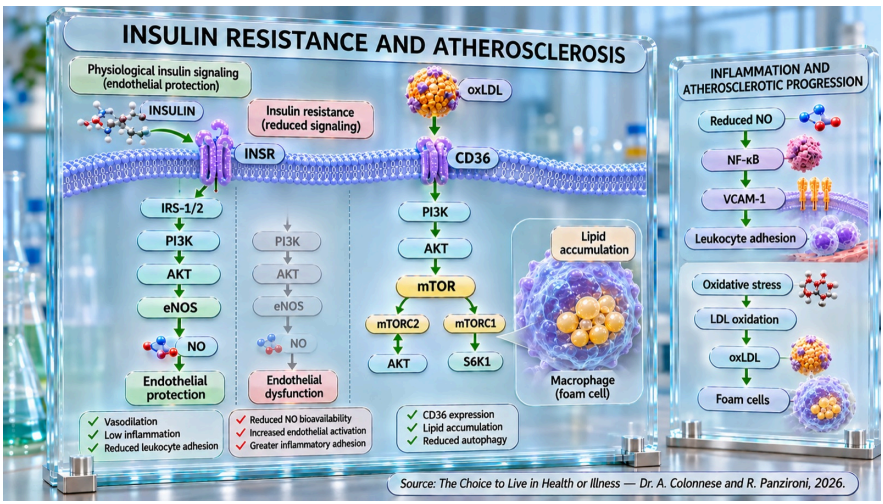


Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie
De la variabilité glycémique à l'insulinorésistance
Le cercle vicieux des maladies dégénératives modernes
Dott. Armando Colonnese | Roberto Panzironi
LIFE Science Hub s.r.l. · ISBN 979-12-82692-04-5
DOI https://doi.org/10.68559/lsh.libro.17.fr

Chapitre 17 – L'athérosclérose



> *Écoutez le chapitre avec la voix de l'auteur et dialoguez avec l'agent IA*

17.1 – Insulinorésistance et dysfonction endothéliale

L'athérosclérose est un processus pathologique chronique et progressif qui affecte la paroi des artères et qui peut se développer silencieusement pendant de nombreuses années avant de se manifester par des événements cliniques tels qu'un in-

farctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ischémique ou une artériopathie périphérique. Sa prévalence est bien plus élevée que ce que suggère le nombre de personnes ayant reçu un diagnostic de maladie cardiovasculaire. Une récente méta-analyse incluant 92 études et 204 997 sujets asymptomatiques âgés de 18 à 65 ans a estimé la prévalence globale des plaques carotidiennes à 23 %. Ce chiffre augmente nettement avec l'âge : la prévalence était de 5,2 % entre 18 et 45 ans et de 30,3 % entre 50 et 65 ans, montrant que le processus athérosclérotique peut être présent bien avant l'apparition des symptômes **(Johri et al., 2026)**[1].

Un tableau analogue émerge de l'étude de la population générale par angiographie coronaire par tomodensitométrie : parmi plus de 25 000 personnes sans cardiopathie coronarienne connue, 42,1 % présentaient déjà une forme d'athérosclérose coronaire. La maladie augmentait progressivement avec l'âge et, chez les femmes, elle avait tendance à apparaître en moyenne environ dix ans plus tard que chez les hommes **(Bergström et al., 2021)**[2]. L'athérosclérose doit donc être considérée non seulement comme la cause d'événements cardiovasculaires soudains, mais comme le résultat final d'altérations biologiques qui commencent bien plus tôt. Parmi celles-ci, l'une des plus précoces et des plus importantes est la perte de la fonctionnalité normale de l'endothélium.

L'endothélium est la couche très fine de cellules qui tapisse l'intérieur des vaisseaux sanguins. Il ne constitue pas simplement une paroi passive : il peut être imaginé comme une sur-

face biologiquement active capable de percevoir ce qui se passe dans le sang et d'adapter continuellement le comportement du vaisseau. Il régule en effet la vasodilatation, la vasoconstriction, le passage de substances à travers la paroi vasculaire, l'hémostase (le processus naturel par lequel l'organisme arrête une perte de sang) et l'interaction avec les cellules immunitaires. Dans ce système, l'insuline joue également un rôle important. Dans des conditions physiologiques, la liaison de l'hormone avec son récepteur endothélial active la cascade IRS-1/PI3K/AKT/eNOS, favorisant la production d'oxyde nitrique (NO), l'un des principaux médiateurs de la vasodilatation **(Potenza et al., 2009)**[3].

Lorsque l'insulinorésistance apparaît, cet équilibre n'est pas nécessairement compromis de manière uniforme. La voie PI3K/AKT/eNOS a tendance à devenir moins réactive à l'insuline ; par conséquent, la production de NO diminue, tandis que persistent des signaux capables de favoriser la vasoconstriction et, surtout en présence d'hyperinsulinémie, des phénomènes pro-inflammatoires et pro-athérogènes. L'insulinorésistance endothéliale peut donc être interprétée comme une forme de résistance « sélective » : tous les messages de l'insuline ne sont pas atténués de la même manière **(Muniyappa & Sowers, 2013)**[4].

L'importance de ce phénomène a été démontrée expérimentalement en isolant l'altération insulinique directement dans l'endothélium. Dans un modèle murin où la signalisation du récepteur insulinique avait été compromise sélectivement

dans les cellules endothéliales, l'homéostasie glucidique, l'adiposité, les lipides plasmatiques et la pression artérielle restaient substantiellement normaux. Malgré cela, la vasodilatation endothélium-dépendante était nettement compromise et l'insuline ne parvenait plus à activer normalement l'eNOS **(Duncan et al., 2008)**[5]. Ces résultats sont particulièrement significatifs car ils démontrent qu'un défaut de la réponse insulinique limité à l'endothélium peut suffire à produire une dysfonction vasculaire, même en l'absence d'une altération métabolique systémique évidente.

Chez l'homme, le phénomène apparaît tout aussi évident. Chez les sujets obèses insulinorésistants, la vasodilatation endothélium-dépendante était réduite d'environ 40 % par rapport aux témoins insulino-sensibles, tandis que chez les patients atteints de diabète de type 2, la réduction atteignait environ 55 %. Chez les sujets sains, l'hyperinsulinémie augmentait d'environ 50 % la réponse vasodilatatrice endothélium-dépendante ; cet effet disparaissait en revanche chez les individus obèses insulinorésistants et chez les patients diabétiques. La réponse normale au nitroprussiate de sodium (un médicament qui provoque une dilatation rapide des vaisseaux sanguins) démontrait en outre que la musculature lisse vasculaire conservait sa capacité à se relâcher : le problème concernait principalement l'endothélium **(Steinberg et al., 1996)**[6].

Cette résistance vasculaire à l'insuline ne semble pas être limitée à un seul segment de la circulation. Chez les sujets sains, l'hyperinsulinémie euglycémique améliore la fonction

endothéliale dans les grandes artères de conduction, dans les artérioles de résistance et dans la microcirculation. Chez les sujets atteints du syndrome métabolique, en revanche, cette amélioration est substantiellement perdue et s'associe simultanément à une insulinorésistance métabolique et à une rigidité artérielle accrue **(Jahn et al., 2016)**[7].

Le rapport entre métabolisme et endothélium est en outre bidirectionnel. La vasodilatation induite par l'insuline augmente la quantité de microvaisseaux effectivement perfusés dans le muscle, facilitant l'arrivée tant de l'hormone que du glucose aux cellules. Des concentrations insuliniques d'environ 300 pM peuvent augmenter d'environ 25 % le volume sanguin capillaire musculaire, tandis que l'inhibition de la synthèse de NO peut réduire simultanément le recrutement capillaire et d'environ 40 % l'utilisation du glucose **(Muniyappa & Yavuz, 2013)**[8]. Cela signifie que l'insulinorésistance et la dysfonction endothéliale peuvent s'alimenter mutuellement : une moins bonne réponse insulinique réduit la perfusion, tandis qu'une moins bonne perfusion peut rendre moins efficace l'arrivée de l'insuline et des substrats métaboliques aux tissus. L'inflammation, les acides gras libres, l'hyperglycémie et le stress oxydatif peuvent renforcer davantage ce circuit en interférant avec IRS-1/2, PI3K, AKT et eNOS **(Muniyappa et al., 2008)**[9].

Ces altérations peuvent commencer étonnamment tôt. Chez 150 enfants et adolescents, d'un âge moyen de 10 ans, l'augmentation de l'indice HOMA (un indice calculé à partir des va-

leurs de glycémie et d'insuline dans le sang à jeun pour estimer la résistance à l'insuline) était associée à une réduction progressive de la dilatation flux-dépendante de l'artère brachiale ; surtout, l'insulinorésistance restait un prédicteur indépendant de l'aggravation de la fonction endothéliale même après ajustement statistique **(Miniello et al., 2014)**[10]. De même, chez des adolescents apparemment sains, l'augmentation de la masse grasse et de l'insulinémie à jeun était associée à une moins bonne réponse hyperémique (une augmentation temporaire du flux sanguin dans une partie du corps), tandis qu'une meilleure sensibilité insulinique était liée à des conditions plus favorables pour la perfusion myocardique (le flux sanguin qui atteint le muscle cardiaque à travers les artères coronaires) **(Hoffman et al., 2019)**[11].

La relation n'apparaît, enfin, pas nécessairement irréversible. Chez les patients atteints de diabète de type 2 et de cardiopathie ischémique, l'insuline n'était initialement pas en mesure de potentialiser la vasodilatation endothélium-dépendante, comme c'était le cas chez les sujets sains. Après deux mois de thérapie insulinique intensive, accompagnée de la réduction de l'HbA1c de 10,0 % à 7,5 %, cette capacité était significativement récupérée **(Rask-Madsen et al., 2001)**[12].

Dans l'ensemble, il émerge donc un passage physiopathologique fondamental : bien avant qu'une artère athérosclérotique ne devienne cliniquement évidente, l'endothélium peut avoir déjà perdu une partie de sa capacité à répondre correctement à l'insuline et à maintenir une disponibilité adéquate

de NO. L'insulinorésistance ne concerne donc pas seulement le métabolisme du glucose, mais peut s'étendre à la paroi vasculaire, modifiant l'équilibre entre vasodilatation et vasoconstriction, entre protection endothéliale, stress oxydatif et signaux pro-athérogènes. C'est à l'intérieur de ce terrain biologique altéré que peuvent progressivement s'instaurer les conditions favorables à la formation et à la croissance de la plaque athérosclérotique.

17.2 – Insulinorésistance et athérosclérose

Le lien décrit dans le paragraphe précédent entre insulinorésistance et dysfonctionnement endothélial représente l'une des premières étapes par lesquelles une altération initialement métabolique peut se traduire, avec le temps, par une véritable modification structurelle de la paroi artérielle. L'athérosclérose, en effet, n'apparaît pas soudainement avec la formation d'une plaque déjà organisée, mais se développe à travers une longue succession d'événements au cours desquels des altérations métaboliques, l'inflammation, le stress oxydatif, l'accumulation lipidique et des modifications de la réponse des cellules vasculaires tendent progressivement à se superposer. Dans ce processus, l'insulinorésistance semble jouer un rôle particulièrement important, à tel point que son association avec l'athérosclérose peut être détectée alors que la maladie est encore subclinique, c'est-à-dire avant qu'elle ne produise des manifestations cardiovasculaires évidentes.

L'une des démonstrations les plus larges provient de l'analyse de la calcification des artères coronaires, considérée comme un indicateur de la charge athérosclérotique coronaire. Une méta-analyse comprenant 15 études et un total de 60 649 participants a montré que des valeurs plus élevées de l'indice HOMA-IR étaient associées à une prévalence plus importante de calcification coronaire. En considérant le HOMA-IR comme une variable continue, l'augmentation de l'insulinorésistance était associée à une hausse de la probabilité de présenter des calcifications coronaires, avec un OR (un indicateur statistique qui mesure à quel point un événement est plus ou moins probable) global de 1,27. Plus intéressant encore, dans les données longitudinales disponibles, des valeurs élevées de HOMA-IR étaient également associées à la progression de la calcification, avec un OR de 1,44. La qualité des preuves a toutefois été jugée faible pour la prévalence et très faible pour la progression **(Li et al., 2023)**[13].

La même relation émerge en utilisant un autre indicateur métabolique, l'indice triglycérides-glucose, ou TyG, obtenu en combinant les concentrations à jeun de triglycérides et de glucose, fréquemment utilisé comme marqueur de substitution de l'insulinorésistance. Une revue des preuves disponibles a comparé le TyG, le HOMA et les triglycérides avec différents indicateurs d'athérosclérose subclinique, soulignant que le TyG montrait l'association la plus cohérente avec la calcification coronaire. La relation avec la rigidité artérielle, évaluée par la vitesse de l'onde de pouls (l'onde de pression qui se pro-

page le long des artères à chaque contraction cardiaque), s'est également révélée robuste. Il est particulièrement significatif que ces altérations puissent être observées avant même l'apparition d'un diabète manifeste : l'insulinorésistance semble donc accompagner le processus athérosclérotique à un stade où les critères glycémiques traditionnels pourraient ne pas encore suffire à en identifier la présence **(Scott et al., 2024)**[14].

Les preuves deviennent encore plus concrètes en observant directement les artères carotides. Dans une étude menée sur 4 203 travailleurs sidérurgiques chinois, les sujets appartenant au quartile le plus élevé de l'indice TyG présentaient, par rapport à ceux du quartile le plus bas, une probabilité plus de trois fois supérieure d'athérosclérose carotidienne. L'association concernait à la fois l'augmentation de l'épaisseur intima-média et, surtout, la présence d'une véritable plaque : pour cette dernière, l'OR atteignait 3,7. La relation n'était pas totalement linéaire et le risque augmentait sensiblement au-delà d'une valeur de TyG égale à 8,7. L'étude suggère en outre que la vulnérabilité métabolique peut interagir avec d'autres facteurs environnementaux, car l'association apparaissait particulièrement évidente chez les travailleurs exposés au travail posté, à la chaleur, au bruit, au monoxyde de carbone et aux poussières **(Cao et al., 2025)**[15].

Un tableau cohérent émerge chez les patients dont la maladie coronaire est déjà cliniquement manifeste. Chez 1 516 sujets atteints de maladie coronaire symptomatique, des valeurs croissantes de TyG étaient associées parallèlement à une plus

grande étendue de l'athérosclérose coronaire et à la présence de plaques carotidiennes. Par rapport au quartile inférieur, celui présentant les valeurs les plus élevées avait une probabilité 2,5 fois supérieure de lésions coronaires et 2,3 fois supérieure de plaque carotidienne. Il est important de souligner que l'association persistait après ajustement pour divers facteurs cardiovasculaires et indépendamment de la présence d'un diabète ou d'une hyperlipidémie. De plus, la capacité du TyG à identifier les lésions athérosclérotiques s'est révélée supérieure à celle obtenue en considérant séparément la glycémie ou les triglycérides **(Li et al., 2023)**[16].

L'insulinorésistance semble également s'associer non seulement à la présence de la plaque, mais aussi à ses caractéristiques. Cet aspect est particulièrement important car toutes les plaques ne présentent pas le même risque. Une plaque stable peut persister longtemps, tandis qu'une plaque instable, caractérisée généralement par des éléments de plus grande vulnérabilité, peut entraîner des complications aux conséquences cliniques beaucoup plus graves. Chez plus de 12 000 sujets ayant subi une échographie carotidienne, des valeurs plus élevées de TyG étaient significativement associées à la présence de plaques instables. L'association était présente chez les hommes comme chez les femmes, mais s'est révélée plus marquée chez les hommes ; elle devenait également particulièrement évidente après 60 ans et chez les patients diabétiques. L'analyse montrait une relation non linéaire, avec une aug-

mentation rapide du risque au-delà d'un TyG de 8,63 **(Huo et al., 2025)**[17].

Les observations épidémiologiques trouvent un soutien important dans les études expérimentales, qui permettent d'isoler la contribution de la signalisation insulinique au sein de la paroi vasculaire. Chez des souris génétiquement prédisposées à l'athérosclérose par la perte de l'apolipoprotéine E, l'élimination sélective du récepteur de l'insuline des cellules endothéliales a produit un résultat particulièrement significatif : bien que la sensibilité insulinique systémique, la tolérance au glucose, l'insulinémie, les lipides plasmatiques et la pression artérielle fussent substantiellement comparables à ceux des témoins, les lésions athérosclérotiques étaient plus que doublées. La perte de l'action insulinique dans l'endothélium s'accompagnait d'une moindre activation d'AKT et d'eNOS, d'une altération de la vasodilatation, d'une augmentation de VCAM-1 (une protéine présente à la surface des cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins, favorisant l'adhésion des globules blancs) et d'une plus grande adhésion des leucocytes à la paroi vasculaire **(Rask-Madsen et al., 2010)**[18].

Cette expérience permet de franchir une étape conceptuelle importante. L'association entre insulinorésistance et athérosclérose ne semble pas dépendre exclusivement des conséquences systémiques qui accompagnent fréquemment l'insulinorésistance, comme l'hyperglycémie et la dyslipidémie. La perte de la bonne action insulinique directement dans l'endothélium peut suffire, du moins dans le modèle expéri-

mental utilisé, à accélérer fortement l'athérogenèse. En d'autres termes, l'insuline fonctionnant physiologiquement n'apparaît pas simplement comme une hormone métabolique contrôlant la glycémie, mais exerce également des signaux vasculaires qui contribuent à maintenir l'endothélium dans un état moins favorable au développement de l'athérosclérose.

Cette interprétation est renforcée par une expérience quasi spéculaire. Si la perte de la signalisation insulinique endothéliale accélère l'athérosclérose, son renforcement peut produire l'effet inverse. La surexpression d'IRS1 dans les cellules endothéliales de souris prédisposées à l'athérosclérose a en effet augmenté la réponse insulinique via PI3K/AKT et réduit significativement les lésions athérosclérotiques, même en présence d'insulinorésistance, d'hyperglycémie et d'hyperinsulinémie. L'amélioration s'accompagnait d'une moindre expression de VCAM-1 et d'une plus grande production de NO. L'étude a en outre identifié un mécanisme supplémentaire : via IRS1/PI3K/AKT, l'insuline augmentait l'expression endothéliale d'EDNRB (récepteur de l'endothéline de type B), favorisant l'augmentation d'eNOS. La perte d'EDNRB produisait en revanche une réduction du NO et une accélération de l'athérosclérose **(Park et al., 2016)**[19].

