

plaquettes. Cependant de fortes doses de DHA peuvent favoriser l'induction de la peroxydation lipidique due au fort degré d'insaturation de cet acide gras et masquer partiellement voire contrebalancer les effets bénéfiques.

Objectifs – Notre objectif a été de déterminer l'effet du DHA sur la fonction plaquettaire et sur le stress oxydant chez des volontaires sains lorsque cet acide gras est ingéré à doses croissantes (200, 400, 800 et 1600 mg par jour sous forme de triglycérides, chaque dose pendant deux semaines).

Méthodes – La composition en acides gras des lipides plasmatiques et plaquettaires avant et après supplémentation en DHA a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse. Nous avons évalué l'évolution de la fonction plaquettaire en analysant l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et en mesurant par ELISA la concentration basale de thromboxane B2 (TxB2), catabolite stable du thromboxane A2, puissant agent pro-agrégant. Deux marqueurs du stress oxydant ont été quantifiés : la vitamine E par HPLC couplée à une détection fluorimétrique et la 8-iso-PGF2 α par ELISA.

Résultats – Nous avons ainsi montré que dès la plus faible dose, le DHA s'incorpore dans les lipides plasmatiques et les phospholipides plaquettaires, puis ceci de manière dose dépendante. De plus l'activité plaquettaire est significativement réduite dès 400mg de DHA/jour de supplémentation et la concentration basale de TxB2, diminue après 400 et 1600 mg/jour de supplémentation. Pour les marqueurs du stress oxydant, la concentration en vitamine E plaquettaire augmente uniquement après 200mg/jour de DHA et les concentrations d'isoprostanes urinaires sont d'une part réduites à la plus faible dose et d'autre part augmentées après la plus forte dose de DHA.

Conclusion – L'ingestion par des volontaires sains de faibles doses de DHA (400 et 800mg/jour) diminue la fonction plaquettaire et la plus faible dose (200mg/jour) possède un effet antioxydant tandis que la plus forte induit un effet pro-oxydant.

B005

DIETARY-INDUCED INSULIN RESISTANCE ASSOCIATED WITH DYSLIPIDEMIA INDUCES PROGRESSIVE CARDIAC DYSFUNCTION IN RATS AS EVIDENCED BY ECHOCARDIOGRAPHY

S. GRAUZAM¹, M.-C. TOUFKTSIAN¹, O. ORMEZZANO², M.-G. JOUAN¹, F. BOUCHER¹, T. Sulpice³

¹ Laboratoire TIMC-PRETA, La Tronche, France

² Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France

³ Physiogenex SAS, Toulouse, France

Background – A major complication of diabetes is the development of cardiac dysfunction in absence of vascular disease. Metabolic disorders such as insulin resistance (IR) and dyslipidemia (DL) might contribute to the induction of diabetic cardiomyopathy (DCM). However, few relevant animal models are currently available for studying the time-course of DCM and evaluating experimental therapeutics. We developed a rodent model of dietary-induced IR combined or not with DL in order to investigate the impact of chronic IR and DL on in vivo myocardial function.

Methods & Results – Male Sprague-Dawley rats were fed a western-type diet (65% fat; 15% fructose; WD: n=12). DL was induced by combining the western diet with i.p. injections of a nonionic surface-active agent (P-407; 0.2mg/kg, 3 times/wk; WD-P407n=9). A chow

diet was used as control (Chow: n=9). At 6, 11 and 14 wks, cardiac function was assessed by echocardiography. After 6 wks, plasma insulin was significantly increased in both WD and WD-P407 groups (P<0.05 vs. Chow). Fasting blood glucose increased in WD group while plasma lipids markedly accumulated in WD-P407-treated rats (P<0.05 and P<0.01 vs. Chow, respectively). Pulse-wave Doppler indicated impaired diastolic function at 14 wks (E/A wave ratio: WD-P407: 1.42 \pm 0.06 vs. Chow: 1.65 \pm 0.11). M-mode imaging showed no significant differences in cardiac function and geometry under basal conditions. However, fractional shortening (FS) was significantly depressed under dobutamine stress in WD group at 14 wks (FS in% of baseline: 151 \pm 9% vs 196 \pm 7%; P<0.05) whereas systolic dysfunction appeared as early as 11 wks and worsened at 14 wks in WD-P407 animals (P<0.05 and P<0.01 vs. Chow, respectively). Finally, compared to Chow, myocardial lipid tissue content were significantly higher in WD and WD-P407 groups, the cardiac lipid accumulation being more pronounced in the later.

