

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2011

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES
(Arrêté du 17 Juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2011

Par

Monsieur Régis BERTRY

Né le 7 Avril 1978, à TRAPPES (78)

**Les mécanismes toxiques liés
à l'hyperglycémie chronique
chez le diabétique de type 2**

EXAMINATEURS :

Monsieur Jean-louis BENEYTOU, Professeur de biochimie.....Président du jury.

Monsieur Bertrand LIAGRE, Maître de conférences.....Juge.

Madame Chantal BOUTHINAUD, Pharmacien.....Juge.

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2011

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES
(Arrêté du 17 Juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2011

Par

Monsieur Régis BERTRY

Né le 7 Avril 1978, à TRAPPES (78)

**Les mécanismes toxiques liés
à l'hyperglycémie chronique
chez le diabétique de type 2**

EXAMINATEURS :

Monsieur Jean-louis BENEYTOU, Professeur de biochimie.....Président du jury.

Monsieur Bertrand LIAGRE, Maître de conférences.....Juge.

Madame Chantal BOUTHINAUD, Pharmacien.....Juge.

Liste du corps enseignant de la faculté
de Pharmacie de Limoges :

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
ODART Nicole	PHARMACOLOGIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRACTICIENS HOSPITALIERS
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE

TROUILLAS Patrick BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

VIANA Marylène PHARMACOTECHNIE

VIGNOLES Philippe BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRACTICIENS
HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

DREYFUSS Marie-Françoise CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel ANGLAIS

REMERCIEMENTS

*Merci à mon directeur de Thèse
Monsieur le Professeur Jean-Louis BENEYTOU,
Pour m'avoir guidé dans l'élaboration de mon mémoire.
Pour vos multiples corrections.
Pour votre investissement et vos encouragements lors de l'élaboration
de ma thèse.
Pour votre enseignement de qualité au cours de mes années d'études.*

*Merci au membre du Jury
Monsieur le Maître de Conférences Bertrand LIAGRE
Pour m'avoir fait l'honneur de faire parti de mon jury de Thèse.
Pour avoir participé à mon enseignement au sein de la Faculté de
Pharmacie de LIMOGES.*

*Merci au membre du Jury
Madame le Pharmacien Chantal BOUTHINAUD
De m'avoir fait l'honneur de faire parti de mon jury de Thèse.
Pour m'avoir enseigné le métier de Pharmacien au cours de mon stage
de 6^{ème} année.*

*A Maman,
Tu serais fière de moi en ce jour.
Merci d'avoir toujours cru en moi.
Tu nous manques chaque jour.
Je t'aime.*

*A Papa,
Merci de m'avoir soutenu jusqu'au bout.
Tu peux être fière de ton fils.
Je t'aime Papa.*

*A ma Femme et ma Fille,
Rien n'est plus beau que de vivre chaque jour à vos cotés.
Je serai toujours là pour vous.
Je vous aime.*

*A mon Frère et ma Sœur,
Vôtre petit frère y est enfin arrivé...
Que ce fût long.
Je vous aime.*

*A Monsieur le Pharmacien Jean-François VILLER,
Merci à vous de m'avoir fait confiance dans ma profession de
Pharmacien.
Je suis de tout cœur avec vous dans ce moment.
Merci.*

SOMMAIRE

Pages

<u>SOMMAIRE.</u>	7
<u>LISTE DES ABREVIATIONS.</u>	12
<u>INTRODUCTION.</u>	14
<u>I-LE DIABETE DE TYPE 2.</u>	15
<u>I-a-DEFINITION DU DIABETE DE TYPE 2.</u>	15
<u>I-b-EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2.</u>	15
<u>I-c-LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2.</u>	15
I-c-1-Une insuffisance pancréatique.	16
I-c-2-L'insulinorésistance.	16
<u>I-d-L'OBESITE ET LE DIABETE DE TYPE 2.</u>	17
I-d-1-Epidémiologie de l'obésité en France.	17
I-d-2-Définition de l'obésité.	17
I-d-3-Lien physiopathologique entre obésité et diabète de type 2.	17
<u>II-LES MECANISMES TOXIQUES DE</u> <u>L'HYPERGLYCEMIE CHRONIQUE.</u>	18
<u>II-a-HYPERGLYCEMIE CHRONIQUE ET STRESS OXYDANT.</u> ..	18
II-a-1-Définitions des radicaux libres.	18
II-a-2-La mise en évidence du stress oxydant.	19
II-a-3-Mécanismes de l' hyperproduction des radicaux libres dans le diabète de type 2.	19
II-a-4-Les défenses antioxydantes.	24
II-a-4-1-Les systèmes de défenses enzymatiques.	24