Ces résultats aident également à interpréter avec plus de prudence le rapport entre hyperinsulinémie et athérosclérose. L'association fréquente entre des concentrations élevées d'insuline, l'insulinorésistance et le risque cardiovasculaire pourrait en effet inciter à considérer automatiquement l'insuline

elle-même comme directement athérogène. Les études expérimentales fournies montrent un tableau plus complexe. Chez des souris ApoE−/− rendues obèses, insulinorésistantes, hyperglycémiques et hyperlipidémiques par un régime riche en graisses, l'administration chronique d'insuline a considérablement augmenté l'insulinémie mais, au lieu d'aggraver l'athérosclérose, elle en a réduit l'étendue et la complexité, en augmentant l'activation d'AKT et d'eNOS ainsi que la production de NO. La réduction de la glycémie par la phlorizine (une substance naturelle présente surtout dans l'écorce et les racines du pommier), en l'absence de ces effets de l'insuline, ne déterminait pas une réduction comparable de l'athérosclérose **(Park et al., 2018)**[20].

Une distinction physiopathologique fondamentale se dessine donc. L'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie ne peuvent être considérées comme des termes équivalents, et leurs effets vasculaires ne peuvent pas non plus être automatiquement superposés. Les preuves disponibles indiquent que la perte d'une signalisation insulinique correcte, surtout au niveau de l'endothélium, peut supprimer d'importants mécanismes vasculaires protecteurs et favoriser l'athérogenèse. À l'inverse, lorsque le signal insulinique parvient encore à activer efficacement des voies telles que IRS1/PI3K/AKT/eNOS, l'insuline peut soutenir la production de NO, réduire l'activation endothéliale et limiter certains processus impliqués dans la progression de la plaque. Dans les modèles expérimentaux analysés, même une augmentation marquée de l'insulinémie

peut donc s'accompagner d'une réduction de l'athérosclérose lorsqu'elle entraîne un rétablissement efficace de ces actions.

Dans l'ensemble, les preuves épidémiologiques et expérimentales convergent donc vers un modèle dans lequel l'insulinorésistance représente un terrain métabolique important associé à l'athérosclérose, de la phase subclinique jusqu'à la présence et, potentiellement, à l'instabilité des plaques. Le HOMA-IR et surtout l'indice TyG montrent des associations avec la calcification coronaire, la rigidité artérielle, l'athérosclérose carotidienne et coronaire, ainsi que les caractéristiques d'instabilité de la plaque. Parallèlement, les études expérimentales indiquent qu'une partie du lien peut dépendre directement de la perte de l'action normale de l'insuline dans la paroi vasculaire. Au cœur de cette relation émerge à nouveau la capacité de l'insuline à activer la cascade PI3K/AKT et à soutenir la production endothéliale d'oxyde nitrique. C'est précisément cette étape qui permet désormais de déplacer l'attention de l'association générale entre insulinorésistance et athérosclérose vers le mécanisme moléculaire qui pourrait contribuer à les relier : la relation entre PI3K/AKT et l'oxyde nitrique.

17.3 – PI3K/AKT et NO

Dans le paragraphe précédent, nous avons vu comment la perte d'une réponse vasculaire correcte à l'insuline peut contribuer à la progression de l'athérosclérose. Pour comprendre le mécanisme par lequel cela se produit, il est nécessaire de pénétrer plus profondément dans la cellule endothé-

liale et de suivre l'une des principales voies par lesquelles l'insuline transforme son signal en une réponse vasculaire : la cascade PI3K/AKT/eNOS. Au bout de cette séquence se trouve l'oxyde nitrique, ou NO, une petite molécule gazeuse qui, malgré sa structure extrêmement simple, joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie vasculaire.

Dans des conditions physiologiques, comme nous l'avons déjà vu au chapitre 4 sur la voie de signalisation de l'insuline, la liaison de l'hormone à son récepteur détermine l'activation des substrats IRS-1 et IRS-2, qui permettent le recrutement de la phosphatidylinositol 3-kinase, ou PI3K. L'activation de la PI3K permet à son tour de propager le signal vers AKT, une protéine kinase qui représente l'un des principaux nœuds intracellulaires de la réponse insulinique. Dans l'endothélium, l'une des conséquences les plus importantes de l'activation d'AKT est la stimulation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale, eNOS, l'enzyme responsable de la production de NO. Il se forme ainsi une séquence fonctionnelle — insuline → IRS-1/2 → PI3K → AKT → eNOS → NO — par laquelle un signal métabolique est converti en une réponse vasculaire. Cette même cascade est associée non seulement à la vasodilatation, mais aussi à de nombreuses actions vasoprotectrices, tandis que dans l'insulinorésistance, sa compromission sélective contribue au dysfonctionnement endothélial et aux complications vasculaires du diabète **(Fu et al., 2021)**[21].

Le passage final de cette chaîne mérite une attention particulière. AKT ne produit pas directement de NO, mais modifie

l'état fonctionnel de l'eNOS par sa phosphorylation. Une fois activée, l'eNOS augmente la synthèse endothéliale de NO ; ce dernier peut alors diffuser de la cellule endothéliale vers les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, induisant leur relaxation et favorisant la vasodilatation. Il est donc possible d'imaginer la PI3K et l'AKT comme les composants d'un système de transmission : le signal insulinique est progressivement transféré jusqu'à atteindre l'eNOS, qui représente l'un des « exécuteurs » finaux capables de transformer l'information moléculaire en un changement concret du comportement du vaisseau.

La relation entre PI3K/AKT, eNOS et NO ne représente pas seulement une reconstruction théorique. Un modèle mathématique dynamique de la signalisation insulinique endothéliale a reproduit expérimentalement l'activation rapide de la cascade après une stimulation par l'insuline : la phospho-AKT atteignait son pic après environ 2 minutes, la phospho-eNOS encore plus rapidement, tandis que la production de NO augmentait jusqu'à environ 325 nM après 5 minutes : le modèle prévoyait donc, dans des conditions physiologiques, une réponse vasodilatatrice nette. En revanche, lorsque l'activation d'AKT était réduite à un centième de la valeur normale, la production de NO diminuait d'environ cent fois **(Muniyappa et al., 2020)**[22].

Cette observation aide à mieux comprendre la signification de ce que l'on appelle l'insulinorésistance sélective de l'endothélium. Il n'est en effet pas nécessaire que toutes les voies ac-

tivées par l'insuline deviennent résistantes simultanément. La branche IRS/PI3K/AKT peut être compromise de manière préférentielle. Par conséquent, l'augmentation compensatoire de l'insuline ne parvient pas nécessairement à rétablir la production de NO : le problème ne réside pas seulement dans la quantité d'hormone disponible, mais dans la capacité de la cellule à transférer correctement le signal le long de la branche PI3K/AKT/eNOS. Le résultat est la perte d'un composant fondamental de la protection endothéliale.

Certaines études permettent d'identifier avec précision moléculaire où ce signal peut être interrompu. Dans les cellules endothéliales, l'activation de la protéine kinase C, ou PKC (une enzyme qui fonctionne comme un interrupteur cellulaire), compromet la cascade insulinique en intervenant déjà au niveau des substrats IRS et de la PI3K. En particulier, une réduction de la phosphorylation tyrosine de l'IRS-2 et, simultanément, une moindre association entre l'IRS-1 et la PI3K ont été observées. La moindre activation de la PI3K qui en résulte est suivie d'une réduction d'AKT et d'eNOS. Il est particulièrement significatif que l'angiotensine II (une hormone qui contribue à réguler la pression artérielle) puisse également produire des altérations analogues par l'activation de la PKC, reliant ainsi les signaux métaboliques et neuro-hormonaux à la perte de la production endothéliale de NO **(Maeno et al., 2012)**[23].

L'importance fonctionnelle de la cascade est également confirmée en l'observant dans la direction opposée : lorsque la voie PI3K/AKT/eNOS est réactivée, la production de NO aug-

mente. Dans une étude menée sur des cellules endothéliales humaines, des anneaux aortiques et un modèle murin d'hypertension, le composé expérimental YPX-C-05 a augmenté la phosphorylation d'AKT et d'eNOS ainsi que la production endothéliale de NO, s'accompagnant d'une vasodilatation marquée. L'utilisation d'inhibiteurs de la cascade PI3K/AKT/eNOS atténuait significativement la réponse vasodilatatrice, indiquant que l'activation de la voie contribuait fonctionnellement, et non seulement par association, à l'effet observé. Chez les souris hypertendues, le traitement chronique entraînait en outre une réduction de la pression artérielle et du remodelage vasculaire **(Pang et al., 2024)**[24].

La même relation émerge dans un contexte biologique complètement différent, celui de la sénescence endothéliale. Les cellules endothéliales sénescentes présentaient une réduction de l'activité PI3K/AKT/eNOS accompagnée d'une moindre disponibilité de NO. Le traitement avec un donneur de sulfure d'hydrogène augmentait en revanche la PI3K, la phosphorylation d'AKT et celle d'eNOS, augmentant parallèlement le contenu en NO et réduisant certains marqueurs du phénotype sénescent. Lorsque la PI3K était pharmacologiquement inhibée par le LY294002 (une substance utilisée dans la recherche scientifique pour bloquer l'activité de la PI3K), ces effets disparaissaient. Le résultat renforce donc l'idée que la PI3K représente une étape nécessaire pour propager efficacement le signal vers AKT, eNOS et enfin le NO **(Niu et al., 2023)**[25].

L'axe PI3K/AKT/eNOS n'est par ailleurs pas exclusivement dépendant de l'insuline. D'autres signaux physiologiques peuvent converger vers la même cascade. Le VEGF, par exemple, active la PI3K et l'AKT par l'intermédiaire de son récepteur VEGFR2, déterminant la phosphorylation de l'eNOS et augmentant la production de NO. Cette convergence est particulièrement importante car elle démontre que PI3K/AKT/eNOS constitue un véritable nœud fonctionnel de l'endothélium, utilisé par différents signaux extracellulaires. Dans des cellules endothéliales stimulées par le VEGF, l'inhibition séquentielle de la phosphorylation du VEGFR2, de la PI3K et de l'AKT a en effet été accompagnée d'une réduction de la phosphorylation de l'eNOS et de la production de NO, ainsi que de la suppression de la prolifération, de la migration, de l'invasion et de la formation de structures tubulaires **(Guo et al., 2023)**[26]. La signification de cette étude, dans le contexte de l'athérosclérose, ne consiste pas à attribuer à l'inhibition de la cascade un effet nécessairement favorable ou défavorable dans chaque situation : elle démontre plutôt que PI3K/AKT/eNOS représente une plateforme commune par laquelle différents stimuli peuvent moduler la production de NO et le comportement des cellules endothéliales.

Un élément supplémentaire émerge en observant l'endothélium lymphatique. Dans ces cellules également, l'exposition aiguë à l'insuline active la voie PI3K/AKT, augmente la phosphorylation de l'eNOS et accroît la production de NO. À l'inverse, l'exposition prolongée à de fortes concentrations de glu-

cose et d'insuline induisait expérimentalement une condition d'insulinorésistance dans laquelle la phosphorylation de l'eNOS et la production de NO étaient réduites. Conjointement, on observait une augmentation de la perméabilité endothéliale, une altération des jonctions cellulaires, une compromission de la respiration mitochondriale et l'activation de NF-κB (un complexe de protéines qui régule l'activité de certains gènes impliqués dans l'inflammation, la réponse immunitaire et la survie cellulaire) avec une augmentation des médiateurs pro-inflammatoires. Bien que l'étude concerne l'endothélium lymphatique et ne puisse donc pas être automatiquement transposée à l'endothélium artériel, elle démontre comment l'altération de la réponse insulinique PI3K/AKT/eNOS peut s'associer à des conséquences cellulaires bien plus larges que la simple perte de la vasodilatation **(Lee et al., 2018)**[27].

La production de NO par la voie PI3K/AKT/eNOS n'influence par ailleurs pas exclusivement le diamètre du vaisseau. Dans des cellules endothéliales exposées à l'angiotensine II, l'activation expérimentale de la cascade Ca^{2+}/PI3K/AKT/eNOS augmentait la phosphorylation de l'eNOS et la production de NO, tandis que diminuaient les médiateurs inflammatoires, les molécules d'adhésion, l'adhésion monocytaire et l'activation de NF-κB. L'inhibition de la NOS, la soustraction du Ca^{2+} ou le blocage pharmacologique de la PI3K abrogeaient ces effets, montrant que l'intégrité de l'ensemble de la cascade était nécessaire pour obtenir la réponse anti-inflammatoire observée **(Zhang et al., 2024)**[28].

On comprend ainsi pourquoi l'altération de la voie PI3K/AKT peut avoir des conséquences bien plus profondes qu'une simple réduction de la vasodilatation. Si AKT n'est pas correctement activée, l'eNOS reçoit un signal insuffisant, la disponibilité du NO diminue et l'endothélium perd progressivement une partie de ses propriétés protectrices. Parallèlement, d'autres composantes de la signalisation insulinique peuvent rester relativement fonctionnelles. Le résultat n'est donc pas seulement une réduction quantitative de l'action de l'insuline, mais un changement qualitatif du message reçu par la paroi artérielle : la branche PI3K/AKT/eNOS/NO, qui soutient l'homéostasie vasculaire, s'affaiblit, tandis que les signaux vasoconstricteurs et pro-inflammatoires acquièrent un poids relatif plus important.

Dans le contexte de l'athérosclérose, ce déséquilibre revêt une importance particulière. Le NO produit par l'endothélium ne doit en effet pas être considéré uniquement comme une molécule capable de dilater les vaisseaux. Les preuves analysées montrent que sa disponibilité s'inscrit dans un réseau plus vaste impliquant l'inflammation, l'adhésion leucocytaire, la fonction cellulaire et la protection contre la formation de la plaque. La perte du signal insulinique PI3K/AKT peut donc se transformer, par la réduction de l'activité de l'eNOS et de la production de NO, en une perte progressive de la capacité de l'endothélium à maintenir sa surface dans un état physiologiquement protecteur. Il devient alors nécessaire de comprendre l'une des conséquences les plus importantes de cette perte :

comment la réduction de l'oxyde nitrique peut favoriser l'expression des molécules d'adhésion endothéliale, et en particulier de la VCAM-1, préparant ainsi la paroi artérielle au recrutement des cellules inflammatoires.

17.4 – Oxyde nitrique et VCAM-1

Dans le paragraphe précédent, nous avons vu comment l'activation de la voie PI3K/AKT conduit à la phosphorylation de l'eNOS et à la production d'oxyde nitrique. Cette étape revêt une importance particulière dans l'athérosclérose, car le NO n'agit pas uniquement sur le tonus vasculaire. Une part importante de sa fonction consiste en effet à contribuer au maintien de l'endothélium dans un état quiescent, peu adhésif et peu enclin à recruter des cellules inflammatoires. Lorsque la biodisponibilité du NO diminue, on perd donc non seulement un stimulus vasodilatateur, mais aussi l'un des systèmes par lesquels la surface interne du vaisseau limite sa propre activation inflammatoire.

Dans ce processus, la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1, ou VCAM-1, joue un rôle crucial. Dans des conditions physiologiques, son expression à la surface endothéliale est très faible ; en présence de signaux inflammatoires, elle peut en revanche augmenter considérablement. Son apparition modifie fonctionnellement l'endothélium car elle favorise l'interaction avec les leucocytes (également appelés globules blancs, ce sont des cellules sanguines qui défendent l'organisme contre les virus, les bactéries et autres agents nocifs) circu-

lants, contribuant à leur adhésion et à leur recrutement ultérieur dans la paroi vasculaire. L'augmentation de la VCAM-1 représente donc l'une des étapes par lesquelles un endothélium normalement peu adhésif acquiert progressivement des caractéristiques pro-inflammatoires et pro-athérogènes.

L'une des démonstrations les plus directes de la relation entre le NO et la VCAM-1 provient d'expériences menées sur des cellules endothéliales humaines stimulées par le TNF-α (une protéine produite principalement par les cellules du système immunitaire qui agit comme un messager chimique, favorisant l'inflammation). L'augmentation expérimentale de la disponibilité du NO entraînait une réduction de 65 % de l'expression superficielle de la VCAM-1 induite par la cytokine. L'effet du NO apparaissait donc au moins en partie sélectif et particulièrement évident vis-à-vis de la VCAM-1. Plus important encore, la réduction ne concernait pas seulement la quantité de protéine présente à la surface cellulaire : l'accumulation de l'ARNm de la VCAM-1 et l'activation transcriptionnelle de son promoteur diminuaient également **(Khan et al., 1996)**[29].

La relation devient encore plus significative si l'on considère que la simple réduction du NO produit physiologiquement par l'endothélium peut suffire à modifier le comportement de la cellule, même sans forte stimulation inflammatoire externe. Dans les HUVEC (cellules humaines prélevées dans la veine du cordon ombilical), l'inhibition de la synthèse endogène de NO par le L-NMMA (une substance utilisée dans la re-

cherche scientifique pour bloquer l'activité de l'enzyme oxyde nitrique synthase) entraînait en effet une augmentation dose-dépendante de la VCAM-1, qui, à la concentration expérimentale de 5 mmol/L, atteignait environ 4,8 fois la valeur basale. L'augmentation de la molécule d'adhésion avait en outre une conséquence concrète : les cellules endothéliales devenaient davantage capables de retenir des cellules monocytaires (cellules présentant des caractéristiques similaires aux monocytes). La diminution du NO ne produisait donc pas seulement un changement biochimique, mais transformait fonctionnellement la surface endothéliale en la rendant plus adhésive **(Lazzerini et al., 2009)**[30].

