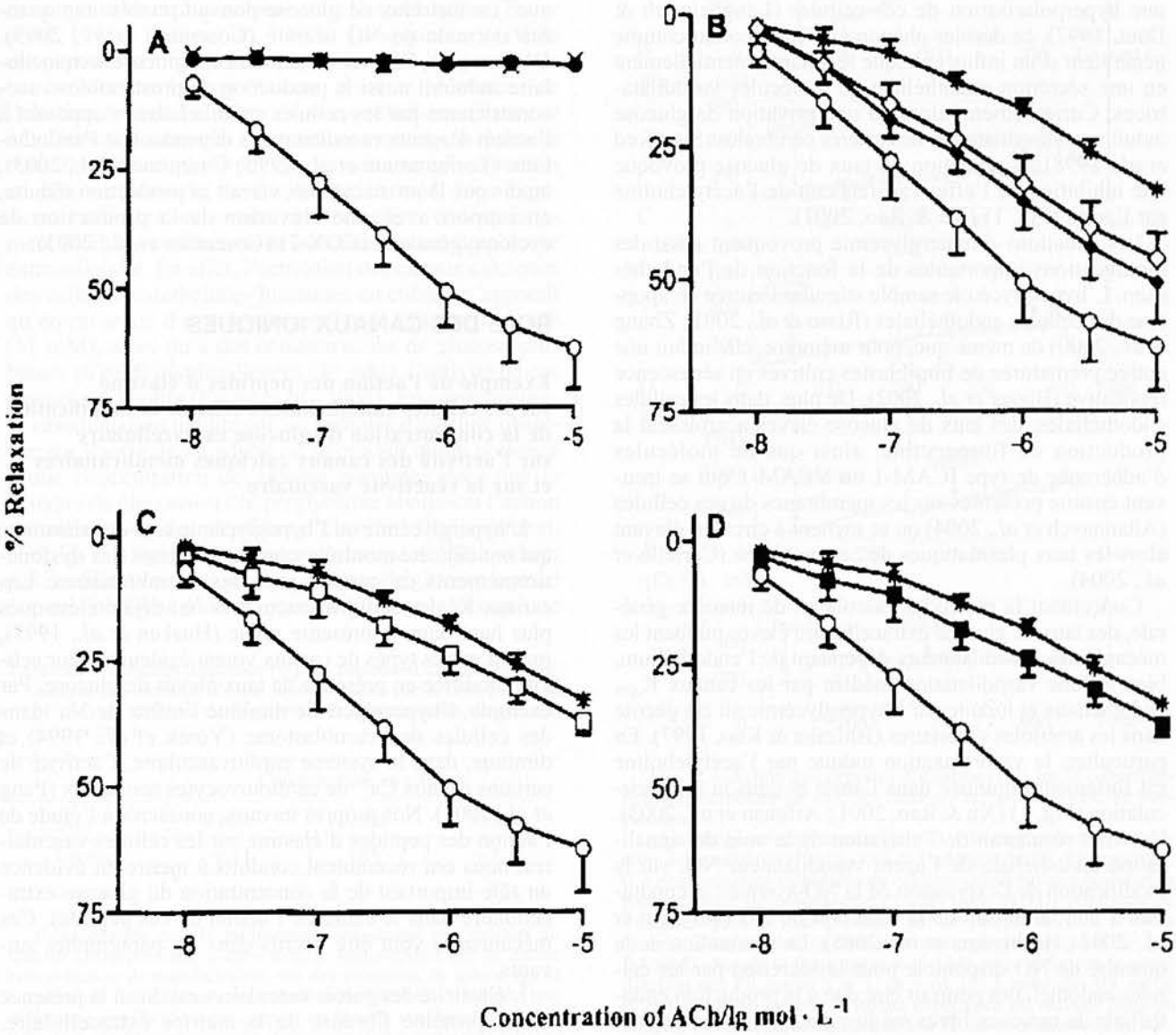

FIG. 1. – Variation de la tension d'anneaux aortiques de lapin à des concentrations croissantes d'acétylcholine.
○ = Témoin ; ● = Anneaux désendothélialisés ; X = L-NMMA ; ◆ = Glucose 7,5 mmol/L ; ◇ = Glucose 15 mmol/L ; * = Glucose 30 mmol/L ; ■ = Glucose 30 mmol/L + Vitamine C 0,1 g/L ; □ = Glucose 30 mmol/L + MnTMPyP 0,1 g/L ; n = 7. Tension basale = (2,3 ± 0,4) g. Figure reproduite à partir de l'article : Xu B. & Rao M. R., High concentration of glucose inhibits endothelium-dependent vasorelaxation of rabbit aortic artery. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2001, *22*, 861-864, avec la permission de Acta Pharmacologica Sinica.