II-a-4-2-Les systèmes de défenses non enzymatiques.	25
II-a-5-Les conséquences de l’hyperproduction d’espèces réactives de l’oxygène.	28
<u>II-b-HYPERGLYCEMIE CHRONIQUE ET AGE (advanced glycation end-produits).</u>	31
II-b-1-Formation des AGE.	31
II-b-2-L’hémoglobine glyquée.	33
II-b-2-1-Structure.	33
II-b-2-2-L’HbA _{1c} , marqueur de l’équilibre glycémique.	34
II-b-3-Les mécanismes pathologiques des AGE.	34
II-b-3-1-Conséquences de la liaison des AGE sur la matrice extracellulaire, les protéines circulantes et cellulaires.	34
II-b-3-2-Les AGE et leurs récepteurs.	37
II-b-4- Les systèmes de détoxifications physiologiques des pré-AGE et des AGE.	43
<u>II-c-HYPERGLYCEMIE ET AUTRES VOIES DE COMPLICATIONS CHRONIQUES.</u>	46
II-c-1-La voie des hexosamines.	46
II-c-2-La voie de la protéine kinase C.	47
<u>II-d-LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES POUR LIMITER LES EFFETS PATHOLOGIQUES DE L’HYPERGLYCEMIE CHRONIQUE.</u>	48
II-d-1-Stratégies pour prévenir les effets néfastes des AGE.	48
II-d-1-1-Diminution des apports exogènes d’AGE.	48
II-d-1-2-Inhibition de la formation endogène des AGE.	49
II-d-1-3-Limitation de l’action délétère des AGE sur les cellules. .	51

II-d-2-Les inhibiteurs de la protéine kinase C.	52
II-d-3-Les inhibiteurs de l'aldose réductase.	53
<u>II-e-SCHEMA GENERAL DES COMPLICATIONS LIEES A</u>	
<u>L'HYPERGLYCEMIE PROLONGEE.</u>	53
<u>III-L'IMPACT DE L'HYPERGLYCEMIE</u>	
<u>CHRONIQUE SUR LE CORPS HUMAIN.</u>	56
<u>III-a-MACROANGIOPATHIE.</u>	56
III-a-1-Définition de la macroangiopathie.	56
III-a-2-Epidémiologie de la macroangiopathie dans le diabète de type 2.	57
III-a-3-Les différents facteurs susceptibles de contribuer au développement de l'athérosclérose chez les patients diabétiques.	57
III-a-3-1-Les AGE et RAGE.	57
III-a-3-2-Les triglycérides et les acides gras non estérifiés.	59
III-a-3-3-L'insuline.	60
III-a-3-4-L'hypertension artérielle.	60
III-a-3-5-L'inflammation.	60
III-a-3-6-L'altération de la fonction des plaquettes.	60
III-a-3-7-L'altération des propriétés de coagulation.	61
III-a-4-Les différentes pathologies associées à la macroangiopathie diabétique.	63
III-a-4-1-L'ischémie coronarienne.	63
III-a-4-2-L'insuffisance cardiaque (IC).	64
III-a-4-3-L'artériopathie des membres inférieurs.	64
III-a-4-4-La neuropathie autonome cardiaque.	64