Cette relation a également été observée à travers des modèles expérimentaux dans lesquels la production endothéliale de NO est augmentée. La xanthotoxine (une substance naturelle présente dans certaines plantes), dans des cellules endothéliales humaines, augmentait la phosphorylation d'AKT et d'eNOS ainsi que la production de NO ; simultanément, elle réduisait l'expression de la VCAM-1 et de l'ICAM-1 (une protéine présente à la surface de diverses cellules, surtout celles qui tapissent les vaisseaux sanguins). Lorsque l'eNOS était inhibée, l'effet anti-inflammatoire était atténué **(Cao et al., 2020)**[31]. La relation est importante car elle relie fonctionnellement les deux étapes développées dans ces paragraphes : en amont AKT → eNOS → NO, en aval une moindre expression des molécules qui rendent l'endothélium capable d'interagir avec les leucocytes. Une dynamique similaire émerge des études sur la pro-

granuline (une protéine produite par l'organisme qui contribue à réguler l'inflammation). Dans les cellules endothéliales humaines, cette protéine augmentait la phosphorylation d'AKT et d'eNOS, entraînant une augmentation de la production de NO. Parallèlement, elle réduisait la VCAM-1, l'ICAM-1 et la MCP-1 (une protéine qui attire les monocytes dans les zones de l'organisme touchées par l'inflammation). La conséquence finale était une diminution de l'adhésion monocytaire aux cellules endothéliales. Le blocage pharmacologique d'AKT empêchait en outre l'activation de l'eNOS induite par la progranuline, confirmant la continuité fonctionnelle entre la signalisation AKT/eNOS, la disponibilité du NO et le contrôle de l'activation inflammatoire de l'endothélium **(Hwang et al., 2013)**[32].

Ces preuves permettent également de relier directement le signal insulinique discuté dans les paragraphes précédents au comportement adhésif de l'endothélium. Dans un modèle d'ischémie/reperfusion myocardique, l'insuline activait AKT, augmentait la phosphorylation de l'eNOS et accroissait la production de NO dans les cellules endothéliales. Parallèlement, la P-sélectine (protéine présente à la surface des plaquettes activées) et l'ICAM-1 diminuaient, et l'adhésion des leucocytes était réduite. L'aspect mécanistique le plus important était représenté par les expériences d'inhibition : en bloquant AKT, l'activation de l'eNOS, l'augmentation du NO et l'effet anti-adhésif de l'insuline étaient abolis ; de même, l'inhibition de l'eNOS ou de la production de NO empêchait l'insuline de réduire l'adhésion leucocytaire. Bien que la VCAM-1 ne soit pas

la molécule analysée dans cette étude, les résultats démontrent directement que la séquence insuline → AKT → eNOS → NO peut se traduire par une moindre capacité de l'endothélium à retenir les leucocytes **(Li et al., 2009)**[33].

L'importance de l'équilibre entre le NO, le stress oxydatif et la VCAM-1 ressort davantage dans un modèle animal d'hypertension DOCA-sel (un modèle expérimental d'hypertension artérielle, obtenu par l'administration d'une hormone synthétique). Le traitement par le céliprolol (un médicament bêtabloquant, utilisé principalement pour traiter l'hypertension artérielle) augmentait l'expression et la phosphorylation de l'eNOS ainsi que la phosphorylation d'AKT ; ces effets étaient supprimés par l'inhibiteur de la PI3K, la wortmannine. L'augmentation du NO et la réduction du stress oxydatif peuvent ainsi coopérer pour orienter l'endothélium vers un phénotype moins adhésif et moins pro-athérogène **(Kobayashi et al., 2003)**[34].

Le même principe est observable lorsque l'endothélium est soumis à un stimulus plus directement attribuable à l'athérogenèse. Dans des cellules endothéliales aortiques murines exposées à des lipoprotéines LDL oxydées, les oxLDL provoquaient une condition caractérisée par une inflammation et un dysfonctionnement endothélial. La surexpression de l'adipokine CTRP3 (une protéine produite principalement par le tissu adipeux, qui contribue à réguler le métabolisme et l'inflammation) augmentait la phosphorylation de la PI3K, d'AKT et de l'eNOS, rétablissait l'équilibre entre le NO et l'endothé-

line-1, et réduisait simultanément l'ICAM-1 et la VCAM-1. L'utilisation de l'inhibiteur de la PI3K LY294002 ou de l'inhibiteur de la NOS L-NAME atténuait les effets protecteurs, confirmant l'implication fonctionnelle de l'axe PI3K/AKT/eNOS **(Chen et al., 2019)**[35].

Une association analogue entre le rétablissement de la signalisation PI3K/AKT/eNOS et la réduction des molécules d'adhésion a également été observée dans un modèle de lésion cérébrale diabétique. Chez les rats diabétiques, l'eNOS et les rapports p-PI3K/PI3K et p-AKT/AKT étaient réduits, tandis que l'ICAM-1 et la VCAM-1 augmentaient. Le traitement par la 1,25-dihydroxyvitamine D3 inversait ces modifications, augmentant l'activation de la PI3K/AKT et de l'eNOS et diminuant les deux molécules d'adhésion, sans réduction concomitante significative de la glycémie. Bien que le modèle concerne la microcirculation cérébrale diabétique et non directement la plaque athérosclérotique, il renforce l'association entre l'altération de la signalisation PI3K/AKT/eNOS et l'acquisition d'un phénotype vasculaire plus inflammatoire **(Song et al., 2025)**[36].

Des expériences menées sur un modèle cellulaire cardiaque soumis à une stimulation inflammatoire fournissent également une indication cohérente, bien qu'une prudence soit nécessaire lors de l'extrapolation à l'endothélium artériel. Le licochalcone C (un composé naturel appartenant à la famille des flavonoïdes, présent dans la racine de réglisse) augmentait en effet l'activation de la voie PI3K/AKT/eNOS, réduisant simultanément l'expression de l'ICAM-1 et de la VCAM-1.

Le blocage de la PI3K par le LY294002 abolissait une grande partie de ces effets et entraînait à nouveau une réduction de l'activité de l'eNOS et une augmentation des molécules d'adhésion **(Franceschelli et al., 2017)**[37].

Dans l'ensemble, ces preuves permettent d'attribuer au NO une fonction bien plus étendue que la simple régulation du calibre vasculaire. Dans des conditions physiologiques, la production tonique de NO contribue à maintenir la surface endothéliale dans un état peu adhésif. En revanche, lorsque la biodisponibilité du NO diminue, un frein sur la signalisation redox et sur l'activation des facteurs de transcription, notamment NF-κB, est progressivement levé. La transcription de VCAM-1 augmente ainsi et l'endothélium devient davantage capable de capturer et de retenir les leucocytes circulants. La séquence peut donc être schématisée comme suit : réduction de PI3K/AKT/ eNOS → réduction du NO → activité pro-inflammatoire accrue de NF-κB → augmentation de VCAM-1 → adhésivité endothéliale accrue.

Cette étape représente un point crucial dans la formation de la lésion athéroscléreuse : le vaisseau n'est plus seulement caractérisé par une capacité vasodilatatrice réduite, mais sa surface prend progressivement les caractéristiques d'une interface capable de favoriser le recrutement cellulaire et l'inflammation de la paroi. Il reste toutefois à comprendre quel est l'un des stimuli capables de soutenir et d'amplifier cette transformation. Parmi les principaux candidats figurent précisément les LDL oxydées, qui se sont déjà révélées expérimen-

talement capables d'altérer simultanément la disponibilité du NO, les molécules d'adhésion et la fonction endothéliale. C'est donc sur la relation entre insulinorésistance et oxLDL que peut désormais se poursuivre la reconstitution du processus athéroscléreux.

17.5 – Insulinorésistance et oxLDL

Dans le parcours suivi jusqu'ici, nous avons vu comment l'insulinorésistance vasculaire peut compromettre la voie PI3K/AKT/eNOS, réduire la disponibilité de l'oxyde nitrique et favoriser l'acquisition par l'endothélium d'un phénotype plus inflammatoire et adhésif. Toutefois, l'athérosclérose ne dépend pas uniquement de la réponse des cellules de la paroi vasculaire. Une autre étape fondamentale concerne en effet ce qui arrive aux lipoprotéines qui transportent le cholestérol dans le sang et, en particulier, aux LDL lorsqu'elles sont soumises à une modification oxydative.

Les LDL natives assurent une fonction normale de transport lipidique. En présence d'un environnement caractérisé par un excès d'espèces oxydantes, cependant, les lipides et l'apolipoprotéine B qui constituent ces particules peuvent subir des modifications progressives, générant des LDL oxydées, communément appelées oxLDL. Il ne s'agit pas simplement de LDL présentes en plus grande quantité, mais de particules ayant acquis des caractéristiques biologiques différentes. Cet aspect est particulièrement important car les altérations métaboliques qui accompagnent l'insulinorésistance peuvent créer

simultanément des conditions favorables à la fois à la modification des caractéristiques des LDL et à l'augmentation du stress oxydatif.

Une première preuve de cette relation a été obtenue chez des hommes en surpoids non diabétiques. Une moindre sensibilité à l'insuline était associée à des concentrations plus élevées de triglycérides et de VLDL-TG, ainsi qu'à la présence de particules LDL de plus petite taille. La sensibilité à l'insuline montrait également une corrélation inverse, bien que relativement modeste, avec les oxLDL. L'analyse multivariée était toutefois particulièrement intéressante : lorsque les triglycérides et le HDL-C étaient intégrés au modèle, la sensibilité à l'insuline perdait sa capacité à prédire indépendamment la taille des LDL. Cette donnée suggère donc qu'une partie du lien entre insulinorésistance et caractéristiques des LDL passe par les altérations du métabolisme lipidique qui accompagnent la réduction de l'action de l'insuline, surtout par le biais de l'augmentation des triglycérides **(Ho et al., 2002)**[38].

Le phénomène ne semble pas être confiné à l'âge adulte. Chez les enfants et les adolescents, les concentrations d'oxLDL se sont révélées significativement plus élevées chez les sujets en surpoids et obèses par rapport aux sujets de poids normal, et corrélées positivement avec l'IMC (une valeur qui met en relation le poids avec la taille d'une personne), le pourcentage de graisse corporelle, le tour de taille, la graisse du tronc et la quantité de tissu adipeux, tant viscéral que sous-cutané. Plus significatif encore, les oxLDL montraient une relation inverse

avec la sensibilité à l'insuline mesurée directement par clamp euglycémique hyperinsulinémique (un examen utilisé dans la recherche scientifique pour mesurer avec précision la sensibilité de l'organisme à l'insuline) : à une augmentation des oxLDL correspondait une moindre sensibilité à l'insuline, et cette association restait significative même après ajustement pour l'adiposité. La relation entre insulinorésistance et oxydation des LDL ne semble donc pas explicable uniquement par la plus grande quantité de tissu adipeux **(Kelly et al., 2010)**[39].

Il est important de souligner précisément ce dernier aspect. Obésité et insulinorésistance sont étroitement associées, mais ne sont pas des phénomènes superposables. Si les oxLDL augmentaient exclusivement en conséquence de l'accumulation de graisse corporelle, l'association avec la sensibilité à l'insuline devrait s'atténuer complètement une fois l'adiposité prise en compte statistiquement. La persistance de l'association observée par clamp suggère au contraire que le stress oxydatif et la réduction de la sensibilité à l'insuline peuvent représenter des composantes métaboliques interconnectées dès l'âge pédiatrique **(Kelly et al., 2010)**[39].

La relation apparaît toutefois avec une clarté particulière lorsque l'insulinorésistance et les oxLDL sont observées longitudinalement. Chez des hommes obèses suivis pendant 32 mois au total lors d'un programme de réduction pondérale, de conseil diététique, d'exercice et de suivi ultérieur, les variations de l'HOMA-IR montraient une tendance étonnamment parallèle à celles des oxLDL et du rapport oxLDL/HDL-C. Du-

rant l'amélioration métabolique, l'HOMA-IR et les LDL oxydées diminuaient tous deux ; lorsque l'insulinorésistance augmentait à nouveau par la suite, les oxLDL recommençaient également à croître. Les sujets appartenant au quartile le plus élevé d'HOMA-IR présentaient des valeurs d'oxLDL et d'oxLDL/HDL-C supérieures de 23 à 51 % par rapport à ceux appartenant au quartile le plus bas **(Linna et al., 2015)**[40].

Plus intéressant encore, durant le suivi, les variations des oxLDL restaient associées à l'insuline à jeun et à l'HOMA-IR même après contrôle pour l'IMC et le tour de taille, tandis que les variations de la glycémie à jeun ne montraient pas de relation analogue. Cela ne prouve pas que l'insuline soit directement responsable de l'oxydation des LDL, mais suggère que l'association puisse être plus étroitement liée à l'altération du métabolisme insulinique qu'à la seule concentration de glucose à jeun. Les auteurs soulignent en effet que la conception de l'étude ne permet pas d'établir le mécanisme ni une causalité directe **(Linna et al., 2015)**[40].

Le rapport devient encore plus intéressant lorsque l'on passe de la glycémie à jeun aux oscillations métaboliques faisant suite à une charge de glucose. Chez 120 sujets ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² soumis à une HGPO (un examen qui évalue la capacité de l'organisme à réguler la glycémie) avec 75 g de glucose, l'augmentation progressive de l'HOMA-IR était accompagnée de concentrations progressivement plus élevées à la fois d'oxLDL et de TBARS, indicateur de la peroxydation lipidique (un processus nocif au cours duquel les radicaux

libres attaquent les graisses). Les sujets appartenant au quartile présentant la plus forte insulinorésistance présentaient donc la charge oxydative la plus élevée. L'augmentation aiguë de la disponibilité du glucose peut en outre favoriser la production de ROS et les processus d'oxydation et de glycation des lipoprotéines, indiquant comment les excursions métaboliques postprandiales peuvent s'insérer dans un environnement déjà prédisposé au stress oxydatif **(Bielawska et al., 2023)**[41].

Les données obtenues chez les jeunes suggèrent en outre que la relation n'est pas nécessairement identique chez les deux sexes. Dans une population de 136 sujets, répartis entre individus avec et sans insulinorésistance, les jeunes femmes présentant une IR avaient des concentrations significativement plus élevées d'oxLDL par rapport aux femmes sans IR et aux hommes insulinorésistants, tandis que chez les hommes, la même association n'apparaissait pas. L'étude a également relevé une relation entre une consommation plus élevée de glucides et des concentrations supérieures d'oxLDL. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'hyperinsulinémie compensatoire, les différences hormonales et les altérations du métabolisme lipidique puissent contribuer aux différences observées, mais la nature transversale de l'étude ne permet pas d'établir de rapports de causalité **(Marchán-Figueroa et al., 2024)**[42].

La possibilité de modifier simultanément le profil métabolique et le profil oxydatif ressort également des études d'intervention. Chez des adolescents latino-américains obèses at-

teints de prédiabète, un programme de 12 semaines basé sur la modification du mode de vie a entraîné une réduction de la masse grasse de 7 %, une amélioration des triglycérides, du cholestérol total, des VLDL et du cholestérol non-HDL, ainsi qu'une augmentation de la capacité cardiorespiratoire. Durant la même période, les oxLDL ont diminué de manière significative, passant de 51,0 à 48,7 U/L **(Rentería-Mexía et al., 2019)**[43].

Un tableau analogue, mais dans une condition d'obésité plus sévère, a été observé après une sleeve gastrectomie (une intervention chirurgicale pour le traitement de l'obésité). Douze mois après l'intervention, 93 patients montraient simultanément une réduction de l'IMC et du rapport taille-hanches, une amélioration du profil lipidique, une diminution de l'HOMA-IR et une réduction de la leptine, de la hs-CRP et des oxLDL. De manière significative, l'épaisseur intima-média carotidienne, indicateur d'athérosclérose subclinique, diminuait également. Bien que l'absence d'un groupe témoin empêche d'attribuer directement ces effets à la procédure chirurgicale, la concomitance entre l'amélioration de l'insulinorésistance, la réduction des oxLDL et la modification favorable d'un paramètre structurel vasculaire renforce le lien entre métabolisme, stress oxydatif et athérosclérose **(Hany et al., 2026)**[44].

Le rapport pourrait en outre être bidirectionnel. Une étude prospective multicentrique comprenant 3056 participants, dont 1521 atteints de prédiabète suivis pendant cinq ans, a montré que des concentrations plus élevées de lipoprotéines oxydées étaient associées à un risque progressivement plus

élevé d'évolution vers le diabète de type 2. En particulier, les oxLDL-C et oxHDL-C corrélaient positivement avec l'HOMA-IR et négativement avec l'HOMA-IS (un indice qui estime la sensibilité de l'organisme à l'insuline) ; des concentrations plus élevées étaient en outre associées à une moindre fonction β-cellulaire **(Gu et al., 2026)**[45].

Considérées dans leur ensemble, ces preuves suggèrent donc que l'insulinorésistance et les oxLDL ne sont pas deux phénomènes indépendants. La sensibilité réduite à l'insuline est fréquemment associée à une hypertriglycéridémie, une production accrue de VLDL, un remodelage des LDL, une adiposité viscérale et une augmentation du stress oxydatif : un ensemble de conditions susceptibles d'accroître la probabilité que les LDL soient modifiées par oxydation. Parallèlement, des concentrations élevées de lipoprotéines oxydées sont associées à un métabolisme insulinique progressivement plus compromis ; les données disponibles dessinent un circuit métabolique et oxydatif dans lequel l'insulinorésistance, les altérations lipoprotéiques et le stress oxydatif peuvent s'auto-entretenir.

La présence des oxLDL introduit toutefois un problème supplémentaire. Une fois modifiées par l'oxydation, les LDL ne se comportent plus comme de simples particules destinées au transport du cholestérol : elles acquièrent des propriétés capables de modifier directement le comportement des cellules vasculaires. Il devient donc nécessaire de revenir au médiateur que nous avons identifié dans les paragraphes précédents comme l'un des principaux systèmes protecteurs de l'endothé-

lium, le monoxyde d'azote, pour comprendre ce qui se passe lorsque cet équilibre rencontre précisément les LDL oxydées.

17.6 – Oxyde nitrique et oxLDL

Dans le paragraphe précédent, nous avons vu comment l'insulinorésistance est fréquemment associée à une augmentation des LDL oxydées, créant un lien entre l'altération du métabolisme insulinique, le stress oxydatif et le risque athéroscléreux. À ce stade, il devient nécessaire de revenir à l'oxyde nitrique, car les preuves montrent que le NO et l'oxydation des LDL ne sont pas des phénomènes indépendants. Le NO produit dans la paroi vasculaire peut en effet interférer directement avec la transformation oxydative des LDL et contribuer ainsi à empêcher une particule normale destinée au transport du cholestérol d'acquérir progressivement des caractéristiques athérogènes.