1993). L'hypoglycémie active aussi le cotransporteur glucose-Na^+ « SGLT » dans les cellules endothéliales cultivées (Nishizaki & Matsuoka, 1998). *In vivo*, l'hypoglycémie réduit la perméabilité endothéliale des vaisseaux cérébraux à des colorants ou des protéines (Oztas & Camurcu, 1989 ; Hsu & Hedley-Whyte, 1980). La réactivité vasculaire dépendante de l'endothélium est également affectée par la modification du taux de glucose. *In vitro*, par exemple, l'hypoglycémie stimule la production endothéliale de prostacycline, une prostaglandine vasodilatatrice, induite par la thrombine (Watanabe & Jaffe, 1995). Allant dans le même sens que ce processus, il a aussi été observé qu'une privation de D-glucose pour des cellules endothéliales coronaires pouvait activer des canaux K_{ATP} membranaires, conduisant à une hyperpolarisation de ces cellules (Langheinrich & Daut, 1997), ce dernier phénomène étant connu comme générateur d'un influx calcique résultant potentiellement en une sécrétion endothéliale de molécules vasodilatatrices. Curieusement, alors qu'une privation de glucose induit une vasodilatation des artères cérébrales (Swafford *et al.*, 1998), la réduction du taux de glucose provoque une inhibition de l'effet vasorelaxant de l'acétylcholine sur l'aorte (Fig. 1) (Xu & Rao, 2001).

Les situations d'hyperglycémie provoquent aussi des modifications importantes de la fonction de l'endothélium. L'hyperglycémie semble stimuler l'entrée en apoptose des cellules endothéliales (Risso *et al.*, 2001 ; Zhang *et al.*, 2000) de même que, pour mémoire, elle induit une entrée prématurée de fibroblastes cultivés en sénescence réplicative (Blazer *et al.*, 2002). De plus, dans les cellules endothéliales, des taux de glucose élevés accroissent la production de fibronectine, ainsi que de molécules d'adhérence de type ICAM-1 ou VCAM-1 qui se trouvent ensuite présentes sur les membranes de ces cellules (Altannavch *et al.*, 2004) ou se mettent à circuler, élevant alors les taux plasmatiques de ces protéines (Ceriello *et al.*, 2004).

Concernant la réactivité vasculaire, de manière générale, des taux de glucose extracellulaire élevés inhibent les mécanismes vasodilatateurs dépendant de l'endothélium, bien qu'une vasodilatation médiée par les canaux K_{ATP} endothéliaux et induite par l'hyperglycémie ait été décrite dans les artérioles coronaires (Ishizaka & Kuo, 1997). En particulier, la vasorelaxation induite par l'acétylcholine est fortement diminuée dans l'aorte et dans la microcirculation (Fig. 1) (Xu & Rao, 2001 ; Affonso *et al.*, 2003). Cet effet résulterait de l'altération de la voie de signalisation endothéliale de l'agent vasodilatateur NO, *via* la modification de l'expression de la NO-synthase et conduisant à une inhibition de la sécrétion de NO (Noyman *et al.*, 2002 ; Hoshiyama *et al.*, 2003). La diminution de la quantité de NO disponible pour la sécrétion par les cellules endothéliales pourrait être due à la production endothéliale de radicaux libres médiée par l'élévation de l'activité de la protéine kinase C induite par l'hyperglycémie (Pricci *et al.*, 2003 ; Cosentino *et al.*, 2003). Etayant cette hypothèse, l'augmentation de l'AMPc par de fortes concentrations extracellulaires de glucose *via* l'activation de l'adénylate cyclase, inhibe la glucose-6-phosphate déshydrogénase, principale source de NADPH, exposant ainsi l'endothelium aux attaques oxydantes (Zhang *et al.*, 2000). Ces radicaux libres interagiraient avec NO, diminuant ainsi la disponibilité de ce dernier, pour former par exemple, du peroxynitrite qui pourrait contribuer à l'atteinte de la paroi vasculaire (Noyman *et al.*, 2002 ; Hoshiyama *et al.*, 2003 ; Pricci *et al.*, 2003 ; Cosentino *et al.*, 2003). Cependant, l'importance physiologique et fonctionnelle de cette production de radicaux libres est encore peu claire. Certaines études ont montré que l'adjonction d'antioxydants ne modifiait pas, ou très peu, l'inhibition par l'hyperglycémie de la vasodilatation provoquée par l'acétylcholine (Fig. 1) (Xu & Rao, 2001) alors que d'autres travaux ont montré que l'adjonction d'antioxydants sur les cellules endothéliales cultivées avec un fort taux de glucose pouvait rétablir une quantité normale de NO sécrété (Cosentino *et al.*, 2003). D'autre part, l'élévation du taux de glucose extracellulaire induirait aussi la production de prostanoïdes vasoconstricteurs par les cellules endothéliales, s'opposant à l'action d'agents vasodilatateurs dépendant de l'endothélium (Tesfamariam *et al.*, 1990 ; Cosentino *et al.*, 2003), tandis que la prostacycline, verrait sa production réduite, en rapport avec une élévation de la production de cyclooxygénase-2 (COX-2) (Cosentino *et al.*, 2003).

