



CALCIFICATION AORTIQUE EX VIVO : SUSCEPTIBILITE EN FONCTION DU DEREGLEMENT GLUCIDIQUE CHEZ LE RAT

B. Jover, S.Rebuffat, A-D Lajoix, A. Argilès, S. Péraldi-Roux, N.Gayraud, EA7288 & RD-Néphrologie, Université Montpellier I, France.

INTRODUCTION

La calcification vasculaire est fréquemment observée dans le diabète et dans le syndrome métabolique. La résistance à l'insuline, l'obésité et l'inflammation seraient des facteurs favorisant la calcification vasculaire. Le but de ce travail préliminaire a été de comparer la calcification vasculaire d'anneaux aortiques cultivés ex vivo issus de différents modèles animaux ayant un métabolisme glucidique altéré.

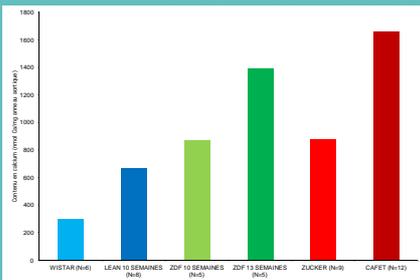
MATERIELS ET METHODES

Evaluation ex-vivo de la calcification d'anneaux aortiques de rats insulino-résistants (Zucker de 10 semaines, ZDF de 6 semaines et rats « cafétéria ») ou sur des rats diabétiques ZDF de 13 semaines. Des rats Wistar et Zucker fa/+ servent de témoins. Douze anneaux sont cultivés 14 jours dans un milieu calcifiant (3,8mM de phosphate) ou un milieu contrôle. Le calcium est dosé (mg Ca/g tissu sec, kit colorimétrique). Le calcium (von Kossa) et la fibrose (rouge sirius) sont visualisés sur coupes histologiques (3-5µm) après inclusion en paraffine. Une quantification est réalisée en pourcentage de l'aire de section.

RESULTATS

Table 1. Paramètres sanguins et poids des rats

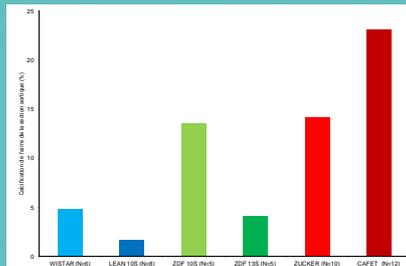
	Wistar	Lean	Zucker	ZDF 10 sem	ZDF 13 sem	Cafétéria
Poids final g	277±4	299±3	652±19	334±5	323±8	640±69
Glycémie g/L	0,84±0,08	0,64±0,01	1,87±0,39	1,45±0,08	2,30±0,44	1,21±0,17
Insulinémie ng/mL	1,19±0,10	1,87±0,59	10,6±2,3	8,34±0,76	3,31±0,83	1,45±0,15
HOMA IR	1,05±0,10	1,25±0,32	20,88±0,35	12,74±0,24	8,02±0,16	1,85±0,18



Le phosphate entraîne une calcification dans tous les groupes. Elle est significativement plus forte dans les groupes insulino-résistants Zucker et ZDF de 6 semaines (878±141 et 871±60 mg/g) comparée au Wistar (300±89 mg/g) mais pas au rat Zucker fa/+ (670±80 mg/g). Elle est majorée chez le ZDF diabétique âgé de 13 semaines (1390±64 mg/g). Elle est la plus forte chez les rats « cafétéria » (1659±129 mg/g).

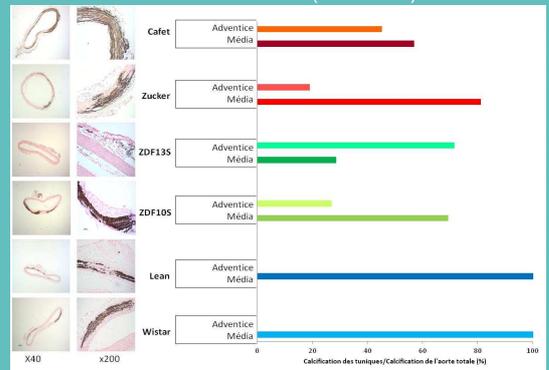
Quantification du calcium aortique (dosage).

La calcification est la plus importante chez les rats cafétéria (23%), elle est également augmentée mais plus modérément dans les groupes insulino-résistants Zucker et ZDF de 10 semaines (14 et 13%). Pour les rats diabétiques de 13 semaines, il est observé une calcification aortique beaucoup moins importante (4%) que celle déterminée par dosage.

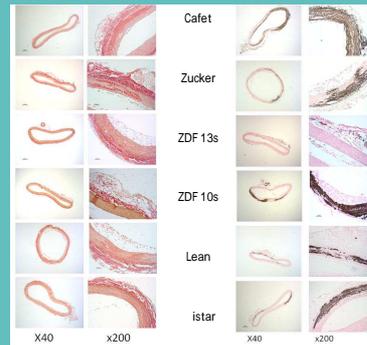


Quantification de la calcification (von Kossa)

Localisation de la calcification (von Kossa).



Répartition de la calcification dans l'adventice et la média des aortes. - Dans la média chez le rat insulino-résistant Zucker et ZDF 6 semaines (81 et 69%), - Dans l'adventice chez le ZDF 13 semaines (71%) - Dans la média et l'adventice chez le rat cafétéria



La coloration au rouge sirius révèle une augmentation des collagènes avec la calcification.

La répartition de la fibrose (rouge sirius) est similaire à celle du calcium (von Kossa).

CONCLUSION

La calcification vasculaire de gros troncs artériels est exacerbée en présence d'une dysfonction métabolique, et la différence de localisation chez les différents groupes de rats suggère l'existence de mécanismes différents selon le modèle étudié. Les rats insulino-résistants Zucker et ZDF 10 semaines ont un profil similaire avec une forte calcification de la média, les rats diabétiques (ZDF 13 semaines) présentent une calcification plutôt adventicielle et les rats cafétéria ont une calcification qui se répartie sur les deux tuniques, média et adventice.

L'altération du métabolisme glucidique, en particulier l'hyperglycémie induit une altération des tissus et stimule un certain nombre de voies = activation de la réponse inflammatoire par les produits terminaux de glycation (AGEs), augmentation du stress oxydant par activation de la voie des polyols, diminution de l'oxyde nitrique (vasodilatateur) et augmentation de l'endothéline-1 (vasoconstricteur) par activation de la voie de la protéine kinase C et activation de la voie des hexosamines se traduisant par une surexpression du TGF bêta et de l'inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène. De nombreuses études épidémiologiques et cliniques sur le diabète ont également montré une augmentation de l'ostéoprotégérine (OPG) circulante corrélée avec une calcification artérielle suggérant un rôle du système ostéoprotégérine/RANKL (remodelage osseux) dans la calcification vasculaire chez les patients diabétiques. L'étude de l'activation de ces voies dans la paroi vasculaire des différents modèles permettra de mieux comprendre et d'identifier les mécanismes impliqués dans la mise en place de la calcification vasculaire dans ces pathologies.