L'oxydation des LDL peut être imaginée, en termes très simplifiés, comme une réaction qui tend à s'auto-entretenir. Une fois les premiers radicaux lipidiques formés, ceux-ci peuvent propager l'oxydation à d'autres molécules, générant de nouveaux intermédiaires et maintenant active la chaîne de peroxydation. Le NO peut s'insérer précisément dans cette séquence. Des expériences menées en utilisant le SNAP (une substance chimique utilisée dans la recherche scientifique pour libérer de l'oxyde nitrique), le nitroprussiate de sodium (un médicament vasodilatateur qui provoque le relâchement rapide des vaisseaux sanguins) et du NO directement dissous ont dé-

montré que la molécule peut réduire la consommation d'oxygène et la formation de composés qui se forment lors de l'oxydation des graisses. Le mécanisme proposé consiste en la capacité du NO à réagir avec les radicaux libres, interrompant la propagation de la réaction. En ce sens, le NO peut se comporter comme un antioxydant capable de « briser la chaîne » de la peroxydation lipidique **(Hogg et al., 1993)**[46].

Il existe en outre une autre variable décisive : la vitesse à laquelle le NO est produit. En utilisant des donneurs caractérisés par différentes cinétiques de libération, une relation biphasique entre la production de NO et la protection des LDL a été observée. Le principe selon lequel « plus de NO signifie une meilleure protection » n'est donc pas simplement vrai. Lorsque l'oxydation procédait rapidement, une libération relativement rapide de NO était nécessaire pour obtenir une inhibition maximale ; lorsque la peroxydation était plus lente, une libération plus graduelle s'avérait plus efficace. L'activité antioxydante dépend donc de l'équilibre cinétique entre la vitesse à laquelle les radicaux sont générés et celle à laquelle le NO devient disponible pour les intercepter **(Goss et al., 1997)**[47].

Ce concept aide à comprendre pourquoi le NO produit physiologiquement et de manière continue par la paroi vasculaire peut avoir une signification différente d'une concentration élevée administrée soudainement. Une production endothéliale lente et contrôlée pourrait constituer une sorte de défense antioxydante permanente, tandis que la perte de cet équilibre ou

une production concomitante excessive d'espèces oxydantes pourrait en modifier complètement les effets.

La capacité du NO endogène à limiter l'oxydation des LDL a été observée directement dans les macrophages. Des macrophages murins activés montraient une moindre capacité à oxyder les LDL par rapport aux cellules non stimulées et, simultanément, produisaient du NO. Lorsque la NOS était inhibée avec du NMMA (une molécule qui inhibe la production d'oxyde nitrique), la capacité à oxyder les LDL était rétablie. Même en privant les cellules d'arginine, substrat nécessaire à la synthèse du NO, l'effet protecteur disparaissait ; en réintroduisant l'arginine, les nitrites augmentaient à nouveau et l'oxydation des LDL diminuait. Ces observations établissent une relation fonctionnelle inverse entre la production cellulaire de NO et la modification oxydative des lipoprotéines **(Jessup et Dean, 1993)**[48].

Une relation analogue a été observée dans les cellules musculaires lisses vasculaires. L'induction de la iNOS par l'IL-1β augmentait la production de NO et réduisait simultanément les indicateurs de l'oxydation des LDL. En inhibant la synthèse de NO, la protection s'avérait atténuée. De plus, les donneurs SNAP réduisaient de manière dose-dépendante l'oxydation induite par le cuivre. Des cellules autres que l'endothélium peuvent donc produire localement du NO et modifier l'environnement oxydatif de la paroi artérielle **(Rikitake et al., 1998)**[49].

La pertinence de ce mécanisme devient encore plus évidente en passant des systèmes cellulaires à l'athérosclérose expérimentale. Chez les souris ApoE−/− (animaux de laboratoire génétiquement modifiés, dépourvus du gène qui produit l'apolipoprotéine E) nourries avec un régime occidental, l'angiopoïétine-2 (une protéine qui régule la stabilité et le fonctionnement des vaisseaux sanguins) augmentait la production endothéliale de NO et déterminait une réduction d'environ 40 % de la zone athéroscléreuse, sans modifier significativement les lipides plasmatiques. Dans les plaques, les oxLDL et les macrophages diminuaient simultanément. Dans les cellules endothéliales, l'Ang-2 réduisait de 57 % l'oxydation des LDL, tandis que l'inhibition de la NOS atténuait cet effet et abolissait la protection contre l'athérosclérose observée chez les animaux **(Ahmed et al., 2009)**[50].

Un résultat particulièrement significatif a été obtenu en utilisant une aspirine capable de libérer du NO. Chez les souris hypercholestérolémiques déficientes en récepteur LDL, douze semaines de traitement avec le NCX-4016 réduisaient de 39,8 % la zone cumulative des lésions aortiques, alors que l'aspirine conventionnelle ne produisait pas d'effet comparable. Simultanément, la susceptibilité des LDL à l'oxydation, les oxLDL dans la paroi artérielle et les cellules spumeuses dérivées des macrophages diminuaient. Ces effets se produisaient sans réduction de la cholestérolémie, suggérant qu'une partie de la protection pouvait dépendre précisément de la modifica-

tion de l'état oxydatif des lipoprotéines et de la paroi vasculaire **(Napoli et al., 2002)**[51].

Il existe également des preuves chez l'homme, bien que plus limitées. Chez des patients atteints de maladie coronarienne stable, quatre semaines de supplémentation en L-arginine, substrat physiologique utilisé par la NOS pour produire du NO, augmentaient significativement la dilatation flux-dépendante et prolongeaient de 27,1 % le temps nécessaire pour que les LDL commencent à s'oxyder. Les concentrations plasmatiques de LDL ne changeaient pas, indiquant une modification de leur susceptibilité à l'oxydation plutôt que de leur quantité **(Yin et al., 2005)**[52].

Dans l'ensemble, il émerge donc une relation bidirectionnelle particulièrement importante. Une disponibilité normale de NO peut limiter la modification oxydative des LDL ; simultanément, lorsque le stress oxydatif augmente, le superoxyde peut inactiver rapidement le NO et compromettre les mécanismes nécessaires à sa production. Les oxLDL elles-mêmes peuvent en outre interférer avec la fonction de l'eNOS, contribuant à réduire davantage la disponibilité de la molécule. Un circuit peut ainsi s'instaurer dans lequel moins de NO favorise un environnement davantage permissif à l'oxydation des LDL, tandis que l'augmentation des oxLDL contribue davantage à la dysfonction endothéliale et à la perte de NO **(Davignon et Ganz, 2004)**[53].

Le tableau doit toutefois être interprété sans attribuer au NO une fonction antioxydante universelle. Son action dépend

de la concentration, de la vitesse de production et surtout du contexte oxydoréducteur. C'est donc l'équilibre entre le NO et les espèces oxydantes, plus que la simple quantité absolue de la molécule, qui détermine la direction finale de la réponse biologique.

Cet équilibre revêt une signification centrale dans l'athérosclérose. Si l'endothélium perd progressivement la capacité de produire du NO et que le stress oxydatif augmente simultanément, les LDL présentes dans l'environnement vasculaire peuvent devenir plus facilement susceptibles à la modification. Une fois oxydées, toutefois, ces particules doivent être reconnues par les cellules de la paroi artérielle. C'est précisément ici qu'entre en jeu l'étape suivante de notre reconstruction : les oxLDL acquièrent la capacité d'interagir avec des récepteurs scavenger spécifiques (protéines présentes à la surface de certaines cellules, surtout celles du système immunitaire, qui agissent comme des éboueurs cellulaires), parmi lesquels CD36 revêt une importance particulière.

17.7 – oxLDL et récepteurs éboueurs CD36

Lorsqu'une LDL subit une modification oxydative, sa composition chimique n'est pas la seule à changer : la manière dont elle est reconnue par les cellules change également. Cette étape représente un pivot fondamental dans la progression du processus athéroscléreux. Les LDL natives sont normalement gérées par des systèmes récepteurs finement régulés, tandis que l'oxydation génère de nouveaux déterminants molécu-

laires qui font de la particule un ligand pour une famille différente de récepteurs, appelés scavenger receptors, littéralement récepteurs « éboueurs ». Parmi ceux-ci, CD36 occupe une position particulièrement importante car il reconnaît avec une grande efficacité les LDL oxydées et permet leur captation par différentes populations cellulaires, surtout les macrophages.

L'une des démonstrations expérimentales les plus significatives de cette sélectivité a été obtenue en étudiant des macrophages dérivés de monocytes humains. Le blocage de CD36 au moyen d'un anticorps spécifique réduisait d'environ 50 % la liaison des oxLDL et de 26 % leur dégradation. L'effet était encore plus évident lorsque le CD36 humain était exprimé artificiellement dans des cellules qui possédaient normalement une capacité bien inférieure à interagir avec ces lipoprotéines : la présence du récepteur augmentait d'environ quatre fois la liaison, l'internalisation et la dégradation des oxLDL. La même augmentation n'était pas observée avec les LDL natives, indiquant que CD36 ne reconnaît pas simplement une particule LDL, mais montre une capacité particulière à reconnaître les modifications générées par l'oxydation **(Nicholson et al., 1995)**[54].

La préférence de CD36 pour les oxLDL a été observée par la suite grâce à une approche complètement différente, en utilisant la microscopie à force atomique pour visualiser directement, à l'échelle nanométrique, l'interaction entre différentes lipoprotéines et les récepteurs CD36 et SR-B1 (une protéine qui fonctionne comme un récepteur permettant d'absorber le cho-

lestérol transporté par les HDL). Bien que toutes les lipoprotéines analysées montrent une certaine capacité d'interaction, une hiérarchie précise émergeait pour CD36 : oxLDL > LDL > VLDL. Surtout, les oxLDL possédaient une capacité de liaison avec CD36 supérieure de plus de deux fois à celle des autres lipoprotéines examinées. L'oxydation modifie donc les propriétés réceptrices de la particule, la transformant en un ligand particulièrement efficace pour CD36 **(Gan et al., 2018)**[55].

Mais quelle partie de la LDL oxydée est réellement reconnue ?

Les premières expériences avaient déjà fourni une indication importante : en éliminant la composante lipidique des oxLDL, l'augmentation de la liaison médiée par CD36 disparaissait. Cela suggérait que le signal par lequel le récepteur distingue une LDL oxydée d'une LDL native résidait au moins en partie dans les lipides modifiés par l'oxydation **(Nicholson et al., 1995)**[54]. Des études ultérieures ont permis de mieux définir ce mécanisme, en montrant que CD36 peut reconnaître des déterminants présents à la fois dans la fraction lipidique et dans la composante protéique des oxLDL. L'anticorps EO6, dirigé contre des épitopes phospholipidiques oxydés spécifiques (parties de graisses présentes dans les membranes cellulaires modifiées par l'oxydation), réduisait d'environ 70 % la liaison des oxLDL intactes à CD36 et de 85 % celle de leur fraction lipidique. Plus de la moitié de la reconnaissance des oxLDL par CD36 pouvait ainsi être attribuée aux phospholipides oxydés

présents librement dans la composante lipidique **(Boullier et al., 2000)**[56].

Les connaissances structurelles les plus récentes ont poussé cette interprétation encore plus loin. CD36 ne semble en effet pas se comporter simplement comme une sorte de « crochet » présent à la surface cellulaire. Des analyses basées sur la spectrométrie de masse, le docking moléculaire et des simulations dynamiques ont identifié des résidus spécifiques du récepteur distribués depuis l'apex du domaine extracellulaire jusqu'à l'intérieur d'un véritable tunnel de transport lipidique. CD36 pourrait donc ne pas se limiter à reconnaître les phospholipides oxydés, mais contribuer à leur translocation progressive vers la membrane cellulaire **(Gao et al., 2025)**[57].

Ce modèle est particulièrement intéressant car il permet de comprendre comment l'oxydation peut littéralement changer le « destin récepteur » de la LDL. Une particule initialement gérée principalement par les voies normales du métabolisme lipoprotéique acquiert des structures moléculaires qui sont reconnues avec une grande efficacité par les récepteurs éboueurs. Cela ne signifie pas, toutefois, que CD36 possède exclusivement une fonction pathologique. Des expériences menées in vivo ont montré que son rôle dépend du tissu et du contexte métabolique. Chez les souris dépourvues de CD36, en effet, la clairance des oxLDL était ralentie, démontrant que le récepteur contribue physiologiquement à leur élimination. Dans les cellules hépatiques, ce processus peut avoir une signification potentiellement protectrice, car il favorise l'élimina-

tion des lipoprotéines modifiées de la circulation. Le même récepteur, lorsqu'il est exprimé dans les macrophages de la paroi artérielle, peut en revanche favoriser leur accumulation intracellulaire. CD36 doit donc être considéré comme un système de reconnaissance et de gestion des lipides modifiés dont la signification biologique dépend fortement de la cellule dans laquelle il est exprimé **(Luangrath et al., 2008)**[58].

Un élément supplémentaire modifie profondément l'interprétation de CD36 : le récepteur ne représente pas seulement une porte par laquelle les oxLDL peuvent entrer dans la cellule. Leur liaison peut déclencher de véritables cascades de signalisation intracellulaire et la reconnaissance réceptrice est considérée comme un événement actif : la particule se lie à CD36 et le récepteur transforme cette information extracellulaire en un signal capable de modifier le comportement du macrophage **(Rahaman et al., 2006)**[59].

L'étude démontre que les lipoprotéines LDL oxydées (oxLDL) favorisent la formation des plaques athéroscléreuses par l'activation des macrophages. Les oxLDL se lient au récepteur CD36, qui, grâce à la protéine NKA (une protéine qui utilise de l'énergie pour expulser le sodium et introduire du potassium), active des signaux intracellulaires spécifiques. Ce processus favorise l'accumulation de cholestérol dans les macrophages, les transformant en cellules spumeuses qui restent piégées dans les parois artérielles. Dans les modèles expérimentaux, réduire la NKA a limité l'accumulation de cholestérol et le développement de l'athérosclérose, suggérant de nou-

velles possibilités thérapeutiques pour contrer la formation des plaques **(Chen et al., 2015)**[60].

L'étude démontre que les lipoprotéines LDL oxydées (oxLDL) favorisent l'athérosclérose en augmentant le stress oxydatif dans les macrophages. En se liant au récepteur CD36, elles activent la protéine PKM2 (une enzyme qui aide les cellules à tirer de l'énergie du glucose par la glycolyse), qui atteint les mitochondries et augmente la production de substances oxydantes (ROS). Ce processus stimule les macrophages à absorber plus de matériel, favorisant l'accumulation de graisses et la formation de cellules spumeuses dans les artères. Les chercheurs suggèrent que limiter l'activité de la PKM2 et la production de ROS pourrait contribuer à contrer l'athérosclérose, tout en préservant les défenses cellulaires normales **(Zhang et al., 2025)**[61].

La signification de cette interaction devient encore plus évidente dans des conditions métaboliques altérées. Chez des macrophages humains exposés simultanément à de fortes concentrations de glucose et d'oxLDL, une plus grande accumulation intracellulaire de lipides a été observée, médiée principalement par CD36. La combinaison des deux stimuli produisait en outre une réponse inflammatoire plus intense, avec une augmentation des messagers inflammatoires et une diminution de l'IL-10 (protéine qui joue une fonction anti-inflammatoire importante). Toutefois, les auteurs ont mis en évidence une distinction importante : alors que CD36 s'avérait central pour l'accumulation lipidique, il ne semblait pas être le

principal responsable de l'ensemble de la réponse inflammatoire **(Sanjurjo et al., 2023)**[62].

CD36 est également exprimé sur les plaquettes. Dans ces cellules aussi, la reconnaissance des oxLDL produit des conséquences fonctionnelles : l'exposition aux lipoprotéines oxydées augmente la formation de vésicules extracellulaires lorsque les plaquettes sont ensuite stimulées par la thrombine (une enzyme fondamentale pour la coagulation sanguine) et le collagène. Le blocage de CD36 supprime largement ce phénomène. Le même axe oxLDL-CD36 peut donc lier le métabolisme des lipoprotéines oxydées non seulement aux macrophages, mais aussi à la communication entre plaquettes, coagulation et cellules immunitaires **(Maaninka et al., 2023)**[63].

Dans l'ensemble, l'oxydation des LDL représente donc bien plus qu'un simple dommage chimique de la lipoprotéine. Elle génère de nouveaux épitopes, surtout au niveau des phospholipides oxydés, qui transforment la particule en un ligand à haute affinité pour CD36. Le récepteur la reconnaît, peut faciliter son internalisation et, simultanément, convertit cette reconnaissance en signaux intracellulaires capables de modifier le métabolisme, le stress oxydatif, la phagocytose et le comportement cellulaire. La séquence peut donc être synthétisée comme suit : LDL → oxydation → formation d'épitopes lipidiques oxydés → reconnaissance par CD36 → captation et activation de la signalisation cellulaire.

C'est précisément le lieu où ce processus se déroule qui détermine toutefois une grande partie de ses conséquences. Si la

reconnaissance et l'élimination des oxLDL s'effectuent par le biais de systèmes dédiés à leur clairance, CD36 peut participer à l'élimination des particules modifiées. En revanche, lorsque les oxLDL sont retenues dans la paroi artérielle et rencontrent des monocytes et des macrophages exprimant CD36, ce même système de reconnaissance peut prendre une signification complètement différente. Il devient donc nécessaire de comprendre comment l'interaction oxLDL-CD36, une fois transférée dans le microenvironnement de la paroi artérielle, contribue directement au développement et à la progression de l'athérosclérose.