ROLE DES CANAUX IONIQUES

Exemple de l'action des peptides d'élastine sur les cellules endothéliales : effet de la modification de la concentration de glucose extracellulaire sur l'activité des canaux calciques membranaires et sur la réactivité vasculaire

L'hyperglycémie ou l'hypoglycémie sont des situations qui ont déjà été montrées comme induisant des dysfonctionnements de canaux ioniques membranaires. Les canaux K^+ des cellules vasculaires ont déjà été évoqués plus haut dans la présente revue (Husken *et al.*, 1997), mais d'autres types de canaux voient également leur activité modifiée en présence de taux élevés de glucose. Par exemple, l'hyperglycémie diminue l'influx de Na^+ dans des cellules de neuroblastome (Yorek *et al.*, 1994) et diminue, dans le système cardiovasculaire, l'activité de certains canaux Ca^{2+} de cardiomyocytes néonataux (Pang *et al.*, 2002). Nos propres travaux, consacrés à l'étude de l'action des peptides d'élastine sur les cellules vasculaires, nous ont récemment conduits à mettre en évidence un rôle important de la concentration du glucose extracellulaire dans le cadre de l'action de ces peptides. Ces mécanismes vont être décrits dans les paragraphes suivants.

L'élasticité des parois vasculaires est due à la présence d'une protéine fibreuse de la matrice extracellulaire, l'élastine. Au cours du vieillissement ou des pathologies vasculaires, l'élastine est dégradée en peptides qui peuvent devenir circulants et qui possèdent un récepteur à haute affinité, présent sur la membrane des cellules vasculaires. Nous avions montré que les peptides d'élastine,

à des concentrations physiologiques dans la circulation, provoquent, sur des anneaux aortiques de rat adulte, une vasodilatation dépendant de l'endothélium et de la dose (Faury *et al.*, 1994 ; Faury *et al.*, 1995), mais n'exercent pas cette activité sur des anneaux de rat jeune ou âgé (Faury *et al.*, 1997). Cette activité, médiée par le NO et des prostanoïdes, est initiée par la fixation de ces peptides sur le récepteur à haute affinité de l'élastine-laminine, et plus particulièrement sur sa sous-unité de 67 kDa (Faury *et al.*, 1994 ; Faury *et al.*, 1995). Nous avions mis en évidence, sur des cellules endothéliales humaines en culture, que les peptides d'élastine provoquent, par l'intermédiaire de l'activation de canaux Ca^{2+} et donc d'une entrée de calcium extracellulaire, une élévation de la teneur en calcium libre nucléaire et cytosolique (Fig. 2), ce qui pourrait expliquer leur action vasodilatatrice (Faury *et al.*, 1998a ; Faury *et al.*, 1998b). La séquence VGV de ces peptides semble suffisante pour induire l'ensemble de ces activités, et la tropoélastine, protéine précurseur de l'élastine, exerce les mêmes actions cellulaires (Faury *et al.*, 1998a). Toutes ces expériences avaient été réalisées dans des milieux physiologiques ayant une concentration en glucose normale, de l'ordre de 11 mM. Nos expériences récentes ont montré que ces effets étaient fortement modulés en fonction de la concentration du glucose extracellulaire. En effet, l'activation des canaux calciques des cellules endothéliales humaines en culture n'apparaît qu'en présence d'une concentration de glucose normale (11 mM), alors qu'à des concentrations de glucose plus basses (0 mM) ou plus élevées (33 mM), l'activité de ces canaux est perdue (Faury *et al.*, 2003). En conséquence, la vasodilatation induite par les peptides d'élastine observée sur l'aorte de rat adulte ne se produit qu'en présence d'une concentration de glucose normale, alors que le manque de glucose ou l'hyperglycémie abolissent l'action vasodilatatrice des peptides d'élastine. Curieusement, chez les rats âgés, les peptides d'élastine ne déclenchent pas de dilatation aortique, en présence de glucose normal (11 mM) ou lors d'un manque de glucose, alors qu'une concentration élevée de glucose (33 mM) restaure l'action vasodilatatrice des peptides d'élastine (Tableau I) (Faury *et al.*, 2003).