Conclusions – DL exacerbated cardiac lipotoxicity and functional complications associated with IR. This experimental model of combined IR and DL closely mimics the main clinical manifestations of DCM and might therefore constitute a useful tool for the evaluation of pharmacological treatments.

B006

EFFECTS OF LOSARTAN IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF METABOLIC SYNDROME

L. FELLMANN¹, P. BOUSQUET¹

¹ Laboratoire de Neurobiologie et Pharmacologie Cardiovasculaire, Inserm U715, Strasbourg, France

Introduction – A large body of experimental and clinical evidence indicates that some AT1 receptor antagonists may have beneficial metabolic effects in addition to their well-known cardiovascular actions. Whether or not these metabolic effects are related to additional PPAR γ agonist activity of some AT1 antagonists is still under debate. Therefore, the aim of the present study was to check the cardiovascular and metabolic effects of losartan lacking any PPAR agonist activity in a suitable experimental model of metabolic syndrome, namely SHHF rats (Spontaneously Hypertensive, Heart Failure). These rats exhibit obesity, hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance. They lack leptin receptors. WKY and SH rats were considered as control of SHHF rats.

Methods – Losartan was delivered in the drinking water (10mg/kg/day during 3 months) to 12-week-old male rats. Cardiovascular and metabolic parameters were measured at the end of the treatment and compared to those of untreated SHHF rats at the same age. Intravenous glucose tolerance tests (IVGTT) were also performed. Total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and glucose were measured on plasma samples (0,5ml) taken from caudal veins. Blood pressure was measured (right femoral artery) under pentobarbital anaesthesia (60mg/kg, ip).

	Untreated SHHF (n=10)	Losartan treated SHHF (n=10)
Mean blood pressure (mmHg)	176 \pm 6	102 \pm 4.3 *
Body weight (g)	587.3 \pm 8.9	584 \pm 10.9
Glucose (mmol/l)	8.04 \pm 0.4	10.35 \pm 0.74 *
Cholesterol (mmol/l)	3.844 \pm 0.2	3.96 \pm 0.16
HDL (mmol/l)	2.335 \pm 0.12	2.38 \pm 0.13
LDL (mmol/l)	0.629 \pm 0.024	0.59 \pm 0.044
Triglycerides (mmol/l)	5.589 \pm 0.2	6.74 \pm 0.37 *
Free fatty acids (mmol/l)	0.942 \pm 0.03	1.5 \pm 0.075 *

Mean values \pm SEM are presented. P values < 0.05 were considered significant. Unpaired Student's t-tests were used for intergroup comparisons.

Results – Effects of a 3-month treatment are shown in the previous table (SHHF rats).

* : $p < 0.05$

Losartan impaired significantly glucose tolerance in SHHF rats. The treatment had no significant metabolic effect in WKY and SH rats.

Conclusion – Our study showed that, at an antihypertensive dose, losartan impaired glucose tolerance, fasted glycaemia, plasma triglycerides and free fatty acids in SHHF rats whereas it had no significant metabolic effect in WKY and SH rats.

B007

LA MÊLASSE DE GRENADE AUGMENTE LE TAUX DE HDL CHOLESTÉROL

A. MOUNAYAR¹, N. AZAR¹, H. MATTA¹, E. KHOURY¹, P. YARED¹, R. CHAHINE¹

¹ Université Libanaise-Faculté de Médecine, Laboratoire de physiologie, Beyrouth, Lebanon

Utilisée couramment dans la cuisine méditerranéenne, la mûlasse de grenade est un jus concentré réduit contenant une forte quantité de polyphénols équivalente à 50 mg d'acide gallique/g. Ce dernier est connu pour son action bénéfique sur le profil lipidique. Compte tenu de ces informations, nous avons réalisé une étude pilote d'intervention en double aveugle auprès de 17 sujets de sexe masculin âgés entre 35 et 55 ans, ayant un profil lipidique au dessus du taux normal et ne suivant pas de traitements médicamenteux. Les critères d'exclusions étant l'obésité, les complications cardiovasculaires et rénales. Nous avons obtenu un consentement de ces sujets pour suivre le protocole. Des prélèvements sanguins ont été effectués une fois avant et 3 h et 6 h après un repas standardisé. Ces sujets ont par suite commencé d'un manière randomisée à prendre soit la mûlasse, soit le placebo (2 mois par produit d'une manière randomisée) à raison de 20 g par jour répartis en 3 prises de 10 ml après le repas. Des prélèvements sanguins ont été alors effectués après 2 et 4 mois suivant le même protocole. Une assistante suivait régulièrement ces sujets pour veiller à la bonne marche du protocole. Les examens sanguins comprenaient : Glycémie, triglycérides, cholestérol total, LDL et HDL cholestérol ainsi que l'insuline. Les résultats obtenus montrent que la mûlasse de grenade diminue significativement le rapport Cholestérol Total/HDL de $6,5 \pm 1,2$ à $4,05 \pm 1,1$ ($p < 0.05$). Nous concluons que la consommation régulière de mûlasse de grenade contribuerait à diminuer le risque des maladies cardiovasculaire en augmentant le HDL cholestérol. Des dosages plus poussés (Apo lipoprotéines, Acides gras libres, Phospholipides.) sont en cours afin de cibler le mécanisme d'action de la mûlasse.