17.8 – oxLDL, CD36 et athérosclérose

La reconnaissance des oxLDL par CD36, décrite dans le paragraphe précédent, prend toute son importance pathologique lorsqu'elle se produit au sein de la paroi artérielle. Ici, les lipoprotéines modifiées ne représentent pas simplement des débris à éliminer : elles rencontrent des monocytes et des macrophages, sont captées par le biais des récepteurs « scavenger » (éboueurs) et peuvent alimenter un processus dans lequel l'accumulation lipidique, l'inflammation et la persistance des cellules dans la lésion se renforcent mutuellement. CD36 occupe une position centrale dans ce mécanisme car il ne se limite pas à favoriser l'entrée des oxLDL, mais convertit leur reconnaissance en signaux capables de modifier profondément le comportement du macrophage. De cette manière, l'axe oxLDL–CD36 peut se transformer d'un simple système de reconnais-

sance des lipoprotéines altérées en un véritable mécanisme d'amplification de l'athérogenèse **(Park, 2014)**[64].

L'une des preuves expérimentales les plus nettes provient de modèles dans lesquels CD36 a été génétiquement éliminé. Chez des souris dépourvues à la fois d'apoE (une protéine qui aide à transporter et à éliminer les graisses) et de CD36, et soumises à un régime occidental, la surface athérosclérotique de l'ensemble de l'arbre aortique était réduite de 76,5 % par rapport aux animaux apoE-null (qui ne produisent pas l'apolipoprotéine E) conservant CD36. Même avec un régime normal, les lésions du sinus aortique étaient inférieures de 45 %. Parallèlement, les macrophages dépourvus de CD36 montraient une réduction supérieure à 60 % de la liaison et de l'internalisation des LDL modifiées, accompagnée d'une diminution d'au moins 50 % de l'accumulation lipidique et de la formation de cellules spumeuses. Il est particulièrement significatif que cette protection se produise malgré certains paramètres lipoprotéiques potentiellement plus athérogènes. Cela suggère que la simple présence en circulation de lipoprotéines susceptibles d'être modifiées ne suffit pas à expliquer l'ensemble du processus : la capacité des cellules de la lésion à les reconnaître et à les internaliser via CD36 constitue également une étape déterminante **(Febbraio et al., 2000)**[65].

Cette observation a été renforcée par la suite en utilisant des modèles génétiquement plus homogènes et en comparant CD36 à un autre récepteur scavenger important, SRA I/II. Après douze semaines de régime occidental, l'absence de CD36

réduisait la surface des lésions aortiques de 61 % chez les mâles et de 74 % chez les femelles. L'élimination simultanée de CD36 et de SRA ne produisait pas une protection supérieure à celle observée avec l'absence de CD36 seul, indiquant que les deux systèmes ne contribuent pas simplement de manière additive à l'athérogenèse. De plus, les macrophages dépourvus de CD36 présentaient un phénotype moins inflammatoire, une production moindre d'espèces réactives de l'oxygène et une réponse migratoire différente. CD36 apparaît donc non seulement comme le récepteur responsable de la captation lipidique, mais comme un composant d'une réponse cellulaire plus large capable de contribuer à l'environnement inflammatoire de la lésion **(Kuchibhotla et al., 2008)**[66].

Au sein de ce processus, un véritable circuit d'auto-amplification peut s'instaurer. Les lipides oxydés internalisés via CD36 peuvent activer PPARγ (une protéine qui régule l'activité de certains gènes impliqués dans le métabolisme des graisses et des sucres), qui à son tour augmente la transcription de CD36 lui-même. Le macrophage ayant déjà rencontré des oxLDL peut donc acquérir une capacité encore plus grande à en reconnaître et à en capter d'autres. De manière cohérente, le tamoxifène (un médicament utilisé principalement pour traiter et prévenir les récidives de certains cancers du sein) a montré expérimentalement qu'il pouvait interrompre ce circuit : chez les souris ApoE−/−, il a réduit l'athérosclérose ainsi que l'expression de CD36 et de PPARγ dans les lésions, tandis que dans les monocytes et macrophages humains, il a diminué

CD36 et l'accumulation intracellulaire d'oxLDL. L'effet dépendait de l'inactivation fonctionnelle de PPARγ et était perdu dans les macrophages carencés en ce facteur transcriptionnel. L'étude fournit donc une démonstration indirecte mais importante du fait que moduler l'axe PPARγ–CD36 modifie simultanément la captation des oxLDL et le processus athérosclérotique **(Yu et al., 2016)**[67].

Une confirmation supplémentaire provient de l'interférence directe avec CD36. L'acide salvianolique B (un composé naturel appartenant à la famille des polyphénols) a été identifié comme un antagoniste non peptidique capable de se lier directement au récepteur. Le composé réduisait de manière dose-dépendante la captation des LDL modifiées dans les macrophages et atténuait également l'augmentation de l'expression de CD36 induite par les oxLDL. Lorsque CD36 était réduit au silence, l'effet additionnel du composé sur la captation lipidique disparaissait pratiquement ; à l'inverse, l'expression artificielle du récepteur conférait une sensibilité au traitement **(Bao et al., 2012)**[68].

Le contrôle de l'expression de CD36 semble par ailleurs beaucoup plus articulé qu'il n'y paraît. Des données récentes identifient la kinase PIM1 (une protéine enzymatique qui régule la croissance, la survie et la multiplication des cellules) comme un régulateur important en amont du récepteur. Dans les macrophages dépourvus de PIM1, l'expression protéique de CD36 diminuait jusqu'à 96,7 %, la formation de cellules spumeuses après exposition aux oxLDL se réduisait de 49,6 % et le

cholestérol cellulaire de 25,5 %. L'inhibition pharmacologique des kinases PIM réduisait en outre de 64,5 % la liaison et de 57,9 % l'absorption des oxLDL. La donnée la plus significative émergeait cependant in vivo : chez les souris Apoe−/− présentant un déficit myéloïde en Pim1, la formation de la plaque diminuait de 69,4 %. Les analyses moléculaires indiquaient PPARγ comme un médiateur important de cette relation, dessinant un axe PIM1–PPARγ–CD36 capable de moduler la captation des oxLDL et l'athérogenèse **(Beg et al., 2026)**[69].

La pertinence de CD36 devient encore plus intéressante lorsque l'athérosclérose est replacée dans le contexte des altérations métaboliques déjà discutées dans les paragraphes précédents. Chez dix sujets sains, une perfusion lipidique d'une durée de 24 heures a doublé les acides gras libres circulants et réduit d'environ 20 % l'élimination systémique du glucose lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique. Simultanément, l'expression superficielle de CD36 dans les monocytes augmentait d'environ 25 % et l'internalisation des LDL oxydées de 50 %. L'expression de CD36 était en outre inversement corrélée à l'élimination du glucose. Les résultats montrent comment une perturbation métabolique induite par les lipides peut s'accompagner rapidement de l'acquisition d'un phénotype monocytaire caractérisé par une augmentation de CD36 et une plus grande capacité à capter les oxLDL **(Kashyap et al., 2009)**[70].

Le métabolisme glucidique peut également contribuer à la régulation de ce système. Dans les monocytes de sujets sains,

des concentrations élevées de glucose augmentaient transitoirement l'ARNm de CD36 et la protéine non glyquée, tandis que chez les patients athérosclérotiques normoglycémiques, prédiabétiques et diabétiques, des différences plus complexes émergeaient, surtout dans les modifications post-traductionnelles du récepteur. Les auteurs ont également observé des signes d'altération de l'expression de CD36 dès le stade prédiabétique. Les données cliniques indiquent que CD36 pourrait représenter l'un des points où les altérations du métabolisme glucidique et lipidique convergent sur les mécanismes cellulaires de l'athérogenèse **(Lopez-Carmona et al., 2017)**[71].

Un exemple particulièrement significatif d'amplification environnementale de l'axe oxLDL-CD36 est représenté par la nicotine. À des concentrations comparables à celles observées chez les fumeurs, elle augmentait CD36 dans les monocytes/macrophages via une séquence associée à une augmentation des ROS et à une augmentation de PPARγ. En présence d'oxLDL, la nicotine accentuait l'accumulation lipidique ; le silençage de CD36 empêchait ces effets. Plus important encore, chez les souris ApoE−/−, la nicotine aggravait l'accumulation de plaques, alors que cet effet n'était pas observé chez les souris simultanément dépourvues de CD36. Le récepteur apparaît donc comme un point par lequel un facteur de risque externe peut amplifier les effets athérogènes des lipoprotéines oxydées **(Zhou et al., 2013)**[72].

Le rôle de CD36 n'est par ailleurs pas limité aux macrophages. Les cellules musculaires lisses vasculaires peuvent

elles aussi accumuler des lipides et contribuer à la composante spumeuse des lésions. Dans des cellules musculaires lisses aortiques de rat, l'exposition à l'acide oléique déterminait une augmentation d'environ cinq fois des triglycérides intracellulaires et un phénotype compatible avec la transformation en cellules spumeuses ; l'inhibition de CD36 atténuait significativement ces deux phénomènes. Chez les souris ApoE-null, l'augmentation des acides gras libres induite par le régime contenant de l'acide oléique s'accompagnait d'une plus grande extension des lésions, tandis que leur réduction par l'acipimox (un médicament dérivé de l'acide nicotinique) atténuait partiellement l'athérosclérose. Bien qu'ils ne concernent pas directement la captation des oxLDL, ces résultats élargissent la signification biologique de CD36 en montrant comment le même récepteur peut intégrer différents signaux lipidiques athérogènes dans différentes cellules de la paroi vasculaire **(Ma et al., 2011)**[73].

Considérées dans leur ensemble, ces preuves permettent donc de dépasser une vision trop simpliste de l'athérosclérose comme un simple dépôt passif de cholestérol. La disponibilité des oxLDL représente certes une condition préalable importante, mais leur capacité à entraîner des conséquences pathologiques dépend également de la manière dont les cellules de la paroi artérielle les reconnaissent et répondent à leur présence. CD36 constitue l'un des principaux points de contact entre ces deux niveaux. L'interaction avec les oxLDL augmente la captation lipidique, peut activer des signaux inflam-

matoires et peut alimenter des circuits d'amplification qui augmentent davantage l'expression du récepteur. Parallèlement, des facteurs métaboliques et environnementaux, l'insulinorésistance, les altérations glycémiques, les taux élevés d'acides gras libres et la nicotine peuvent moduler ce même système et rendre les monocytes et les macrophages plus prédisposés à répondre aux lipoprotéines oxydées.

Les preuves disponibles indiquent avec une cohérence remarquable que l'axe oxLDL–CD36 représente l'un des principaux mécanismes par lesquels l'altération oxydative des lipoprotéines est traduite en accumulation lipidique et en progression de la lésion athérosclérotique ; CD36 est, en outre, également présent sur une autre population cellulaire fondamentale pour les complications cardiovasculaires : les plaquettes. Lorsque les oxLDL rencontrent le CD36 plaquettaire, la signification de leur reconnaissance change à nouveau, car le signal peut être transféré des processus d'accumulation lipidique de la paroi vasculaire à ceux qui régulent l'activation et l'agrégation plaquettaire.

17.9 – oxLDL, CD36 et agrégation plaquettaire

Dans le paragraphe précédent, nous avons vu comment l'interaction entre les oxLDL et le CD36 contribue à la formation et à la progression de la lésion athéroscléreuse. Ce même couple moléculaire revêt toutefois une signification différente lorsque le CD36 est exprimé sur les plaquettes. Dans ce cas, les lipoprotéines oxydées ne favorisent pas seulement l'accumulation li-

pidique, mais peuvent transformer un état de dyslipidémie et de stress oxydatif en une prédisposition accrue à la thrombose. Cette étape est particulièrement importante car nombre des conséquences cliniques les plus graves de l'athérosclérose ne découlent pas simplement du rétrécissement progressif de l'artère, mais de la formation soudaine d'un thrombus au niveau d'une plaque vulnérable.

Les premières preuves expérimentales ont montré que le CD36 peut se comporter comme un véritable capteur plaquettaire du stress lipidique oxydatif. Dans des conditions d'hyperlipidémie, des phospholipides oxydés spécifiques, appelés oxPC_CD36, augmentent et sont capables de se lier au récepteur avec une affinité élevée. Chez les souris hyperlipidémiques, ces lipides atteignaient des concentrations plasmatiques jusqu'à environ 40 fois supérieures à celles des animaux normolipidémiques. Leur liaison au CD36 entraînait l'activation de l'intégrine αIIbβ3 et l'exposition de la P-sélectine, deux événements caractéristiques de l'activation plaquettaire. Chez les souris dépourvues de CD36, en revanche, l'hyperlipidémie ne produisait pas la même accélération de la thrombose. De manière significative, dans des conditions normolipidémiques, les plaquettes déficientes en CD36 conservaient une réponse substantiellement normale aux agonistes traditionnels, ce qui suggère que le CD36 acquiert une importance particulière précisément lorsque la disponibilité des lipides oxydés augmente **(Podrez et al., 2007)**[74].

Cela signifie que les oxLDL peuvent se comporter davantage comme un système de sensibilisation que comme un simple interrupteur marche-arrêt. En termes intuitifs, une plaquette exposée aux ligands oxydés du CD36 peut être comparée à un système dont le seuil d'alerte a été abaissé : un stimulus qui, dans des conditions normales, produirait une réponse limitée, peut devenir suffisant pour provoquer une activation beaucoup plus intense.

L'étude démontre que les lipoprotéines LDL oxydées (oxLDL) favorisent la formation de thrombus en augmentant l'activation des plaquettes. Les oxLDL se lient au récepteur CD36, qui active une série de protéines, dont FcRγ et Syk. Ces signaux favorisent l'agrégation des plaquettes et la formation de caillots sanguins. Dans les modèles expérimentaux, l'absence de FcRγ a empêché ces effets. Les résultats suggèrent que bloquer des signaux spécifiques activés par le CD36 pourrait réduire le risque de thrombose, sans interférer avec les autres fonctions du récepteur **(Wraith et al., 2025)**[75].

L'étude démontre que les lipoprotéines LDL oxydées (oxLDL) augmentent le risque de thrombose en favorisant l'activation des plaquettes. En se liant au récepteur CD36, les oxLDL activent la protéine NOX2, qui augmente la production de substances oxydantes (ROS). Ces substances réduisent l'efficacité des mécanismes naturels qui empêchent une activation excessive des plaquettes, favorisant ainsi la formation de caillots. Dans les modèles expérimentaux, le blocage de NOX2 a rétabli ces mécanismes protecteurs, suggérant une stratégie

possible pour réduire le risque de thrombose associé à l'excès de lipides dans le sang **(Magwenzi et al., 2015)**[76].

L'étude démontre que les lipoprotéines LDL oxydées (oxLDL) favorisent la formation de thrombus en réduisant les mécanismes qui empêchent l'activation excessive des plaquettes. Les oxLDL se lient au récepteur CD36 et activent la PDE3A (une enzyme qui régule certains signaux à l'intérieur des cellules), ce qui réduit les niveaux d'AMPc, une molécule qui limite l'activité plaquettaire. Par conséquent, les plaquettes deviennent moins sensibles à l'action protectrice de la prostacycline (PGI2, une substance produite par les cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins, qui favorise la dilatation des vaisseaux), augmentant ainsi le risque de caillots. Dans les modèles expérimentaux, le blocage de la PDE3A a contré ces effets, suggérant de nouvelles possibilités pour prévenir la thrombose **(Berger et al., 2020)**[77].

La signification de ce système revêt une importance particulière dans le diabète de type 2. Les plaquettes des patients diabétiques présentent non seulement une expression accrue de nombreuses glycoprotéines impliquées dans l'activation, mais aussi une N-glycosylation accrue du CD36. Le plasma des patients diabétiques, riche en oxLDL, s'est révélé capable d'activer également des plaquettes saines et d'augmenter leur adhésion au collagène, tandis que l'inhibition du CD36 atténuait ces phénomènes. La glycosylation accrue du récepteur a donc été proposée comme un facteur possible capable d'augmenter la sensibilité plaquettaire aux oxLDL, bien que le rap-

port de causalité spécifique nécessite des confirmations supplémentaires **(Agarwal et al., 2024)**[78].

Dans l'ensemble, les preuves disponibles dessinent donc un modèle dans lequel les oxLDL agissent sur les plaquettes par le biais de multiples mécanismes convergents. Le CD36 active des voies pro-agrégantes, stimule la production de ROS et affaiblit simultanément d'importants systèmes physiologiques de contrôle. Le résultat final n'est pas nécessairement une plaquette continuellement agrégée, mais une plaquette hyperréactive, dans laquelle le seuil nécessaire pour répondre au collagène, à la thrombine et à d'autres agonistes est progressivement abaissé. Cette interprétation explique pourquoi l'interaction entre les LDL oxydées et les plaquettes peut contribuer aussi bien à la progression de l'athérosclérose qu'à sa complication la plus dangereuse : la thrombose artérielle **(Gąsecka et al., 2021)**[79].

La reconnaissance des oxLDL par le CD36 ne produit cependant pas seulement ces voies plaquettaires. Comme déjà observé dans les macrophages, le récepteur peut se connecter à de nombreux systèmes intracellulaires et modifier profondément le métabolisme et le destin de la cellule. Il devient donc nécessaire de déplacer à nouveau l'attention de la plaquette vers la signalisation moléculaire du CD36 pour comprendre par quels mécanismes l'interaction avec les oxLDL peut également converger sur le grand axe métabolique PI3K–AKT–mTOR.

17.10 – oxLDL, CD36 et PI3K/AKT/mTOR

Dans les paragraphes précédents, CD36 est apparu comme étant bien plus qu'un simple récepteur dédié à la captation des LDL oxydées. La liaison avec les oxLDL peut en effet se transformer en un véritable signal intracellulaire, modifiant le comportement de la cellule qui exprime le récepteur. Parmi les réseaux moléculaires pouvant être impliqués, la voie PI3K/AKT/mTOR présente un intérêt particulier. Ce lien mérite une attention spécifique car il permet de mettre en relation la reconnaissance d'un lipide modifié présent dans l'environnement extracellulaire avec l'un des principaux systèmes par lesquels la cellule régule son métabolisme, sa croissance, sa survie et son adaptation aux conditions environnementales.