TABLEAU I. – Action dilatatrice (%) des peptides d'élastine 10^{-4} mg/mL sur des anneaux d'aorte précontractés par la noradrénaline (1 µM) en fonction de l'âge et de la concentration de glucose extracellulaire.

	Concentration en glucose		
Âge	0 mM	11 mM	33 mM
6 mois	+ 1	– 18*	+ 2
30 mois	+ 6	0	– 11*

Dans chaque cas, le pourcentage est donné par rapport au témoin correspondant, c'est-à-dire le tonus induit par la même concentration de noradrénaline, sur des vaisseaux de même âge et en présence de la même concentration de glucose. * indique une différence significative par rapport au témoin correspondant ($P \leq 0,05$, test *t* de Student apparié). Tableau réalisé à partir de l'article : Faury G., Robert L. & Verdetti J., The age-dependent vasodilatation and endothelial calcium influx induced by elastin peptides are modulated by extracellular glucose level. *Biomed. Pharmacother.*, 2003, *57 (5-6)*, 216-222 et d'autres données non publiées antérieurement.

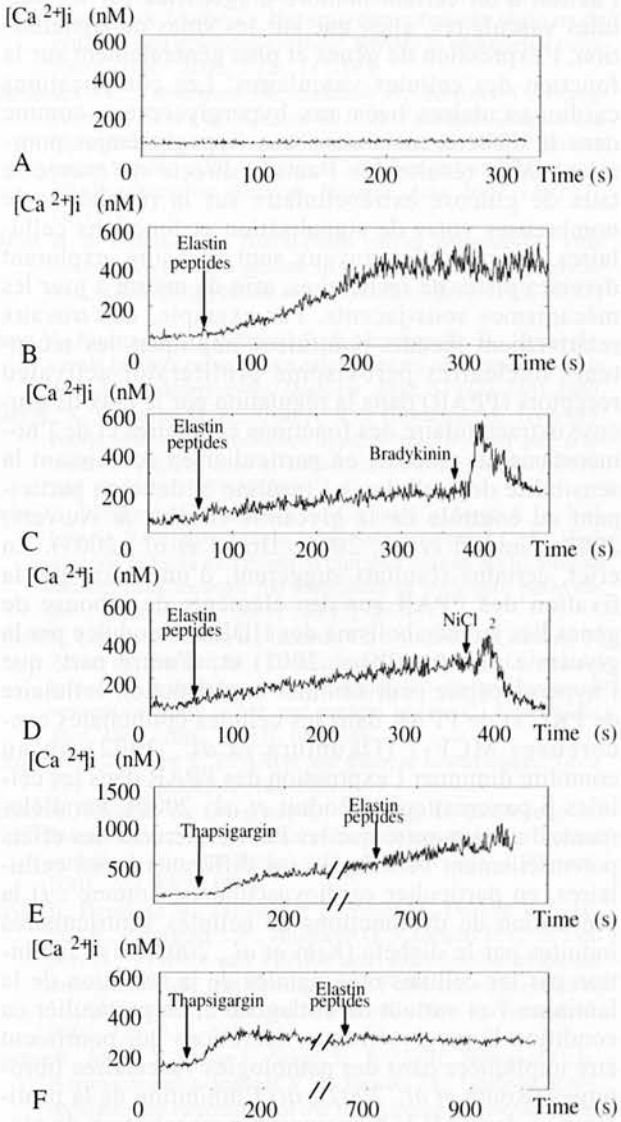

FIG. 2. – Action des peptides d'élastine (PE) sur la concentration intracellulaire de calcium dans les cellules HUVEC en suspension.