III-a-4-5-Les accidents vasculaires cérébraux (AVC).....	64
<u>III-b-MICROANGIOPATHIE</u>	65
III-b-1-Physiopathologie.	65
III-b-2-La néphropathie diabétique.	67
III-b-2-1-Définition.	67
III-b-2-2-Epidémiologie.	67
III-b-2-3-Physiopathologie.	67
III-b-2-4-Les traitements.	71
III-b-3-La rétinopathie diabétique.	71
III-b-3-1-Epidémiologie.	71
III-b-3-2-Physiopathologie.	72
III-b-3-3-Conséquences cliniques.....	73
III-b-3-4-Traitements.	74
III-b-4-La neuropathie diabétique.	74
III-b-4-1-Epidémiologie.	74
III-b-4-2-Classification des différentes neuropathies diabétiques. .	74
III-b-4-3-Physiopathologie.	75
III-b-4-4-Traitements.	78
III-b-4-5-Le pied diabétique.	79
III-b-5-La dysfonction érectile chez le diabétique.	84
III-b-5-1-Prévalence des troubles de l'érection dans le diabète.	84
III-b-5-2-Physiopathologie.	84
III-b-5-3-Traitements.	84
<u>III-c-LA PEAU ET LE DIABETE (hors pied diabétique)</u>	85
III-c-1-La bullose des diabétiques.	85
III-c-2-La dermopathie diabétique.	85
III-c-3-Les états pseudosclérodermiques.	86

III-c-4-Le prurit.	86
<u>III-d-LE RISQUE INFECTIEUX CHEZ LE PATIENT</u>	
<u>DIABETIQUE.</u>	87
<u>III-e-VIEILLISSEMENT, AGE ET ERO.</u>	88
III-e-1-Le diabète comme modèle de vieillissement prématuré.	88
III-e-2-La relation entre les AGE et le vieillissement.	89
III-e-3-Le rôle du méthylglyoxal dans le vieillissement.	90
III-e-3-1-La formation endogène du méthylglyoxal.	90
III-e-3-2-Méthylglyoxal, stress oxydant et vieillissement.....	92
III-e-4-Stress oxydant et vieillissement.	93
<u>IV-CONCLUSION.</u>	95
<u>BIBLIOGRAPHIE.</u>	96

LISTE DES ABREVIATIONS :

AGE: Advanced Glycation End Products.
AMO: Acetone/acetol monooxygenase.
APP: Amyloid protein precursor.
ARA2: Antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2;
CML: Carboxy Méthyl Lysine.
DAG: Diacylglycerol.
DHAP: Dihydroxyacétone phosphate.
ERO: Espèces réactives de l'oxygène
GADPH: Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase.
GFAT: Glutamine: Fructose-6-amidotransférase.
Gln: Glutamine.
Glu: Acide glutamique.
GPxs : Glutathion peroxydases.
GSH: Glutathion réduit.
GSSG: Glutathion oxydé.
HDL: High density lipoprotein.
HMGB-1: High mobility group box-1
IEC: Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
IL-6: Interleukine 6.
ICAM-1: Intracellular adhesion molecule-1.
IEC: Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
IMC: Indice de masse corporelle.
IPDE5: Inhibiteur des phosphodiésterases de type 5.
IRS-1: Insulin receptor substrate.
JNK: C-jun N-terminal kinase.
LDL: Low density lipoprotein.
LPL: Lipoprotéine lipase.
MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1.
MG: Méthylglyoxal.
MSR : Récepteurs scavengers des macrophages.
NADPH: Nicotinamide adenine dinucléotide phosphate.
NF κ B: Necrosis Factor kappa B.

NO₂: Dioxyde d'azote.

• NO: Monoxyde d'azote.

p38 MAPK: p38 mitogen-activated protein kinase.

PAI-1: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1.

PC-1: Plasma cell membrane glycoprotein-1.

PKC: Protéine kinase C.

PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor.

PR: Polyarthrite rhumatoïde.

RAGE: Receptor for advanced glycation end products.

SOD: Super oxide dismutase.

SSAO: Semicarbazide-sensistive amine oxydase.

SRA: Système rénine-angiotensine.

TBARS: Thiobarbituric acid-reactive substances

TGF- α : Transforming growth factor alpha.

TGF- β : Transforming growth factor beta.

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha.

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1.

VLDL : Very Low Density Lipoproteins.

LES MECANISMES TOXIQUES LIES A L'HYPERGLYCEMIE CHRONIQUE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE 2.

INTRODUCTION.