Une première démonstration particulièrement pertinente provient des plaquettes. Comme observé dans le paragraphe précédent, les oxLDL interagissent avec CD36 et augmentent la réponse plaquettaire. Même en utilisant des stimulations inférieures au seuil normalement nécessaire pour produire une réponse intense, l'activation entraînait une augmentation de la phosphorylation le long de l'axe PI3K/AKT. Sur le plan fonctionnel, cette coopération augmentait la sécrétion des granules, l'activation des intégrines, l'agrégation, l'exposition de la phosphatidylsérine et la génération de fibrine. Les oxLDL n'agissaient donc pas simplement comme un stimulus supplémentaire, mais amplifiaient un réseau intracellulaire partagé dans lequel PI3K/AKT représentait l'un des points de convergence **(Zheng et al., 2023)**[80].

Le rapport entre oxLDL, CD36 et PI3K/AKT devient encore plus évident dans les macrophages, cellules centrales dans le développement de la plaque athérosclérotique. Dans ce cas, cependant, le mécanisme semble plus articulé car les oxLDL contiennent différents lipides oxydés capables d'interagir simultanément avec plusieurs récepteurs. Chez les macrophages humains, il a été démontré que certains phospholipides générés lors de l'oxydation des LDL peuvent activer le récepteur du facteur activateur des plaquettes, PAFR. La stimulation de PAFR et de certaines protéines détermine l'activation de PI3K/AKT. L'inhibition de PI3K réduisait non seulement ces réponses intracellulaires, mais aussi l'expression de CD36 et la capacité des macrophages à capter davantage d'oxLDL. Un circuit d'amplification possible se configure ainsi : les oxLDL activent PAFR–PI3K/AKT, cette signalisation augmente CD36 et une plus grande disponibilité du récepteur facilite une nouvelle captation des lipoprotéines oxydées **(Rios et al., 2012)**[81].

Une autre étude démontre que la protéine PKCδ (une enzyme qui régule l'activité des cellules par le biais de signaux chimiques) favorise la formation des cellules spumeuses, impliquées dans le développement de l'athérosclérose. Dans les macrophages, PKCδ régule les voies de signalisation PI3K/AKT, augmentant l'expression des récepteurs CD36. Ces récepteurs facilitent l'absorption des LDL oxydées (oxLDL), favorisant l'accumulation de cholestérol dans les cellules. Dans les modèles expérimentaux, réduire l'activité de PKCδ a limité l'absorption des oxLDL et l'accumulation de cholestérol, suggérant

une cible thérapeutique possible pour contrer la formation des plaques athérosclérotiques dans les artères **(Lin et al., 2012)**[82].

Ces preuves sont particulièrement importantes car elles montrent directement, dans des cellules pertinentes pour l'athérosclérose, un lien entre oxLDL, CD36 et PI3K/AKT. Une démonstration particulièrement claire provient du carcinome hépatocellulaire. Dans ces cellules, l'augmentation expérimentale de CD36 accroissait la phosphorylation de Src (une protéine qui transmet des signaux à l'intérieur des cellules) et activait séquentiellement PI3K, AKT et mTOR. Simultanément, le flux glycolytique et la production de lactate augmentaient, tandis que l'inhibition pharmacologique de PI3K, AKT ou mTOR atténuait significativement les effets métaboliques et prolifératifs produits par CD36. Dans ce modèle, on peut donc reconstruire une séquence fonctionnelle CD36 → Src → PI3K → AKT → mTOR, à travers laquelle un récepteur traditionnellement associé au métabolisme des acides gras devient capable de reprogrammer également le métabolisme glucidique de la cellule **(Luo et al., 2021)**[83].

Un résultat cohérent émerge dans le carcinome gastrique, bien qu'à travers un ligand différent des oxLDL. Dans ce modèle, l'apolipoprotéine C-II (APOC2, une protéine présente dans le sang qui aide l'organisme à utiliser les graisses) interagissait fonctionnellement avec CD36 et déterminait une augmentation de la phosphorylation de PI3K, AKT et mTOR. La réduction expérimentale d'APOC2 ou de CD36 atténuait l'activation de toute la cascade et diminuait simultanément la prolifé-

ration, la migration, l'invasion et la progression métastatique. Là encore, CD36 semble donc capable de transférer des informations provenant de l'environnement lipidique vers le système PI3K/AKT/mTOR **(Wang et al., 2021)**[84].

La relation ne semble pas limitée aux cellules tumorales. Dans les fibroblastes synoviaux obtenus à partir de patients atteints d'une épaule gelée (une condition caractérisée par une inflammation et un raidissement de la capsule qui enveloppe l'épaule), CD36 était fortement surexprimé et sa surexpression expérimentale augmentait la phosphorylation d'AKT. L'analyse des voies moléculaires indiquait également l'implication de l'axe PI3K/AKT/mTOR. L'inhibition d'AKT par le MK2206 (un médicament expérimental qui bloque l'activité d'AKT) contrait les modifications induites par CD36, démontrant fonctionnellement qu'au moins la composante PI3K/AKT était nécessaire pour la réponse profibrotique **(Yan et al., 2023)**[85].

D'autres confirmations de la capacité de CD36 à contrôler PI3K/AKT proviennent de systèmes encore différents. Dans les cellules épithéliales mammaires HC11 (cellules mammaires de souris utilisées dans la recherche scientifique), l'acide oléique augmentait CD36 et la concentration intracellulaire de Ca^{2+}, suivis de l'activation de PI3K/AKT. Le silençage de CD36 empêchait l'augmentation du calcium et l'activation de la cascade, tandis que la chélation du Ca^{2+} bloquait à son tour PI3K/AKT. L'inhibition de PI3K éliminait enfin l'effet prolifératif. Une séquence acide oléique → CD36 → Ca^{2+} → PI3K/AKT a ainsi été définie, démontrant une fois de plus que CD36 peut fonction-

ner comme point de départ d'une véritable réponse de signalisation et non seulement comme transporteur de lipides **(Meng et al., 2018)**[86].

Même dans les cellules PC12, utilisées comme modèle neuronal, la surexpression de CD36 augmentait la phosphorylation d'AKT et de mTOR. Dans ce modèle particulier, le phénomène était associé à l'exposition à l'aluminium qui interagit avec CD36. L'augmentation expérimentale du récepteur intensifiait surtout la phosphorylation d'AKT, soutenant encore une fois l'existence d'un lien fonctionnel CD36–PI3K/AKT/mTOR. La signification biologique était cependant différente de celle observée dans les tumeurs, car l'activation intense de la cascade était associée à l'apoptose. Cette donnée rappelle un principe important : l'activation de PI3K/AKT/mTOR ne produit pas nécessairement le même résultat dans chaque cellule, car l'intensité, la durée du stimulus et le contexte métabolique peuvent en modifier profondément les conséquences **(Li et al., 2023)**[87].

Une étude sur les cellules épithéliales intestinales a également identifié CD36 comme un composant possible en amont de la régulation de PI3K/AKT. Dans un modèle expérimental de colite, un polysaccharide extrait des œufs de *Strongylocentrotus nudus* modifiait l'expression de CD36 et la signalisation PI3K/AKT, s'associant à une régulation de l'autophagie et à une amélioration de la barrière intestinale. Les auteurs ont donc proposé un axe CD36–PI3K/AKT–autophagie, tout en reconnaissant que les interactions moléculaires précises nécessitent

des approfondissements supplémentaires **(Zhou et al., 2023)**[88].

Dans leur ensemble, ces recherches permettent donc de reconstruire un tableau plus précis. Dans l'athérosclérose, il existe des preuves directes que les oxLDL peuvent impliquer CD36 et converger sur la signalisation PI3K/AKT, aussi bien dans les plaquettes que dans les macrophages. Dans les macrophages, en outre, PI3K/AKT peut contribuer à la régulation de l'expression de CD36 lui-même, générant un circuit de renforcement potentiel dans lequel une plus grande exposition aux lipoprotéines oxydées favorise des systèmes cellulaires qui en facilitent une captation ultérieure. Dans d'autres modèles biologiques, il a été démontré que la signalisation associée à CD36 peut s'étendre jusqu'à mTOR, définissant un axe complet CD36 → PI3K → AKT → mTOR.

Ce qui ressort avec le plus de certitude est un concept plus large : CD36 représente un point de connexion entre l'environnement lipidique extracellulaire et les programmes intracellulaires de signalisation métabolique. Lorsque la cellule rencontre des lipides modifiés, le récepteur ne se limite pas à en permettre la reconnaissance ou l'entrée, mais peut modifier PI3K/AKT et mTOR. Dans la paroi athéroscléreuse, ce lien prend une signification particulière au sein des macrophages, car la signalisation même qui accompagne la captation des oxLDL peut augmenter l'expression des récepteurs scavenger et favoriser une acquisition lipidique supplémentaire. L'étape suivante devient donc inévitable : comprendre comment ce ré-

seau CD36–PI3K/AKT, et son lien avec mTOR, peut accompagner la transformation progressive du macrophage chargé de lipides en la cellule spumeuse caractéristique de la plaque d'athérome.

17.11 – CD36, PI3K/AKT/mTOR et cellules spumeuses

La transformation des cellules présentes dans la paroi artérielle en cellules spumeuses représente l'une des étapes les plus caractéristiques de l'athérosclérose. Leur aspect, dû à l'abondance de gouttelettes lipidiques accumulées dans le cytoplasme, est la manifestation visible d'un déséquilibre plus profond : la quantité de lipides entrant dans la cellule dépasse progressivement sa capacité à les utiliser, à les dégrader ou à les éliminer. Pendant longtemps, ce phénomène a été attribué presque exclusivement aux macrophages dérivés des monocytes. Aujourd'hui, nous savons cependant qu'une part importante des cellules spumeuses peut également provenir des cellules musculaires lisses vasculaires. Dans les modèles murins, cette composante peut atteindre jusqu'à 70 %, tandis que dans les lésions humaines, elle a été estimée à environ 50 %. La cellule spumeuse ne doit donc pas être considérée comme une population métaboliquement uniforme : sa capacité à gérer la surcharge lipidique dépend également de la cellule dont elle dérive **(Miller & Zhang, 2021)**[89].

Dans le cas des macrophages, toutefois, CD36 représente l'un des principaux points d'entrée par lesquels les LDL oxy-

dées sont reconnues et internalisées. L'importance quantitative de ce système est considérable : CD36 et SR-A ont été identifiés comme responsables, au total, d'environ 75 à 90 % de la captation des lipoprotéines modifiées par les macrophages. La réduction expérimentale de CD36 peut en effet se traduire directement par une moindre formation de cellules spumeuses. Un exemple est fourni par l'intermédine, un peptide vasoactif endogène qui, chez les souris ApoE−/−, réduisait l'absorption des oxLDL, le cholestérol intracellulaire et la formation des cellules spumeuses. Le mécanisme ne dépendait pas de la réduction de la transcription de CD36, mais de la moindre stabilité de son ARNm : moins d'ARNm signifiait moins de CD36, une entrée moindre d'oxLDL et, par conséquent, une accumulation lipidique réduite **(Dai et al., 2014)**[90].

La quantité de CD36 disponible à la surface du macrophage peut cependant être régulée également par la signalisation intracellulaire. Une autre recherche importante pour le fil conducteur de ce chapitre a démontré que l'insuline peut augmenter d'environ deux fois l'expression protéique de CD36 dans les macrophages humains dérivés de monocytes. Cette modification était associée à une augmentation d'environ 80 % de la captation des oxLDL. En seulement 16 heures, les macrophages traités accumulaient des quantités de cholestérol deux à trois fois supérieures. L'inhibition de PI3K empêchait l'augmentation de CD36 induite par l'insuline, indiquant qu'au moins cette composante du phénomène dépendait de la signalisation PI3K/AKT **(Park et al., 2012)**[91].

Cette donnée prend une signification particulière dans le contexte de l'insulinorésistance et de l'hyperinsulinémie compensatoire. L'insulinorésistance, en effet, n'implique pas nécessairement que chaque réponse intracellulaire à l'insuline soit abolie dans la même mesure. L'étude suggère donc la possibilité que, tandis que certains effets métaboliques de l'insuline sont compromis, une signalisation résiduelle via PI3K puisse continuer à favoriser l'expression de CD36 dans les macrophages.

Une autre étude à l'appui démontre que la protéine zDHHC1 (une enzyme qui modifie certaines protéines cellulaires en leur ajoutant des molécules de graisse) favorise le développement de l'athérosclérose via la voie PI3K/AKT/mTOR. Dans les macrophages, zDHHC1 active PI3K, contribuant à l'activation des signaux intracellulaires. Ce processus favorise l'absorption des LDL oxydées et la formation de cellules spumeuses, impliquées dans le développement des plaques artérielles. Dans les modèles expérimentaux, l'élimination de zDHHC1 a réduit l'activation d'AKT et de mTOR, l'accumulation de cellules spumeuses et la formation des plaques athérosclérotiques, suggérant une cible thérapeutique possible pour contrer l'athérosclérose **(Zhou et al., 2025)**[92].

Des résultats convergents ont été obtenus avec la rutine (un flavonoïde naturel appartenant à la famille des polyphénols) dans les macrophages RAW264.7 (cellules immunitaires dérivées de souris, cultivées en laboratoire) exposés aux oxLDL. L'étude démontre que la rutine peut contrer certains proces-

sus impliqués dans l'athérosclérose. Dans les macrophages exposés aux LDL oxydées, la rutine réduit l'activation de la voie PI3K/AKT, favorisant l'autophagie (processus cellulaire qui élimine les composants endommagés). Ce mécanisme limite l'accumulation de lipides et la formation de cellules spumeuses. De plus, la rutine réduit les signaux inflammatoires et favorise la polarisation des macrophages vers le phénotype M2, suggérant un effet protecteur possible contre l'athérosclérose **(Li et al., 2022)**[93].

Une autre étude de l'auteur démontre que le récepteur CXCR4 (un récepteur impliqué dans les processus inflammatoires et dans la propagation de certaines tumeurs) favorise la progression de l'athérosclérose via l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR. Dans les macrophages, cette activation réduit l'autophagie, un processus qui permet aux cellules d'éliminer les composants endommagés et de réguler l'accumulation de lipides. Dans les modèles expérimentaux, réduire l'expression de CXCR4 a favorisé l'autophagie, limité la formation des plaques athérosclérotiques et amélioré la structure du tissu cardiaque. Ces résultats suggèrent que CXCR4 pourrait représenter une cible thérapeutique possible pour contrer l'athérosclérose et ses conséquences cardiovasculaires **(Li et al., 2023)**[94].

Un mécanisme encore plus proche du rapport entre oxLDL et CD36 implique CD147 (une protéine qui contribue à la communication cellulaire, en régulant différents processus). Dans les lésions athérosclérotiques humaines et murines, cette pro-

téine était particulièrement abondante dans les régions riches en macrophages et en cellules spumeuses. Les oxLDL en augmentaient l'expression via PI3K/AKT/mTOR : l'inhibition de PI3K, AKT ou mTOR contrait l'augmentation de CD147, et la rapamycine produisait l'effet le plus prononcé. CD147, à son tour, favorisait la captation des oxLDL et l'accumulation des esters de cholestérol, probablement via la régulation de CD36. La délétion de CD147 spécifique dans les macrophages réduisait en effet la formation des cellules spumeuses. Il se configure ainsi un circuit pro-athérogène potentiel oxLDL → PI3K/AKT/mTOR → CD147 → CD36 → augmentation de la captation d'oxLDL, capable d'auto-alimenter la surcharge lipidique du macrophage **(Lv et al., 2021)**[95].

Dans l'ensemble, les preuves permettent d'interpréter la formation de la cellule spumeuse comme le résultat d'un équilibre altéré entre l'entrée, l'accumulation, la dégradation et l'efflux des lipides. CD36 agit principalement sur le premier versant, en facilitant la captation des oxLDL. PI3K/AKT peut favoriser l'expression de CD36 dans certains contextes, tandis que l'activation de mTOR peut limiter l'autophagie, réduisant la capacité du macrophage à mobiliser et à éliminer sa propre charge lipidique. De cette manière, la cellule peut se trouver simultanément dans la condition d'acquérir plus de lipides et de les éliminer avec moins d'efficacité.

C'est précisément cette convergence qui rend le nœud PI3K/AKT/mTOR particulièrement intéressant dans l'athérosclérose. Il ne s'agit pas simplement d'établir si la voie est « al-

lumée » ou « éteinte », mais de comprendre quelles composantes sont actives, dans quelle cellule, avec quelle intensité et pendant combien de temps. Dans les macrophages soumis chroniquement aux oxLDL, une signalisation qui favorise CD36 et limite simultanément l'autophagie peut contribuer à la transformation spumeuse ; dans d'autres contextes, en revanche, PI3K peut utiliser des effecteurs différents d'AKT/mTOR. L'origine de la cellule spumeuse modifie également profondément le résultat, comme le démontrent les différences lysosomiales entre macrophages et cellules musculaires lisses. La plaque athérosclérotique émerge donc non pas comme un simple dépôt passif de cholestérol, mais comme un environnement dans lequel la signalisation insulinique, les récepteurs scavenger, le métabolisme lipidique et les systèmes de recyclage cellulaire s'entrecroisent continuellement. Ce cadre pose les bases de la dernière étape de notre parcours : comprendre comment l'axe oxLDL–CD36–PI3K/AKT/mTOR peut à son tour s'entremêler avec l'insulinorésistance, fermant le circuit entre altération métabolique systémique et dysfonctionnement cellulaire de la paroi artérielle.

17.12 – oxLDL, CD36, PI3K/AKT/mTOR et insulinorésistance

Le parcours suivi jusqu'ici permet d'arriver à un point particulièrement important : la relation entre insulinorésistance, lipides oxydés et CD36 ne semble pas être unidirectionnelle. L'insulinorésistance peut modifier la quantité et la fonction de

CD36, favorisant dans certaines cellules une plus grande exposition aux lipides ; parallèlement, l'activation excessive de CD36 par les oxLDL ou les acides gras peut interférer avec la cascade même par laquelle l'insuline exerce ses effets métaboliques. Se dessine ainsi un circuit possible dans lequel l'altération de la signalisation insulinique et la dérégulation lipidique tendent progressivement à s'auto-alimenter.