(A) Enregistrement témoin (n = 2). (B) Augmentation du calcium intracellulaire ($[Ca^{2+}]_i$) lors de l'addition de PE (10^{-2} mg/mL). (C) Augmentation transitoire du calcium intracellulaire déclenchée par l'addition de bradykinine (1 µM) (n = 5). (D) Abolition de l'augmentation du $[Ca^{2+}]_i$ induite par les PE, par le $NiCl_2$ (1 mM) (n = 4). (E) L'incubation dans un tampon physiologique ($[Ca^{2+}]_e$ = 2,4 mM) avec de la thapsigargine (1 µM) ne modifie pas le profil d'action des PE sur le $[Ca^{2+}]_i$ (n = 6). (F) L'effet des PE sur le $[Ca^{2+}]_i$ est aboli lorsque la même expérience est réalisée dans un tampon physiologique contenant une faible concentration en calcium ($[Ca^{2+}]_{extracellulaire} \approx 10^{-7}$ M) (n = 5).

Figure reproduite à partir de l'article : Faury G., Usson Y., Robert-Nicoud M., Robert L. & Verdetti J., Nuclear and cytoplasmic free calcium level changes induced by elastin peptides in human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, *95*, 2967-2972.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La concentration extracellulaire de glucose semble donc exercer un rôle majeur dans la modulation de l'action d'un certain nombre d'agonistes sur les cellules vasculaires, ainsi que sur les voies de signalisation, l'expression de gènes et plus généralement sur la fonction des cellules vasculaires. Les complications cardiovasculaires liées aux hyperglycémies, comme dans le diabète, mais aussi aux hypoglycémies pourraient donc résulter de l'action directe qu'exerce le taux de glucose extracellulaire sur la régulation de nombreuses voies de signalisation et fonctions cellulaires. De multiples travaux sont en cours, explorant diverses pistes de recherches, afin de mettre à jour les mécanismes sous-jacents. Par exemple, des travaux relativement récents pourraient impliquer les récepteurs nucléaires peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) dans la régulation par le taux de glucose extracellulaire des fonctions cellulaires et de l'homéostasie du glucose, en particulier en accroissant la sensibilité des cellules à l'insuline et donc en participant au contrôle de la glycémie (Picard & Auwerx, 2002 ; Gurnell *et al.*, 2003 ; Brand *et al.*, 2003). En effet, certains résultats suggèrent, d'une part, que la fixation des PPAR sur des éléments de réponse de gènes liés au métabolisme des HDL est modulée par la glycémie (Tu & Albers, 2001) et, d'autre part, que l'hyperglycémie peut stimuler la production cellulaire de PKC et de PPAR dans les cellules épithéliales cancéreuses MCF-7 (Okumura *et al.*, 2002) ou au contraire diminuer l'expression des PPAR dans les cellules β-pancréatiques (Roduit *et al.*, 2000). Parallèlement, il a été montré que les PPAR exercent des effets potentiellement bénéfiques sur différents types cellulaires, en particulier cardiovasculaires, comme : *i*) la prévention de dysfonctions de cellules ventriculaires induites par le diabète (Kim *et al.*, 2003), *ii*) l'inhibition par les cellules mésangiales de la sécrétion de la laminine 1 et surtout du collagène 1, en particulier en condition hyperglycémique, sécrétions qui pourraient être impliquées dans des pathologies vasculaires fibrotiques (Routh *et al.*, 2002), *iii*) l'inhibition de la prolifération des CMLV humaines, à concentration de glucose normale et pas en situation d'hyperglycémie, ainsi que de la production de protéoglycanes et de glycosaminoglycanes (Nigro *et al.*, 2002), mécanismes impliqués dans l'athérogenèse, et *iv*) l'inhibition de l'expression de VCAM-1 et de la translocation vers le noyau du facteur de transcription NF-κB par les cellules endothéliales, éléments-clés du recrutement des monocytes par interaction avec l'endothélium au cours de l'inflammation (Rival *et al.*, 2002). L'ensemble de ces résultats semble donc postuler pour un rôle potentiellement important des PPAR dans la modulation des fonctions cellulaires par la glycémie, au moins vasculaires. D'autres pistes non négligeables, concernant par exemple le rôle de la PKC, sont aussi en cours d'exploration et un certain nombre de résultats importants seront sans doute obtenus dans un prochain avenir.

BIBLIOGRAPHIE

Affonso F. de S., Cailleaux S., Pinto L. F., Gomes M. de B. & Tibirica E., Effects of high glucose concentrations on the endothelial function of the renal microcirculation of rabbits. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2003, *81 (2)*, 156-160, 161-165.