En France et dans tout le monde occidental le nombre de cas de diabète de type 2 est en constante augmentation. Le manque d'hygiène de vie et la société de consommation poussent les individus vers un état de santé néfaste responsable de différentes pathologies telles que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et d'autres pathologies. Louis-Camille MAILLARD, chimiste français, découvre en 1912 que les protéines en présence de sucre brunissaient à haute température. MAILLARD ne pensait sûrement pas que sa découverte serait encore d'actualité un siècle plus tard au travers de différents travaux scientifiques. Les AGE (advanced glycation end-products) ou produits de MAILLARD sont formés au cours d'une hyperglycémie prolongée chez le diabétique et ils présentent une toxicité à long terme sur le corps. Nous allons voir, au travers de ce document, les mécanismes toxiques provoqués par l'hyperglycémie chronique au cours du diabète, et nous allons nous intéresser plus particulièrement au diabète de type 2.

I- LE DIABETE DE TYPE 2

I-a-DEFINITION DU DIABETE DE TYPE 2.

Le diabète de type 2 se déclare généralement après 40 ans chez les personnes présentant un surpoids avec une répartition androïde des graisses. Le diagnostic du diabète de type 2 est positif après l'observation chez un patient d'une glycémie à jeun supérieur à 1,26 g/l à deux reprises. Cette hyperglycémie est le résultat du phénomène d'insulino-résistance. En phase de pré-diabète d'une durée de 10 à 20 ans on observe un hyperinsulinisme pour compenser le phénomène d'insulino-résistance. En phase symptomatique du diabète de type 2, on observe une diminution de la production d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans (1).

I-b-EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2.

Le mode de vie des pays riches ou en voie de développement entraîne une sédentarisation des personnes et une alimentation plus riche en graisse et en sucre rapide, ceci induisant une augmentation des pathologies cardio-vasculaires ainsi qu'une augmentation des cas de diabète de type 2.

On estime que 333 millions de personnes dans le monde seront atteintes du diabète de type 2 en 2025 ce qui est un chiffre dangereux pour la santé publique. Le diabète de type 2 représente 90% des cas de diabète dans les pays riches.

Il est estimé que 314 millions de personnes dans le monde souffrent à l'heure actuelle d'intolérance au glucose. En 2007 le nombre de personnes diabétiques dans le monde était estimé à 246 millions ce qui représente 5,9% de la population âgée de 20 à 80 ans. En Europe on estime à 53 millions le nombre de personnes atteintes par le diabète (2).

I-c-LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2

La pathologie diabétique de type 2 est multifactorielle. Les prédispositions génétiques et le mode de vie des patients vont déterminer l'apparition ou non du diabète (2).

I-c-1-Une insuffisance pancréatique.

Au bout de 10 à 20 ans d'intolérance au glucose le patient devient diabétique. Le pancréas n'arrive plus à fournir la demande en insuline. La sollicitation excessive du pancréas par l'hyperglycémie entraîne son usure prématurée. Ainsi les cellules β du pancréas endocrine ne peuvent plus assurer une production suffisante d'insuline. La baisse d'activité des cellules β va être quantitative et qualitative. Lors d'une injection intraveineuse de glucose il y a absence du pic précoce d'insuline. Cette absence de pic est préjudiciable pour le patient car il joue un rôle majeur dans la tolérance postprandiale au glucose. Une baisse d'insulinosécrétion à tous stimuli est observée même si l'insulinémie basale reste identique. L'insuline réellement active ne représente que 50% de l'insulinémie alors qu'elle est de 80% chez un patient non diabétique (3).

1-c-2-L'insulinorésistance.

L'insulinorésistance touche tous les tissus cibles de l'insuline, les muscles, le foie, la cellule β pancréatique et les adipocytes.

La fonction endocrine du tissu adipeux joue un rôle important dans l'équilibre glycémique. L'adipocyte sécrète des facteurs dont la production est régulée par une obésité ou une alimentation riche en lipides. L'adipocyte sécrète le TNF- α (tumor necrosis factor) induisant l'activation d'une kinase qui phosphoryle une sérine du IRS-1 (insulin receptor substrate). Ceci a pour conséquence l'inhibition de la liaison IRS-1/insuline. De plus cette phosphorylation provoque l'inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline.

La lipolyse de l'adipocyte est moins inhibée par l'insuline circulante chez un insulinorésistant que chez une personne normale. Cette lipolyse est à l'origine de l'augmentation du taux sérique d'acides gras libres.