L'une des démonstrations les plus claires de la première direction de ce rapport provient des macrophages. Chez les souris obèses ob/ob, caractérisées par une grave insulinorésistance, les macrophages montraient une réduction de l'expression et de la signalisation du récepteur à l'insuline, accompagnée d'une augmentation de la protéine CD36 et d'une captation accrue des oxLDL. L'aspect particulièrement intéressant était que l'augmentation de CD36 ne découlait pas d'une production accrue de l'ARNm correspondant, mais d'un mécanisme post-transcriptionnel qui en ralentissait le catabolisme, augmentant ainsi sa disponibilité cellulaire. L'inhibition de la PI3K par le LY294002 dans des macrophages normaux reproduisait l'augmentation de CD36, tout comme la perte génétique du récepteur à l'insuline. L'amélioration de la signalisation insulinique chez les souris ob/ob, au contraire, s'accompagnait d'une réduction de la protéine CD36. La séquence proposée est donc extrêmement significative : défaut de la signalisation insulinique → réduction de l'activité dépendante de la PI3K → altération du turnover de CD36 → augmentation de CD36 → captation accrue des oxLDL **(Liang et al., 2004)**[96].

La relation peut toutefois se dérouler dans la direction opposée. En effet, dans les adipocytes, les oxLDL sont capables de compromettre directement la réponse insulinique et CD36 participe à ce processus. Dans des adipocytes 3T3-L1 (cellules d'origine murine), l'exposition aux oxLDL réduisait d'environ 40 % l'absorption du glucose et d'environ 70 % la translocation de GLUT4 vers la membrane plasmique. Le défaut ne dépendait pas de la réduction de l'expression de GLUT4, mais de l'altération des mécanismes qui en permettent normalement le recrutement en réponse à l'insuline. Le blocage de CD36 contrait la réduction de la captation du glucose, indiquant que l'interaction des oxLDL avec ce récepteur contribue directement à l'altération métabolique **(Scazzocchio et al., 2009)**[97].

Une autre étude démontre que le récepteur CD36 favorise l'inflammation et l'insulinorésistance associées à l'obésité et à l'hyperlipidémie. Dans les adipocytes, les LDL oxydées se lient à CD36, activant des protéines spécifiques qui altèrent la fonction d'IRS-1, compromettant la signalisation de l'insuline et l'absorption du glucose. De plus, CD36 favorise l'interaction inflammatoire entre adipocytes et macrophages. Dans les modèles expérimentaux, l'absence de CD36 a réduit l'inflammation et amélioré la sensibilité insulinique, suggérant une cible thérapeutique possible contre les altérations métaboliques **(Kennedy et al., 2011)**[98].

La pertinence de ce mécanisme ne se limite pas aux modèles murins. Des adipocytes viscéraux humains obtenus à la fois chez des sujets non obèses et chez des personnes souffrant

d'obésité sévère ont démontré leur capacité à internaliser les oxLDL et à accumuler progressivement du cholestérol estérifié. Ce résultat suggère un mécanisme d'amplification possible : plus les oxLDL modifient le phénotype de l'adipocyte, plus la cellule augmente certains des systèmes par lesquels elle peut reconnaître les lipoprotéines modifiées, tandis que sa capacité à répondre à l'insuline diminue. L'étude démontre dans l'adipocyte humain la coexistence d'une accumulation d'oxLDL, d'une augmentation des récepteurs scavenger, d'une inflammation et d'une perte de la réponse insulinique **(Santiago-Fernández et al., 2020)**[99].

Des données récentes obtenues dans le cadre de l'obésité infantile renforcent également le lien entre CD36 et l'altération de la voie insulinique. Une étude menée sur 50 enfants souffrant d'obésité et 50 témoins sains met en évidence une association entre le récepteur CD36, l'inflammation et l'insulinorésistance. Dans les adipocytes, CD36 favorise l'accumulation de lipides et active une voie inflammatoire spécifique. Ce processus est associé à une réduction d'IRS1 et de GLUT4, compromettant la réponse insulinique. Dans les expériences cellulaires, réduire CD36 a augmenté l'activation d'AKT, rétabli IRS1 et GLUT4 et diminué l'inflammation, suggérant une cible thérapeutique possible dans l'obésité infantile **(Yao et al., 2026)**[100].

La relation entre CD36 et sensibilité insulinique devient encore plus intéressante lorsque l'attention se porte sur le muscle squelettique, l'un des principaux tissus responsables

de l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline. Chez les souris nourries avec un régime occidental, le CD36 exprimé par les cellules endothéliales favorisait le transfert des acides gras vers le muscle, contribuant à l'accumulation intramusculaire d'AGL (acides gras libres présents dans le sang) et de lipides, à la dysfonction mitochondriale et à la réduction de la signalisation PI3K/AKT. La délétion sélective du CD36 endothélial atténuait en revanche l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, l'augmentation de l'HOMA-IR et l'intolérance au glucose et, simultanément, rétablissait la PI3K/AKT, augmentait GLUT4 total et membranaire et améliorait l'utilisation du glucose. Dans ce cas, CD36 agit donc aussi indirectement sur la sensibilité insulinique, en contrôlant la quantité de lipides qui traversent l'interface endothéliale et atteignent le tissu musculaire **(Dada et al., 2024)**[101].

Un mécanisme analogue a été récemment identifié dans le même compartiment vasculaire. En présence d'obésité ou d'une exposition excessive à l'acide palmitique, CD36 favorise la production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène, qui activent ensuite le stress du réticulum endoplasmique (un laboratoire cellulaire qui produit, modifie et transporte protéines et graisses). Cette séquence compromet la phosphorylation d'AKT et d'eNOS stimulée par l'insuline et réduit la réponse vasodilatatrice insulinique. La réduction de CD36 chez les souris nourries avec un régime riche en graisses atténuait les ROS, le stress du réticulum endoplasmique, la fibrose et l'épaississement vasculaire, tandis que dans les cellules endo-

théliales humaines, son silençage contrait les effets du palmitate et rétablissait la réponse AKT/eNOS. Les expériences avec des antioxydants mitochondriaux et avec un inhibiteur du stress du réticulum ont permis en outre de définir l'ordre des événements : CD36 → ROS mitochondriaux → stress du réticulum endoplasmique → compromission de la signalisation insulinique AKT/eNOS **(Xu et al., 2026)**[102].

Ces résultats pourraient suggérer que réduire CD36 est toujours métaboliquement avantageux. Les preuves disponibles montrent en revanche qu'une telle conclusion serait excessivement simpliste. Dans le muscle squelettique, CD36 joue également une fonction physiologique nécessaire à la bonne action insulinique. Sa délétion spécifique réduisait en effet la captation et l'utilisation du glucose, tandis que dans les myotubes humains (cellules musculaires immatures, formées par la fusion de plusieurs cellules précurseurs), la déplétion de CD36 atténuait la signalisation insulinique. Mécanistiquement, CD36 interagit avec le récepteur à l'insuline par l'intermédiaire de la PI3K. Les acides gras saturés, en particulier le palmitate, interrompaient rapidement cette interaction. CD36 peut donc participer physiologiquement à la propagation du signal CD36-PI3K, tandis qu'un environnement caractérisé par un excès de lipides saturés peut transformer cette même interface métabolique en un élément de dysfonction **(Samovski et al., 2018)**[103].

La dépendance au contexte a été confirmée en comparant directement des conditions normales et une surcharge lipidique. Dans des myotubes spécifiques, le silençage de CD36 en

l'absence d'excès d'acide palmitique réduisait la phosphorylation d'AKT stimulée par l'insuline et était associé à une dysfonction mitochondriale et à un stress du réticulum endoplasmique. En présence d'une surcharge de palmitate, en revanche, la même réduction de CD36 produisait l'effet opposé : elle limitait l'entrée excessive des acides gras, réduisait l'accumulation lipidique et améliorait la signalisation insulinique. Ces données suggèrent donc qu'il peut exister un intervalle fonctionnel dans lequel CD36 contribue à l'homéostasie métabolique, tandis que son activité devient défavorable lorsque l'apport lipidique dépasse durablement la capacité de la cellule à l'utiliser correctement **(Sun et al., 2023)**[104].

Les recherches scientifiques vues jusqu'ici montrent que le métabolisme des graisses et la réponse à l'insuline sont étroitement liés. Un rôle important est joué par CD36, une protéine qui facilite l'entrée des acides gras dans les cellules et reconnaît les LDL oxydées (oxLDL).

Cette relation peut se développer dans les deux directions. Lorsque la signalisation insulinique diminue, certaines cellules augmentent la quantité de CD36, favorisant l'absorption des oxLDL. À l'inverse, une exposition excessive aux oxLDL peut compromettre la réponse insulinique, en réduisant le transfert de GLUT4 sur la membrane et l'entrée du glucose.

Dans les adipocytes, CD36 peut également favoriser l'inflammation et altérer IRS-1, une protéine essentielle à la transmission du signal insulinique ; des études sur des cellules humaines et sur l'obésité infantile confirment le lien entre accu-

mulation lipidique, inflammation et réduction de l'activité d'IRS-1, AKT et GLUT4.

Dans le muscle également, une entrée excessive de graisses favorisée par CD36 peut compromettre PI3K/AKT, réduisant ainsi l'utilisation du glucose. Dans les cellules vasculaires, CD36 peut en outre favoriser le stress oxydatif et des altérations de la réponse insulinique.

Toutefois, CD36 n'est pas une protéine nécessairement nocive. Dans le muscle, elle remplit également des fonctions physiologiques importantes, contribuant à la transmission correcte du signal insulinique. Le problème survient surtout lors de l'exposition aux LDL oxydées : dans ces conditions, limiter CD36 peut améliorer la réponse insulinique, alors que le réduire dans des conditions normales peut l'aggraver.

Dans l'ensemble, l'équilibre entre la disponibilité lipidique, l'activité de CD36 et la signalisation PI3K/AKT s'avère fondamental pour maintenir la sensibilité à l'insuline.

17.13 – Conclusions

Les recherches scientifiques analysées dans ce chapitre montrent que l'athérosclérose est un processus lent, progressif et souvent silencieux. Les altérations de la paroi artérielle peuvent commencer de nombreuses années avant l'apparition d'un infarctus ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Pour en comprendre l'origine, notre parcours a débuté par l'insulinorésistance et la dysfonction endothéliale. L'endothélium, qui tapisse l'intérieur des vaisseaux sanguins, régule la circulation

et contribue à la protection des artères. Dans des conditions physiologiques, l'insuline active la séquence IRS-1/2 → PI3K → AKT → eNOS, favorisant la production d'oxyde nitrique (NO), une molécule essentielle à la vasodilatation.

Lorsque l'insulinorésistance apparaît, cette communication peut devenir moins efficace. La réduction de l'activité PI3K/AKT/eNOS diminue la disponibilité du NO, compromettant la protection endothéliale. Les études montrent que cette altération peut également toucher des personnes jeunes et précéder le diabète. De plus, les indicateurs HOMA-IR et TyG sont associés à la calcification coronaire, à la rigidité artérielle et à la présence de plaques. Toutefois, les recherches expérimentales introduisent une distinction fondamentale : l'insuline conserve des effets vasculaires protecteurs lorsque sa signalisation fonctionne correctement. Il ne suffit donc pas de considérer l'hyperinsulinémie isolément, sans évaluer la réponse des cellules.

Cette distinction conduit au rôle de l'oxyde nitrique. En plus de favoriser la vasodilatation, le NO contribue à maintenir l'endothélium peu adhésif et faiblement inflammatoire. Lorsqu'il diminue, l'activité de NF-κB et l'expression de VCAM-1 peuvent augmenter. Cette protéine facilite l'adhésion des leucocytes à la surface vasculaire, préparant leur entrée dans la paroi artérielle. Le passage de la dysfonction endothéliale au recrutement immunitaire représente donc une étape importante dans la formation de la lésion athérosclérotique.

Parallèlement, l'insulinorésistance est fréquemment associée à des altérations du métabolisme lipidique et à un stress oxydatif accru. Dans cet environnement, les LDL peuvent subir des modifications qui les transforment en LDL oxydées, ou oxLDL. Plusieurs études lient la sensibilité réduite à l'insuline à des concentrations plus élevées de ces particules. La relation peut en outre se renforcer mutuellement. Une disponibilité normale de NO peut limiter certaines réactions oxydatives des LDL, tandis que les oxLDL peuvent contribuer à la perte de la fonction endothéliale. Un circuit possible se développe ainsi entre la réduction du NO, le stress oxydatif et la modification des lipoprotéines.

Une fois oxydées, les LDL acquièrent de nouvelles caractéristiques biologiques. Leurs composants modifiés sont reconnus par des récepteurs spécifiques, dont CD36. Dans les macrophages, cette reconnaissance favorise l'entrée des oxLDL et l'accumulation intracellulaire de cholestérol. Les cellules peuvent ainsi se transformer en cellules spumeuses, composants caractéristiques de la plaque athérosclérotique. CD36, cependant, ne joue pas seulement un rôle de captation : il peut également activer des signaux intracellulaires qui amplifient l'inflammation et l'accumulation lipidique.

Le même récepteur est présent sur les plaquettes. Ici, l'interaction avec les oxLDL peut augmenter la réponse aux stimuli agrégants, favorisant la formation de thrombus. Ce lien aide à comprendre comment une plaque peut contribuer à des événements cardiovasculaires soudains.

Le parcours revient donc à la signalisation PI3K/AKT/mTOR. Dans les macrophages, ce réseau peut favoriser l'expression de CD36 et l'accumulation lipidique. L'activation de mTOR peut en outre limiter l'autophagie, réduisant la capacité cellulaire à dégrader et à éliminer les lipides.

Enfin, la relation devient bidirectionnelle : l'insulinorésistance peut modifier CD36, tandis que les oxLDL et l'excès d'acides gras peuvent compromettre IRS-1, AKT et GLUT4. Toutefois, CD36 conserve également des fonctions physiologiques importantes, surtout dans le muscle.

Dans l'ensemble, l'athérosclérose apparaît comme le résultat de l'interaction continue entre métabolisme insulinique, fonction endothéliale, oxydation lipidique, inflammation et signalisation cellulaire. Les preuves indiquent que le maintien de l'équilibre de ces systèmes est fondamental pour la santé vasculaire, tout en exigeant de la prudence dans le transfert des résultats expérimentaux à la prévention et au traitement clinique.

Bibliographie

1. ***Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN 1. The prevalence of carotid subclinical atherosclerosis according to age: A systematic review and metaanalysis of the young to middle-age*** Johri et al., J Clin Lipidol, 2026, 20(2):250-261 doi: 10.1016/j.jacl.2025.10.069
2. ***Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population*** Bergström et al., Circulation, 2021, 144(12):916-929 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340

3. ***Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction*** Potenza et al., Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 297(3) doi: 10.1152/ajpendo.00297.2009
4. ***Role of insulin resistance in endothelial dysfunction*** Muniyappa e Sowers, Rev Endocr Metab Disord, 2013, 14(1):5-12 doi: 10.1007/s11154-012-9229-1
5. ***Effect of Endothelium-Specific Insulin Resistance on Endothelial Function In Vivo*** Duncan et al., Diabetes, 2008, 57(12):3307-3314 doi: 10.2337/db07-1111
6. ***Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance*** Steinberg et al., J Clin Invest, 1996, 97(11):2601-2610 doi: 10.1172/JCI118709
7. ***Insulin Enhances Endothelial Function Throughout the Arterial Tree in Healthy But Not Metabolic Syndrome Subjects*** Jahn et al., J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(3):1198-1206 doi: 10.1210/jc.2015-3293
8. ***Metabolic actions of angiotensin II and insulin: a microvascular endothelial balancing act*** Muniyappa e Yavuz, Mol Cell Endocrinol, 2013, 378(1-2):59-69 doi: 10.1016/j.mce.2012.05.017
9. ***An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction*** Muniyappa et al., Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37(3):685-711 doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.001
10. ***Insulin resistance and endothelial function in children and adolescents*** Miniello et al., Int J Cardiol, 2014, 174(2):343-347 doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.115
11. ***Increased body fat and reduced insulin sensitivity are associated with impaired endothelial function and subendocardial viability in healthy, non-Hispanic white adolescents*** Hoffman et al., Pediatr Diabetes, 2019, 20(7):842-848 doi: 10.1111/pedi.12896
12. ***Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease*** Rask-Madsen et al., Diabetes, 2001, 50(11):2611-2618 doi: 10.2337/diabetes.50.11.2611
13. ***Association between the homeostasis model assessment of insulin resistance and coronary artery calcification: a meta-analysis of observational studies*** Li et al., Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1271857 doi: 10.3389/fendo.2023.1271857

14. ***Associations between insulin resistance indices and subclinical atherosclerosis: A contemporary review*** Scott et al., Am J Prev Cardiol, 2024, 18:100676 doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100676
15. ***Association between triglyceride-glucose index and carotid atherosclerosis in Chinese steelworkers: a cross-sectional study*** Cao et al., Sci Rep, 2025, 15:3827 doi: 10.1038/s41598-025-86758-6
16. ***Triglyceride-glucose index is associated with atherosclerosis in patients with symptomatic coronary artery disease, regardless of diabetes mellitus and hyperlipidaemia*** Li et al., Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1):224 doi: 10.1186/s12933-023-01919-z
17. ***Association Between Triglyceride-Glucose Index and Carotid Plaque Stability in Different Glycemic Status: A Single-Center Retrospective Study*** Huo et al., J Am Heart Assoc, 2025, 14(3) doi: 10.1161/JAHA.124.037970
18. ***Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E null mice*** Rask-Madsen et al., Cell Metab, 2010, 11(5):379-389 doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.013
19. ***Insulin decreases atherosclerosis by inducing endothelin receptor B expression*** Park et al., JCI Insight, 2016, 1(6) doi: 10.1172/jci.insight.86574
20. ***Exogenous Insulin Infusion Can Decrease Atherosclerosis in Diabetic Rodents by Improving Lipids, Inflammation, and Endothelial Function*** Park et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(1):92-101 doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310291
21. ***Insulin's actions on vascular tissues: Physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes*** Fu et al., Mol Metab, 2021, 52:101236 doi: 10.1016/j.molmet.2021.101236
22. ***Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling*** Muniyappa et al., Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(3) doi: 10.1152/ajpendo.00247.2020
23. ***Inhibition of insulin signaling in endothelial cells by protein kinase C-induced phosphorylation of p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)*** Maeno et al., J Biol Chem, 2012, 287(7):4518-4530 doi: 10.1074/jbc.M111.286591