Alpert E., Gruzman A., Totary H., Kaiser N., Reich R. & Sasson S., A natural protective mechanism against hyperglycaemia in vascular endothelial and smooth-muscle cells: role of glucose and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid. *Biochem. J.*, 2002, *362 (Pt 2)*, 413-422.

Altannavch T. S., Roubalova K., Kucera P. & Andel M., Effect of high glucose concentrations on expression of ELAM-1, VCAM-1 and ICAM-1 in HUVEC with and without cytokine activation. *Physiol Res.*, 2004, *53 (1)*, 77-82.

Asaumi S., Takemoto M., Yokote K., Ridall A. L., Butler W. T., Fujimoto M., Kobayashi K., Kawamura H., Take A., Saito Y. & Mori S., Identification and characterization of high glucose and glucosamine responsive element in the rat osteopontin promoter. *J. Diabetes Complications*, 2003, *17 (1)*, 34-38.

Blazer S., Khankin E., Segev Y., Ofir R., Yalon-Hacohen M., Kra-Oz Z., Gottfried Y., Larisch S. & Skorecki K. L., High glucose-induced replicative senescence: point of no return and effect of telomerase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, *296*, 93-101.

Boado R. J. & Pardridge W. M., Glucose deprivation causes post-transcriptional enhancement of brain capillary endothelial glucose transporter gene expression *via* GLUT1 mRNA stabilization. *J. Neurochem.*, 1993, *60 (6)*, 2290-2296.

Brand C. L., Sturis J., Gotfredsen C. F., Fleckner J., Fledelius C., Hansen B. F., Andersen B., Ye J. M., Sauerberg P. & Wassermann K., Dual PPARalpha/gamma activation provides enhanced improvement of insulin sensitivity and glycemic control in ZDF rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, *284 (4)*, E841-E854.

Buras J. A., Stahl G. L., Svoboda K. K. & Reenstra W. R., Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2000, *278 (2)*, C292-C302.

Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L., Assaloni R., Da Ros R., Maier A., Esposito K. & Giugliano D., Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*, 2004, *53 (3)*, 701-710.

Chang A. M. & Halter J. B., Aging and insulin secretion. *Am. J. Physiol.*, 2003, *284*, E7-E12

Cosentino F., Eto M., De Paolis P., van der Loo B., Bachschmid M., Ullrich V., Kouroedov A., Delli Gatti C., Joch H., Volpe M. & Luscher T. F., High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*, 2003, *107 (7)*, 1017-1023.

Faury G., Chabaud A., Ristori M. T., Robert L. & Verdetti J., Effect of age on the vasodilatory action of elastin peptides. *Mech. Ageing Dev.*, 1997, *95*, 31-42.

Faury G., Garnier S., Weiss A. S., Wallach J., Fülöp T. Jr, Jacob M. P., Mecham R. P., Robert L. & Verdetti J., Action of tropoelastin and synthetic elastin sequences on vascular tone and on free Ca^{2+} level in human vascular endothelial cells. *Circ. Res.*, 1998, *82*, 328-336.

Faury G., Ristori M. T., Verdetti J., Jacob M. P. & Robert L., Rôle du récepteur de l'élastine-laminine dans la vasorégulation. *C. R. Acad. Sci. III Vie*, 1994, *317*, 807-811.

Faury G., Ristori M. T., Verdetti J., Jacob M. P. & Robert L., Effect of elastin peptides on vascular tone. *J. Vasc. Res.*, 1995, *32*, 112-119.

Faury G., Robert L. & Verdetti J., The age-dependent vasodilatation and endothelial calcium influx induced by elastin peptides are modulated by extracellular glucose level. *Biomed. Pharmacother.*, 2003, *57 (5-6)*, 216-222.

Faury G., Usson Y., Robert-Nicoud M., Robert L. & Verdetti J., Nuclear and cytoplasmic free calcium level changes induced by elastin peptides in human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, *95*, 2967-2972.

Gobbel G. T., Chan T. Y. & Chan P. H., Amelioration of hypoxic and hypoglycemic damage to cerebral endothelial cells. Effects of heat shock pretreatment. *Mol. Chem. Neuropathol.*, 1995, *24 (2-3)*, 107-120.

Gurnell M., PPARγ and metabolism: insights from the study of human genetic variants. *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, 2003, *59 (3)*, 267-277.

Hoshiyama M., Li B., Yao J., Harada T., Morioka T. & Oite T., Effect of high glucose on nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase protein expression in human glomerular endothelial cells. *Nephron. Exp. Nephrol.*, 2003, *95 (2)*, 62-68.