L'hyperinsulinémie provoquée par l'insulinorésistance agit sur l'IRS-1 de la même façon que le TNF- α mais par l'intermédiaire d'une kinase différente. Chez le diabétique de type 2 le nombre de récepteurs à la surface des cellules a été trouvé normal ou diminué de 20 à 30 %.

L'hyperglycémie provoque l'augmentation de l'activité de la voie des hexosamines. Ceci a pour conséquence la glycosylation d'IRS-1 diminuant ainsi la capacité d'IRS-1 à être phosphorylé.

Une surexpression de la glycoprotéine PC-1 (plasma cell membrane glycoprotein-1) est trouvée chez les patients obèses. La glycoprotéine PC-1 est une nucléotide pyrophosphatase membranaire qui inhibe l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline.

Nous pouvons constater que l'obésité est la principale cause de l'insulino-résistance (4).

I-d-L'OBESITE ET LE DIABETE DE TYPE 2

I-d-1-Epidémiologie de l'obésité en France.

L'augmentation de la fréquence des cas d'obésité dans les pays occidentaux est en corrélation avec le nombre de cas de diabète de type 2.

La prévalence de l'obésité en France est passée de 6,1 à 11,9% entre 1981 et 2003 pour les sujets de 18 ans et plus. De plus la fréquence de surpoids ($IMC \geq 25$) a largement augmenté car le poids moyen a augmenté de 1,7 kg en 6 ans entre 1997 et 2003 (5).

I-d-2-Définition de l'obésité.

L'obésité est constatée pour les personnes ayant un IMC (indice de masse corporelle) ≥ 30 . L'obésité est la conséquence d'une alimentation trop riche en graisses et sucres rapides. La prise alimentaire en dehors des principaux repas favorise la prise de poids. L'alimentation durant l'enfance et l'adolescence est primordiale car elle détermine le nombre de cellules adipocytaires que l'individu va conserver tout au long de sa vie. Ces cellules peuvent varier de volume mais elles ne diminuent pas en nombre. La sédentarisation des personnes est de plus en plus élevée. Les nouvelles technologies et les aliments industriels facilitent cette prise de poids (5).

I-d-3- Lien physiopathologique entre obésité et diabète de type 2.

80% des diabétiques sont obèses ou en surpoids. Une perte ou un gain de poids sont étroitement corrélés à des variations de sensibilité à l'insuline, ce qui est un argument fort en faveur d'une relation de cause à effet entre obésité et insulino-résistance.

Chez les obèses on observe une augmentation des acides gras libres issus de la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux. Un excès d'acides gras libres circulants contribue à la diminution de l'utilisation du glucose par les cellules. De plus, une augmentation des métabolites des acides gras (diacylglycérol, acyl-CoA) au niveau des muscles stimule la phosphorylation des récepteurs à l'insuline par la protéine kinase C et inhibe les mécanismes

de la signalisation insulinique, ceci entraînant une réduction du transport du glucose dans la cellule.

L'obésité androïde joue un rôle important dans le phénomène d'insulino-résistance. La graisse viscérale est plus résistante à l'action anti-lipolytique de l'insuline que la graisse sous cutanée. Ainsi la production d'acides gras est plus importante au niveau abdominal.

Au niveau du foie, les acides gras induisent aussi une insulino-résistance par accumulation de triglycérides. L'inhibition de l'action de l'insuline favorise la néoglucogenèse hépatique et ainsi renforce l'hyperglycémie. L'accumulation des triglycérides au niveau hépatique entraîne une dyslipoprotéinémie classique du syndrome métabolique et du diabète de type 2. On a ainsi une augmentation des LDL, des triglycérides sanguins et une diminution des HDL (5).

II-LES MECANISMES TOXIQUES

DE L'HYPERGLYCEMIE

CHRONIQUE.

II-a-HYPERGLYCEMIE CHRONIQUE ET STRESS OXYDANT.

Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre de la production cellulaire de radicaux libres. La toxicité des radicaux libres varie en fonction de l'intensité et de la durée de leur formation. La production modérée et transitoire peut servir de mécanisme de défense en permettant la destruction de cellules cancéreuses. Si la synthèse d'espèces radicalaires est récurrente et chronique alors il y a un déséquilibre entre production et détoxification et stress oxydatif. En cas de production suffisante de radicaux libres, il y a déclenchement de la mort cellulaire (6).