B008

RÉGULATION DU « SYSTÈME ADAM17 » AU COURS DE LA DIFFÉRENCIATION ADIPOCYTAIRE

D. BERNOT¹, E. BARRUET¹, M. POGGI¹, G. NALBONE¹, M.-C. ALESSI¹, F. PEIRETTI¹

¹ Inserm U626, Marseille, France

ADAM17 est une enzyme responsable du clivage, à la surface cellulaire, d'un grand nombre de molécules actives. Le phénotypage de souris déficientes en ADAM17 suggère un rôle de cette enzyme dans la régulation du développement du tissu adipeux. Toutefois, la régulation et le rôle d'ADAM17 dans la différenciation adipo-cytaire demeurent mal connus.

Nous avons utilisé la lignée préadipo-cytaire 3T3L1 que nous avons différenciée en adipo-cyte et nous avons analysé l'expression d'ADAM17, de certains de ses substrats : les récepteurs du TNF (TNFRs), de son activateur : la furine et de son inhibiteur physiologique : le TIMP3.

Les ARNm d'ADAM17 et de la furine n'évoluent pas significativement au cours de la différenciation adipo-cytaire. Toutefois, par western blot, nous observons une augmentation transitoire (à j3) de la quantité d'ADAM17 qui s'accompagne d'une augmentation du clivage des TNFRs. Ces résultats suggèrent une pleine activité d'ADAM17 au cours de la différenciation adipo-cytaire. En faveur de cette interprétation, nous observons que l'expression de TIMP3 disparaît très rapidement après l'induction de la différenciation et ne réapparaît que si la différenciation adipo-cytaire est empêchée. L'importance de la perte de TIMP3 dans la régulation de l'activité d'ADAM17 et la différenciation adipo-cytaire est soulignée par le fait que la surexpression de TIMP3 réduit la libération des TNFRs et la différenciation adipo-cytaire. La dexaméthasone et l'IBMX, qui composent le cocktail de différenciation, sont indépendamment responsables de la disparition du TIMP3. L'effet de la dexaméthasone fait intervenir les récepteurs des glucocorticoïdes et probablement l'inhibition de la voie NFkB, tandis celui de l'IBMX passe par l'augmentation d'AMPc et probablement par l'inhibition de la voie SP-1.

Parmi les acteurs du « système ADAM17 », le TIMP3 apparaît comme un élément de régulation de la différenciation adipo-cytaire.

B009

L'ACTIVATION DES PPAR<ALPHA> OU DES PPAR<BETA>/<DELTA> RÉDUIT LA RÉPONSE À L'INSULINE DES CARDIOMYOCYTES

C. MONTESSUIT¹, I. PAPAGEORGIOU², R. LERCH²

¹ Fondation pour Recherches Médicales, Cardiologie, UniGe, Genève, Switzerland

² Cardiologie, Hôpitaux Universitaires, Genève, Switzerland

La résistance à l'insuline se définit comme son incapacité à augmenter le transport de glucose dans ses tissus-cibles. La possibilité d'augmenter le transport de glucose permet aux cardiomyocytes de supporter les situations de stress métabolique. Le stress métabolique stimule le transport de glucose par un mécanisme dont les étapes finales, la phosphorylation de l'AS160 et la translocation du transporteur GLUT4, sont communes avec l'effet de l'insulin.

Les agonistes des PPAR α , tels que les fibrates, sont utilisés pour traiter la dyslipidémie induisant la résistance à l'insuline; les agonistes des PPAR β/δ ont un potentiel thérapeutique similaire. L'influence directe des agonistes des PPAR α ou des PPAR β/δ sur le transport de glucose stimulé par l'insuline ou le stress métabolique n'est pas connue. Nous avons mesuré le transport de glucose dans des cardiomyocytes exposés 7 jours à des agonistes spécifiques des PPAR α (Wy-14643; GW7647) ou des PPAR β/δ (L-165041; GW0742)