Husken B. C., Pfaffendorf M. & van Zwieten P. A., Contribution of ATP-sensitive potassium channels to β-adrenoceptor-mediated responses. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1997, *355 (1)*, 97-102.

Hsu D. W. & Hedley-Whyte E. T., Effects of insulin-induced hypoglycemia on cerebrovascular permeability to horseradish peroxidase. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1980, *39 (3)*, 265-284.

Ichord R. N., Helfaer M. A., Kirsch J. R., Wilson D. & Traystman R. J., Nitric oxide synthase inhibition attenuates hypoglycemic cerebral hyperemia in piglets. *Am. J. Physiol.*, 1994, *266 (3 Pt 2)*, H1062-H1068.

Ishizaka H. & Kuo L., Endothelial ATP-sensitive potassium channels mediate coronary microvascular dilation to hyperosmolarity. *Am. J. Physiol.*, 1997, *273 (1 Pt 2)*, H104-H112.

Kim S. K., Zhao Z. S., Lee Y. J., Lee K. E., Kang S. M., Choi D., Lim S. K., Chung N., Lee H. C. & Cha B. S., Left-ventricular diastolic dysfunction may be prevented by chronic treatment with PPAR-α or -γ agonists in a type 2 diabetic animal model. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2003, *19 (6)*, 487-493.

Langheinrich U. & Daut J., Hyperpolarization of isolated capillaries from guinea-pig heart induced by K^+ channel openers and glucose deprivation. *J. Physiol.*, 1997, *502 (Pt 2)*, 397-408.

Li H., Chai Q., Gutterman D. D. & Liu Y., Elevated glucose impairs cAMP-mediated dilation by reducing Kv channel activity in rat small coronary smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, *285 (3)*, H1213-H1219.

Ling S., Little P. J., Williams M. R., Dai A., Hashimura K., Liu J. P., Komesaroff P. A. & Sudhir K., High glucose abolishes the antiproliferative effect of 17β-estradiol in human vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002, *282 (4)*, E746-E751.

Little P. J., Allen T. J., Hashimura K., Nigro J., Farrelly C. A. & Dilley R. J., High glucose potentiates mitogenic responses of cultured ovine coronary smooth muscle cells to platelet derived growth factor and transforming growth factor-β1. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2003, *59 (2)*, 93-101.

Low B. C., Ross I. K. & Grigor M.R., Glucose deprivation and acute cycloheximide treatment stimulate system L amino acid transport in cultured vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 1994, *269 (51)*, 32098-32103.

Mori S., Takemoto M., Yokote K., Asaumi S. & Saito Y., Hyperglycemia-induced alteration of vascular smooth muscle phenotype. *J. Diabetes Complications*, 2002, *16 (1)*,65-68.

Nigro J., Dilley R. J. & Little P. J., Differential effects of gemfibrozil on migration, proliferation and proteoglycan production in human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2002, *162 (1)*, 119-129.

Nishizaki T. & Matsuoka T., Low glucose enhances Na^+/glucose transport in bovine brain artery endothelial cells. *Stroke*, 1998, *29 (4)*, 844-849.

Noyman I., Marikovsky M., Sasson S., Stark A. H., Bernath K., Seger R. & Madar Z., Hyperglycemia reduces nitric oxide synthase and glycogen synthase activity in endothelial cells. *Nitric Oxide*, 2002, *7 (3)*, 187-193.

Okumura M., Yamamoto M., Sakuma H., Kojima T., Maruyama T., Jamali M., Cooper D. R. & Yasuda K., Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC-α and PPAR expression. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, *1592 (2)*, 107-116.

Oztas B. & Camurcu S., Blood-brain barrier permeability after electrically induced seizure in normoglycemic, hypoglycemic, and hyperglycemic rats. *Psychiatry Res.*, 1989, *29 (2)*, 151-159.

Pang Y., Hunton D. L., Bounelis P. & Marchase R. B., Hyperglycemia inhibits capacitative calcium entry and hypertrophy in neonatal cardiomyocytes. *Diabetes*, 2002, *51 (12)*, 3461-3467.

Park T. S., Gonzales E. R., Shah A. R & Gidday J. M., Hypoglycemia selectively abolishes hypoxic reactivity of pial arterioles in piglets: role of adenosine. *Am. J. Physiol.*, 1995, *268 (2 Pt 2)*, H871-H878.