II-a-1-Définitions des radicaux libres.

Ce sont des espèces chimiques fortement réactives comportant des électrons non appariés au niveau de la couche externe. Ils résultent de la séparation homolytique d'une molécule (7).

Ex. : $A-B \longrightarrow A^{\bullet} + B^{\bullet}$

(Dans une séparation hétérolytique, nous avons la formation d'ions.)

II-a-2- La mise en évidence du stress oxydant.

On utilise plusieurs méthodes pour mettre en évidence le stress oxydant lié à l'hyperglycémie chronique.

Les TBARS (thiobarbituric acid-reactive substances) sont des marqueurs de la peroxydation lipidique. Ils réagissent avec l'acide thiobarbiturique. Les TBARS sont en fortes concentrations chez les diabétiques en comparaison à des témoins normoglycémiques.

Les isoprostanes sont aussi des marqueurs de la peroxydation lipidique. Ils ont une structure proche des prostaglandines. Ils sont des dérivés de l'oxydation radicalaire de l'acide arachidonique. La concentration en isoprostanes est élevée dans le plasma et les urines chez les diabétiques.

La concentration en dérivés carbonylés est augmentée dans le plasma et les tissus du patient diabétique. Ils sont les témoins de l'oxydation protéique.

L'oxydation de l'ADN est mise en évidence grâce à l'augmentation de la concentration urinaire en nucléosides oxydés et notamment la 8-hydroxydésoxyguanosine (8OHdG).

Ce déséquilibre oxydatif peut être renforcé par une baisse des systèmes antioxydants.

Le patient peut présenter un déficit en enzymes anti-oxydantes comme la Mn-SOD (superoxyde dismutase), la Cu, Zn SOD, la SOD extracellulaire, la catalase et la glutathion peroxydase. De plus le patient peut présenter des déficits en sélénium, en zinc, vitamine E et C. Des kits commerciaux d'analyse permettent de mettre en évidence la baisse globale du pouvoir antioxydant du patient (8).

II-a-3-Mécanismes de l' hyperproduction des radicaux libres dans le diabète de type 2.

Le stress oxydant lié à l'hyperglycémie a plusieurs origines :

-Le glucose sous sa forme ène-diol en présence de métaux de transitions donne un radical anionique ène-diol. Le radical ène-diol en réduisant l'oxygène moléculaire libère des radicaux superoxydes ($O_2^{\bullet -}$). De plus, il y a formation concomitante d'un dérivé carbonylé au cours de cette réaction. L'anion superoxyde peut se dismuter en peroxyde d'hydrogène qui en présence de métaux de transitions produit un radical hydroxyle (HO^{\bullet}) très réactif (Figure n°1) (9).

-La glycation des protéines est par elle-même génératrice d'ERO (espèces réactives de l'oxygène). Toutes les étapes de la glycation génèrent des ERO, aussi bien au stade des produits initiaux que des produits intermédiaires et avancés, conduisant à la formation d'aldéhydes réactifs comme le méthylglyoxal. Les produits d'AMADORI telle que l'hémoglobine glyquée réagissent avec l'oxygène moléculaire pour former de l'ion superoxyde ou du peroxyde d'hydrogène (10).

