



Figure 2

1.0 0.1; control: 3.2 1.0; MMF: 2.7 1.3 and MMF+CsA: 2.9 1.0 10⁻⁷ mol/L). 8-isoprostane levels were higher in CsA treated rats compared with other groups. Thus, our results demonstrate that MMF treatment combined with CsA prevents the native conduit artery endothelial dysfunction and suppresses the greater sensitivity to phenylephrine observed after CsA alone. These effects could result from the antioxidant properties of MMF and the related increase in NO availability

C019

PROTÉINE C ACTIVÉE ET GLUCOCORTICOÏDES SONT SYNERGIQUES DANS LE CHOC SEPTIQUE EXPÉRIMENTAL

Y. BOUAZZA¹, N. SENNOUN¹, C. MONTEMONT¹, B. LEVY¹
¹ Groupe Choc, Contrat Avenir Inserm, Faculté de Médecine, Vandœuvre les Nancy, France

Introduction – La Protéine C Activée (PCa) et les glucocorticoïdes sont recommandés dans le traitement du choc septique. Le but de notre étude est de comparer dans deux modèles de choc expérimentaux les effets de la dexaméthasone (glucocorticoïde de référence chez le rat) (Dexa) et de la PCa, seuls ou en association.

Matériels et Méthodes – Deux modèles de choc chez le rat Wistar : LPS sédaté (10mg/kg) ou CLP chroniquement perfusé + antibiothérapie plus expansion volémique continue (10ml/kg/h) 4 heures après la chirurgie.

Traitements et groupes : Sham LPS ou CLP, Dexa [(1 mg/kg IV bolus (LPS) ou 2 mg/kg/24 h IV continue (CLP)], PCa : Xigris, 33 µg/kg/h, PCa + Dexa (PCaD)

Mesures : PAM, Fc, débit aortique, laser-doppler et PO2 musculaire, lactates, vasoréactivité à la noradrénaline, TNF, NOx et prélèvements tissulaires pour études des voies de signalisation (MAPk, ERK1/2, iNOS, eNOS, glucocorticoïde receptor, ...).

Résultats – +/- = p < 0.05 vs LPS/CLP ++/-- = p < 0.05 vs autres groupes

Dans le groupe LPS, le débit et la PO2 musculaire sont améliorés par PCa+Dexa. La vasoréactivité diminuée par le sepsis est améliorée par tous les traitements sans différence entre les groupes.

Conclusion – Dans les deux modèles, la combinaison PCa+Dexa est associée à une amélioration marquée des paramètres hémodynamiques et de perfusion tissulaire, une baisse importante des lactates ainsi qu'une amélioration de la survie. L'étude des voies de signalisation à venir devrait nous permettre de mieux préciser les mécanismes en cause.

	PAM	Qc	Lactate	Survie
LPS	-	-	+	-
CLP	-	-	+	-
LPS-PCa	+	+	--	+
CLP-PCa	NS	+	-	+
LPS-Dexa	++	+	NS	++
CLP-Dexa	+	+	-	+
LPS-PCa-Dexa	++	+	--	++
CLP-PCa-Dexa	++	+	--	++

C020

ETUDE DE LA RÉGULATION DE L'ACTIVITÉ TÉLOMÉRIQUE PAR L'ALDOSTÉRIQUE DANS LES CELLULES MUSCULAIRES LISSES VASCULAIRES

N. MERCIER¹, A. HUTTIN², S. MASSENET², R. NZIETCHUENG¹, V. REGNAULT¹, C. BRANLANT², P. LACOLLEY¹

¹ U961, Vandœuvre-lès-Nancy, France

² AREMS U7567, Vandœuvre-lès-Nancy, France

La télomérase catalyse la synthèse des séquences télomériques répétées situées à l'extrémité des chromosomes. La présence des télomères évite les phénomènes de recombinaison entre chromosomes et la perte d'information génétique lors des divisions cellulaires. Le stress oxydatif et le vieillissement entraînent une accélération de l'attrition des télomères in vivo. Des changements d'activité de la télomérase ont été impliqués dans différentes pathologies vasculaires (hypertension, athérosclérose) mais les mécanismes sous-jacents sont inconnus. La télomérase est une ribonucléoprotéine (RNP) contenant un ARN (hTR) servant de matrice pour la synthèse d'ADN et plusieurs protéines dont la reverse transcriptase, hTERT. L'ARN hTR contient aussi un domaine H/ACA, sur lequel se fixe 4 protéines Dyskérine, Nhp2, Nop1 et Gar1. Nous faisons l'hypothèse que des défauts d'assemblage de la télomérase et/ou des modifications de son expression pourraient réguler l'activité télomérase et participer au remodelage vasculaire observé dans certaines pathologies vasculaires associées au vieillissement. Notre but est d'étudier : 1) le profil d'expression et d'activité de TERT dans des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLv) en réponse à l'aldostérone, molécule qui induit un stress oxydatif, une fibrose, la croissance cellulaire, un remodelage vasculaire et une hypertension artérielle, 2) de tester s'il existe un lien entre les effets observés et la biogénèse de la télomérase.

Les CMLv d'aorte de rat, cultivées dans un milieu de différenciation, ont été traitées par l'aldostérone pendant 6 jours. Les expressions de l'ARNm et de la protéine TERT, ainsi que son activité ont été mesurées dans le cytoplasme et le noyau. Après 6 jours de traitement par l'aldostérone 100 nM, l'expression et l'activité de la télomérase sont augmentées dans le noyau d'environ 80%.

Ces résultats suggèrent que l'activation de la croissance cellulaire induite par l'aldostérone pourrait s'accompagner de la réactivation de la télomérase. Nous allons essayer de définir quel(s) mécanisme(s)