Peiro C., Lafuente N., Matesanz N., Cercas E., Llergo J. L., Vallejo S., Rodriguez-Manas L. & Sanchez-Ferrer C. F., High glucose induces cell death of cultured human aortic smooth muscle cells through the formation of hydrogen peroxide. *Br. J. Pharmacol.*, 2001, *133 (7)*, 967-974.

Pricci F., Leto G., Amadio L., Iacobini C., Cordone S., Catalano S., Zicari A., Sorcini M., Di Mario U. & Pugliese G., Oxidative stress in diabetes-induced endothelial dysfunction involvement of nitric oxide and protein kinase C. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003, *35 (6)*, 683-694.

Picard F. & Auwerx J., PPAR(γ) and glucose homeostasis. *Annu. Rev. Nutr.*, 2002, *22*, 167-197.

Risso A., Mercuri F., Quagliaro L., Damante G. & Ceriello A., Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am. J. Physiol.*, 2001, *281*, E924-E930.

Rival Y., Beneteau N., Taillandier T., Pezet M., Dupont-Passelaigue E., Patoiseau J. F., Junquero D., Colpaert F. C. & Delhon A., PPARα and PPARδ activators inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF-κB and expression of VCAM-1 in EAhy926 endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, *435 (2-3)*, 143-151.

Roduit R., Morin J., Masse F., Segall L., Roche E., Newgard C. B., Assimacopoulos-Jeannet F. & Prentki M., Glucose down-regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor-α gene in the pancreatic β-cell. *J. Biol. Chem.*, 2000, *275 (46)*, 35799-35806.

Routh R. E., Johnson J. H. & McCarthy K. J., Troglitazone suppresses the secretion of type I collagen by mesangial cells *in vitro*. *Kidney Int.*, 2002, *61 (4)*, 1365-1376.

Ruth V. J., Park T. S., Gonzales E. R. & Gidday J. M., Adenosine and cerebrovascular hyperemia during insulin-induced hypoglycemia in newborn piglet. *Am. J. Physiol.*, 1993, *265 (5 Pt 2)*, H1762-1768.

Sakuma H., Yamamoto M., Okumura M., Kojima T., Maruyama T. & Yasuda K., High glucose inhibits apoptosis in human coronary artery smooth muscle cells by increasing bcl-xL and bfl-1/A1. *Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2002, 283 (2)*, C422-C428.

Shaw S., Wang X., Redd H., Alexander G. D., Isales C. M. & Marrero M. B., High glucose augments the angiotensin II-induced activation of JAK2 in vascular smooth muscle cells *via* the polyol pathway. *J. Biol. Chem.*, 2003, *278 (33)*, 30634-30641.

Sodhi C. P, Kanwar Y. S. & Sahai A., Hypoxia and high glucose upregulate AT1 receptor expression and potentiate ANG II-induced proliferation in VSM cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, *284 (3)*, H846-H852.

Somjen D., Paller C. J., Gayer B., Kohen F., Knoll E. & Stern N., High glucose blocks the effects of estradiol on human vascular cell growth: differential interaction with estradiol and raloxifene. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2004, *88 (1)*, 101-110.

Swafford M. W., Raty S., Childres W. F. & Bryan R. M. Jr., Effect of decreased glucose concentration on cerebrovascular tone *in vitro*. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1998, *18*, 391-395.

Tesfamariam B., Brown M. L., Deykin D. & Cohen R. A., Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta.. *J. Clin. Invest.*, 1990, *85*, 929-932.

Tu A. Y. & Albers J. J., Glucose regulates the transcription of human genes relevant to HDL metabolism: responsive elements for peroxisome proliferator-activated receptor are involved in the regulation of phospholipid transfer protein. *Diabetes*, 2001, *50 (8)*, 1851-1856.

Watanabe K. & Jaffe E. A., Hypoglycemia stimulates thrombin-induced PGI2 production by cultured human umbilical vein endothelial cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 1995, *52*, 251-254.

Xu B. & Rao M. R., High concentration of glucose inhibits endothelium-dependent vasorelaxation of rabbit aortic artery. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2001, *22*, 861-864.

Yorek M. A., Stefani M. R. & Wachtel R. E., Elevated levels of glucose and L-fucose reduce 22Na$^+$ uptake and whole cell Na$^+$ current in cultured neuroblastoma cells. *J. Neurochem.*, 1994, *62*, 63-69.

Zhang Z., Apse K., Pang J. & Stanton R. C., High glucose inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase *via* cAMP in aortic endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2000, *275 (51)*, 40042-40047.

Séance du 17 mars 2004