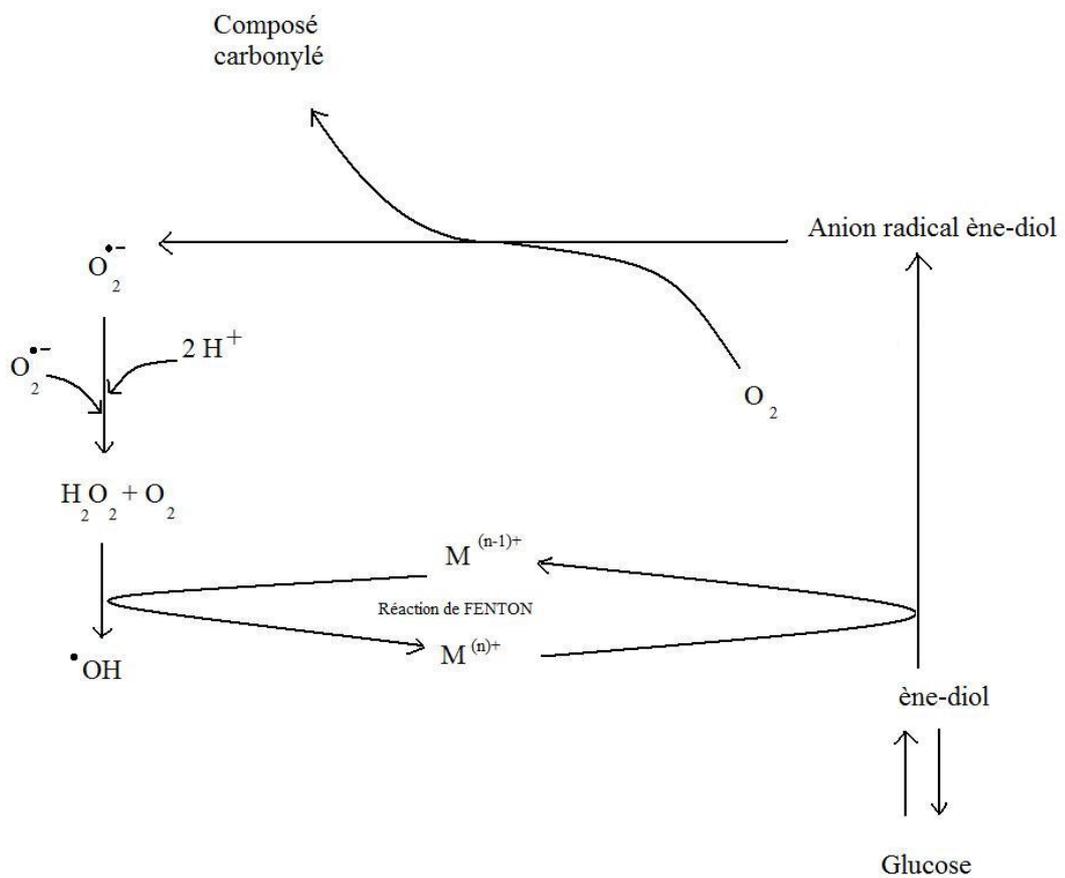


Figure n° 1: Auto-oxydation du glucose (11).

M⁽ⁿ⁾⁺ : ion métal de transition.

-Un déséquilibre de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la NADPH oxydase présente dans les cellules musculaires et endothéliales génère des radicaux superoxydes. Le gradient de proton généré par la chaîne respiratoire mitochondriale est à l'origine de la production de radicaux superoxydes ($O_2^{\bullet -}$). Cette production de radicaux superoxydes se situe au niveau de la NADH déshydrogénase du complexe I et à l'interface entre l'ubiquinone et le complexe III.

-L'hyperglycémie prolongée induit la formation de produits terminaux de glycation. Les AGE stimulent les récepteurs membranaires RAGE situés à la surface des cellules endothéliales et musculaires. L'interaction AGE-RAGE stimule des voies de signalisation comportant les voies des MAP kinases et la voie du facteur de transcription $NF_{\kappa}B$ (Necrosis Factor kappa B) induisant la production de radicaux libres via la stimulation de la NADPH oxydase.

- L'hyperglycémie induit l'augmentation de la production de sorbitol par la voie des polyols. La production de sorbitol a pour conséquence la baisse de NADPH intracellulaire. En effet, le NADPH est nécessaire à l'activité de l'aldose réductase pour la synthèse du sorbitol. Le NADPH étant diminué, le glutathion oxydé sera réduit plus faiblement. De plus, le sorbitol est oxydé en fructose avec réduction du NAD^+ en $NADH, H^+$ (Figure n°2). L'augmentation de la concentration en sorbitol et fructose conduit à un œdème osmotique au niveau oculaire, ce qui explique que la voie des polyols joue un rôle clé dans la cataracte induite par le diabète (8).