24. ***The hydroxamic acid derivative YPX-C-05 alleviates hypertension and vascular dysfunction through the PI3K/AKT/eNOS pathway*** Pang et al., Vascul Pharmacol, 2024, 154:107251 doi: 10.1016/j.vph.2023.107251
25. ***Exogenous hydrogen sulfide activates the PI3K/ AKT/eNOS pathway to ameliorate replicative senescence in human umbilical vein endothelial cells*** Niu et al., Cardiol Res Pract, 2023, 2023:7296874 doi: 10.1155/2023/7296874
26. ***Curcumae Longae Rhizoma extract suppresses angiogenesis via VEGF-induced PI3K/AKT-eNOS-NO pathway*** Guo et al., J Ethnopharmacol, 2023, 308:116299 doi: 10.1016/j.jep.2023.116299
27. ***Insulin resistance compromises cellular integrity, mitochondrial function and inflammatory signaling in lymphatic endothelium*** Lee et al., Microcirculation, 2018, 25(7) doi: 10.1111/micc.12492
28. ***The role of the Ca^{2+}/PI3K/AKT/eNOS/NO pathway in astragaloside IV-induced inhibition of angiotensin II-triggered endothelial inflammation*** Zhang et al., Mediators Inflamm, 2024, 2024:3193950 doi: 10.1155/2024/3193950
29. ***Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells*** Khan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(17):9114-9119 doi: 10.1073/pnas.93.17.9114
30. ***The prominent role of NF-κB in the induction of endothelial activation by endogenous nitric oxide inhibition*** Lazzerini et al., Nitric Oxide, 2009, 21(3-4):184-191 doi: 10.1016/j.niox.2009.07.007
31. ***Vasoprotective effects of xanthotoxin and its mechanism of action in rat aorta and human vascular endothelial cells*** Cao et al., J Vasc Res, 2020, 57(6):313-324 doi: 10.1159/000509112
32. ***Progranulin protects vascular endothelium against atherosclerotic inflammatory reaction via AKT/eNOS and nuclear factor-κB pathways*** Hwang et al., PLoS One, 2013, 8(9) doi: 10.1371/journal.pone.0076679
33. ***Insulin inhibits leukocyte-endothelium adherence via an AKT-NO-dependent mechanism in myocardial ischemia/reperfusion*** Li et al., J Mol Cell Cardiol, 2009, 47(4):512-519 doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.07.010

34. Celiprolol activates eNOS through the PI3K-AKT pathway and inhibits VCAM-1 via NF-κB induced by oxidative stress Kobayashi et al., Hypertension, 2003, 42(5):1004-1013 doi: 10.1161/01.HYP.0000097547.35570.70

35. CTRP3 attenuates the inflammatory response and endothelial dysfunction induced by ox-LDL in mouse aortic endothelial cells by activating the PI3K/AKT/eNOS pathway Chen et al., Inflammation, 2019, 42(4):1350-1359 doi: 10.1007/s10753-019-00996-1

36. Experimental and molecular docking studies demonstrate that 1,25-D3 protects against diabetic brain injury through the GLP-1R/PI3K/AKT signaling pathway Song et al., Mediators Inflamm, 2025, 2025:8217035 doi: 10.1155/mi/8217035

37. Biological effect of licochalcone C on the regulation of PI3K/AKT/eNOS and NF-κB/iNOS/NO signaling pathways in H9c2 cells in response to LPS stimulation Franceschelli et al., Int J Mol Sci, 2017, 18(4):690 doi: 10.3390/ijms18040690

38. Systemic insulin sensitivity, low-density lipoprotein (LDL) particle size, and oxidized LDL in overweight, nondiabetic men Ho et al., Metabolism, 2002, 51(11):1478-1483 doi: 10.1053/meta.2002.35577

39. Relation of circulating oxidized LDL to obesity and insulin resistance in children Kelly et al., Pediatr Diabetes, 2010, 11(8):552-555 doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00640.x

40. Co-existence of insulin resistance and high concentrations of circulating oxidized LDL lipids Linna et al., Ann Med, 2015, 47(5):394-398 doi: 10.3109/07853890.2015.1043939

41. The effect of 75 g of glucose during OGTT on plasma markers of lipid and lipoprotein peroxidation, oxidized LDL and thiobarbituric acid reactive substances, in people with increased body mass Bielawska et al., Metabolites, 2023, 13(4):483 doi: 10.3390/metabo13040483

42. Relationship between serum oxidized lipoprotein levels, circulating myeloperoxidase and paraoxonase 1 levels, and diet in young subjects with insulin resistance Marchán-Figueroa et al., Nutrients, 2024, 16(22):3930 doi: 10.3390/nu16223930

43. Effects of a lifestyle intervention on cardiometabolic risk factors and oxidized lipoproteins in obese adolescents with prediabetes Rentería-Mexía et al., Public Health Nutr, 2019, 22(4):706-713 doi: 10.1017/S1368980018003476

44. Carotid intima-media thickness is lower after sleeve gastrectomy with concomitant changes in oxidized LDL and PAI-1 Hany et al., Obes Surg, 2026, 36:1414-1426 doi: 10.1007/s11695-026-08538-z

45. Oxidized lipoproteins and risk of type 2 diabetes mellitus: A 5-year cohort study of β-cell dysfunction and prediabetes progression Gu et al., Diabetes Obes Metab, 2026, 28(5):3632-3643 doi: 10.1111/dom.70540

46. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide. Potential role in atherogenesis Hogg et al., FEBS Lett, 1993, 334(2):170-174 doi: 10.1016/0014-5793(93)81706-6

47. The effect of nitric oxide release rates on the oxidation of human low density lipoprotein Goss et al., J Biol Chem, 1997, 272(34):21647-21653 doi: 10.1074/jbc.272.34.21647

48. Autoinhibition of murine macrophage-mediated oxidation of low-density lipoprotein by nitric oxide synthesis Jessup e Dean, Atherosclerosis, 1993, 101(2):145-155 doi: 10.1016/0021-9150(93)90111-7

49. Inhibitory effect of inducible type nitric oxide synthase on oxidative modification of low density lipoprotein by vascular smooth muscle cells Rikitake et al., Atherosclerosis, 1998, 136(1):51-57 doi: 10.1016/S0021-9150(97)00186-X

50. Angiopoietin-2 confers atheroprotection in apoE-/- mice by inhibiting LDL oxidation via nitric oxide Ahmed et al., Circ Res, 2009, 104(12):1333-1336 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196154

51. Chronic treatment with nitric oxide-releasing aspirin reduces plasma low-density lipoprotein oxidation and oxidative stress, arterial oxidation-specific epitopes, and atherogenesis in hypercholesterolemic mice Napoli et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(19):12467-12470 doi: 10.1073/pnas.192244499

52. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease Yin et al., Clin Nutr, 2005, 24(6):988-997 doi: 10.1016/j.clnu.2005.07.003

53. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis Davignon e Ganz, Circulation, 2004, 109(23 Suppl 1) doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8

54. Oxidized LDL binds to CD36 on human monocytederived macrophages and transfected cell lines. Evidence implicating the lipid moiety of the lipoprotein as the binding site Nicholson et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995, 15(2):269-275 doi: 10.1161/01.ATV.15.2.269

55. Comparative investigation on the sizes and scavenger receptor binding of human native and modified lipoprotein particles with atomic force microscopy Gan et al., J Nanobiotechnology, 2018, 16(1):25 doi: 10.1186/s12951-018-0352-3

56. The binding of oxidized low density lipoprotein to mouse CD36 is mediated in part by oxidized phospholipids that are associated with both the lipid and protein moieties of the lipoprotein Boullier et al., J Biol Chem, 2000, 275(13):9163-9169 doi: 10.1074/jbc.275.13.9163

57. Structural Insights into Oxidized Phospholipid Recognition and Translocation by CD36 Using Mass Spectrometry, Molecular Docking, Dynamics, and Metadynamics Simulations Gao et al., J Am Chem Soc, 2025, 147(51):46871- 46885 doi: 10.1021/jacs.5c07761

58. Mouse CD36 has opposite effects on LDL and oxidized LDL metabolism in vivo Luangrath et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(7):1290-1295 doi: 10.1161/ATVBAHA.107.161653

59. A CD36-dependent signaling cascade is necessary for macrophage foam cell formation Rahaman et al., Cell Metab, 2006, 4(3):211-221 doi: 10.1016/j.cmet.2006.06.007

60. Oxidized LDL-bound CD36 recruits an Na^+/K^+- ATPase-Lyn complex in macrophages that promotes atherosclerosis Chen et al., Sci Signal, 2015, 8(393) doi: 10.1126/scisignal.aaa9623

61. Oxidized LDL stimulates PKM2-mediated mtROS production and phagocytosis Zhang et al., J Lipid Res, 2025, 66(5):100809 doi: 10.1016/j.jlr.2025.100809

62. Contribution of hyperglycemia and oxidized LDL to macrophage inflammation: a role for PRAS40/AKT-dependent soluble CD14 shedding Sanjurjo et al., Antioxidants (Basel), 2023, 12(5):1083 doi: 10.3390/antiox12051083

63. OxLDL primes platelets for enhanced extracellular vesicle formation capable of finetuning macrophage gene expression Maaninka et al., Eur J Cell Biol, 2023, 102(2):151311 doi: 10.1016/j.ejcb.2023.151311

64. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis Park, Exp Mol Med, 2014, 46(6) doi: 10.1038/emm.2014.38

65. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice Febbraio et al., J Clin Invest, 2000, 105(8):1049-1056 doi: 10.1172/JCI9259

66. Absence of CD36 protects against atherosclerosis in ApoE knockout mice with no additional protection provided by absence of scavenger receptor A I/II Kuchibhotla et al., Cardiovasc Res, 2008, 78(1):185-196 doi: 10.1093/cvr/cvm093

67. Inhibition of macrophage CD36 expression and cellular oxidized low density lipoprotein (oxLDL) accumulation by tamoxifen: a peroxisome proliferatoractivated receptor (PPAR)γ-dependent mechanism Yu et al., J Biol Chem, 2016, 291(33):16977-16989 doi: 10.1074/jbc.M116.740092

68. Salvianolic acid B inhibits macrophage uptake of modified low density lipoprotein (mLDL) in a scavenger receptor CD36-dependent manner Bao et al., Atherosclerosis, 2012, 223(1):152-159 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.006

69. Macrophage PIM1 promotes atherosclerosis by enhancing foam cell formation through CD36 Beg et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2026;46(9):e324938. doi: 10.1161/ATVBAHA.126.324938

70. Lipid-induced insulin resistance is associated with increased monocyte expression of scavenger receptor CD36 and internalization of oxidized LDL Kashyap et al., Obesity (Silver Spring), 2009, 17(12):2142-2148 doi: 10.1038/oby.2009.179

71. Overexpression of CD36: a possible etiopathogenic mechanism of atherosclerosis in patients with prediabetes and diabetes Lopez-Carmona et al., Diabetol Metab Syndr, 2017, 9:55 doi: 10.1186/s13098-017-0253-x

72. Nicotine potentiates proatherogenic effects of oxLDL by stimulating and upregulating macrophage CD36 signaling Zhou et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(4) doi: 10.1152/ajpheart.00042.2013

73. Oleic acid induces smooth muscle foam cell formation and enhances atherosclerotic lesion development via CD36 Ma et al., Lipids Health Dis, 2011, 10:53 doi: 10.1186/1476-511X-10-53

74. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype Podrez et al., Nat Med, 2007, 13(9):1086-1095 doi: 10.1038/nm1626

75. Fc receptor γ-chain mediates CD36-induced platelet activation and thrombosis by oxidized lowdensity lipoprotein Wraith et al., Blood Adv, 2025, 9(22):5774-5786 doi: 10.1182/bloodadvances.2024015652

76. Oxidized LDL activates blood platelets through CD36/NOX2-mediated inhibition of the cGMP/protein kinase G signaling cascade Magwenzi et al., Blood, 2015, 125(17):2693-2703 doi: 10.1182/blood-2014-05-574491

77. Atherogenic lipid stress induces platelet hyperactivity through CD36-mediated hyposensitivity to prostacyclin: the role of phosphodiesterase 3A Berger et al., Haematologica, 2020, 105(3):808-819 doi: 10.3324/haematol.2018.213348

78. Elevated glycosylation of CD36 in platelets is a risk factor for oxLDL-mediated platelet activation in type 2 diabetes Agarwal et al., FEBS J, 2024, 291(2):376-391 doi: 10.1111/febs.16976

79. LDL cholesterol and platelets: insights into their interactions in atherosclerosis Gąsecka et al., Life (Basel), 2021, 11(1):39 doi: 10.3390/life11010039

80. Effects of antiplatelet agents and tyrosine kinase inhibitors on oxLDL-mediated platelet procoagulant activity Zheng et al., Blood Adv, 2023, 7(8):1366-1378 doi: 10.1182/bloodadvances.2022007169

81. Co-stimulation of PAFR and CD36 is required for oxLDL-induced human macrophages activation Rios et al., PLoS One, 2012, 7(5) doi: 10.1371/journal.pone.0036632

82. PKCδ signalling regulates SR-A and CD36 expression and foam cell formation Lin et al., Cardiovasc Res, 2012, 95(3):346-355 doi: 10.1093/cvr/cvs189

83. The fatty acid receptor CD36 promotes HCC progression through activating Src/PI3K/AKT axisdependent aerobic glycolysis Luo et al., Cell Death Dis, 2021, 12(4):328 doi: 10.1038/s41419-021-03596-w

84. Apolipoprotein C-II induces EMT to promote gastric cancer peritoneal metastasis via PI3K/AKT/ mTOR pathway Wang et al., Clin Transl Med, 2021, 11(8) doi: 10.1002/ctm2.522

*85. **Salvianolic acid B attenuates inflammation and prevents pathological fibrosis by inhibiting CD36mediated PI3K-AKT signaling pathway activation in frozen shoulder*** Yan et al., Front Pharmacol, 2023, 14:1230174 doi: 10.3389/fphar.2023.1230174

*86. **Oleic acid stimulates HC11 mammary epithelial cells proliferation and mammary gland development in peripubertal mice through the activation of CD36- Ca^{2+} and PI3K/AKT signaling pathway*** Meng et al., Oncotarget, 2018, 9(16):12982-12994 doi: 10.18632/oncotarget.24204

*87. **Lnc001209 participates in aluminum-induced PC12 cell apoptosis by regulating PI3K-AKT-mTOR signaling pathway*** Li et al., Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 259:115062 doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115062

*88. **Strongylocentrotus nudus egg polysaccharide regulates intestinal epithelial autophagy through CD36/ PI3K-AKT signaling pathway, thereby contributing to the amelioration of inflammatory bowel disease*** Zhou et al., Int J Biol Macromol, 2023, 244:125373 doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125373

*89. **Clarifying the Distinct Roles of Smooth Muscle Cell-Derived and Macrophage-Derived Foam Cells in Atherosclerosis and Their Implications*** Miller e Zhang, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(6):2035-2037 doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316287

*90. **Intermedin inhibits macrophage foam-cell formation via tristetraprolin-mediated decay of CD36 mRNA*** Dai et al., Cardiovasc Res, 2014, 101(2):297-305 doi: 10.1093/cvr/cvt254

*91. **Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetesrelated atherosclerosis*** Park et al., Lab Invest, 2012, 92(8):1171-1180 doi: 10.1038/labinvest.2012.74

*92. **Zdhhc1 deficiency attenuates foam cell formation and atherosclerosis by inhibiting PI3K-AKT-mTOR signaling through facilitating nuclear translocation of p110α*** Zhou et al., Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(2):167577 doi: 10.1016/j.bbadis.2024.167577

*93. **Rutin inhibits ox-LDL-mediated macrophage inflammation and foam cell formation by inducing autophagy and modulating PI3K/AKT signaling*** Li et al., Molecules, 2022, 27(13):4201 doi: 10.3390/molecules27134201

*94. **CXCR4 blockade promotes macrophage autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway to alleviate coronary heart disease*** Li et al., Int J Cardiol, 2023, 392:131303 doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131303

95. Macrophage CD147 blockade protects against foam cell formation in atherosclerosis Lv et al., Front Cell Dev Biol, 2021, 8:609090 doi: 10.3389/fcell.2020.609090

96. Increased CD36 protein as a response to defective insulin signaling in macrophages Liang et al., J Clin Invest, 2004, 113(5):764-773 doi: 10.1172/JCI19528

97. Oxidized LDL impair adipocyte response to insulin by activating serine/threonine kinases Scazzocchio et al., J Lipid Res, 2009, 50(5):832-845 doi: 10.1194/jlr.M800402-JLR200

98. A CD36-dependent pathway enhances macrophage and adipose tissue inflammation and impairs insulin signalling Kennedy et al., Cardiovasc Res, 2011, 89(3):604-613 doi: 10.1093/cvr/cvq360

99. Oxidized LDL modify the human adipocyte phenotype to an insulin resistant, proinflammatory and proapoptotic profile Santiago-Fernández et al., Biomolecules, 2020, 10(4):534 doi: 10.3390/biom10040534

100. CD36/ANXA1/TLR4/NF-κB axis orchestrates lipid metabolism, chronic inflammation and insulin resistance in obese children Yao et al., Immunol Lett, 2026, 280:107184 doi: 10.1016/j.imlet.2026.107184

101. Enhanced EC CD36 signaling promotes skeletal muscle insulin resistance in female mice Dada et al., Am J Physiol Endocrinol Metab, 2024, 327(4) doi: 10.1152/ajpendo.00246.2024

102. CD36 aggravates obesity-related vascular injury by promoting endoplasmic reticulum stress and impairing endothelial insulin signaling Xu et al., Cell Signal, 2026, 146:112643 doi: 10.1016/j.cellsig.2026.112643

103. Regulation of insulin receptor pathway and glucose metabolism by CD36 signaling Samovski et al., Diabetes, 2018, 67(7):1272-1284 doi: 10.2337/db17-1226

104. Differential roles of CD36 in regulating muscle insulin response depend on palmitic acid load Sun et al., Biomedicines, 2023, 11(3):729 doi: 10.3390/biomedicines11030729