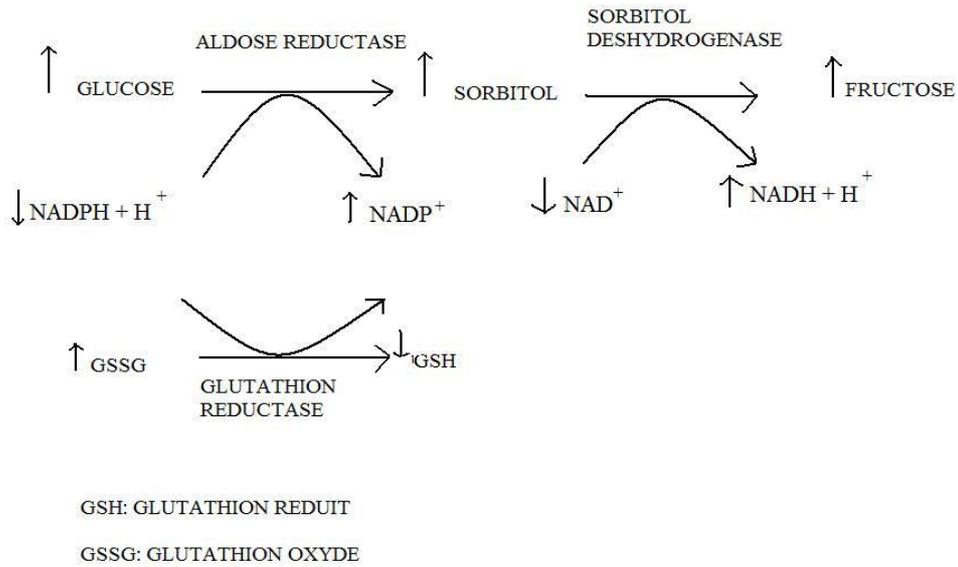


Figure n°2 : Voie des polyols et stress oxydant (8).

La voie des polyols entraîne la baisse du NADPH ce qui provoque une baisse d'activité de la NO-synthase qui synthétise le $\bullet\text{NO}$. Le radical superoxyde induit une baisse du $\bullet\text{NO}$ en réagissant avec celui-ci et en formant un anion peroxynitrite très réactif (figure n°3).

La baisse de concentration en $\bullet\text{NO}$ pourrait être à l'origine de phénomènes d'hypertension car le $\bullet\text{NO}$ est un vasodilatateur.

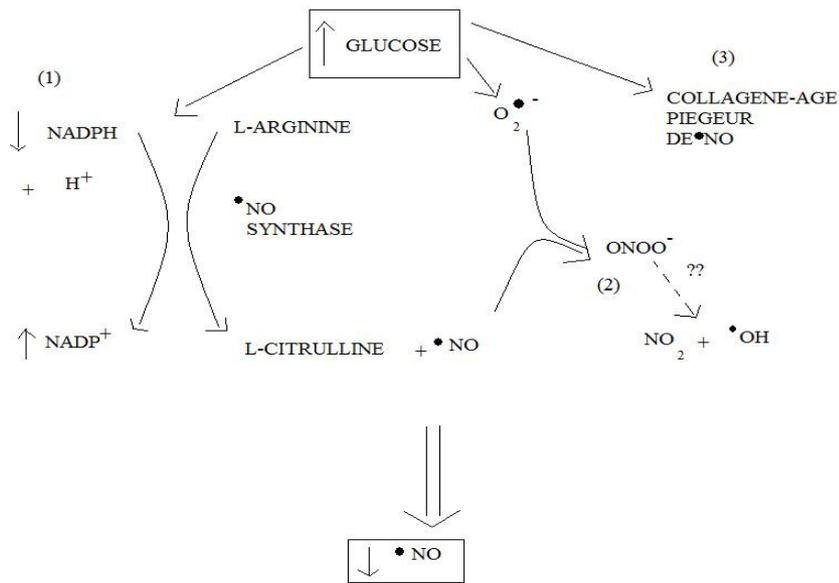


Figure n°3: Conséquences d'une concentration intracellulaire élevée en glucose sur le monoxyde d'azote (9).

La biodisponibilité du NO est diminuée par trois mécanismes :

- (1) Diminution d'activité de la NO-synthase, consécutive à la chute du rapport $\text{NADPH}, \text{H}^+ / \text{NADP}^+$.
- (2) Réaction du NO avec l'anion superoxyde conduisant à la formation de peroxynitrite, oxydant puissant.
- (3) Piégeage du NO par les AGE.

-L'hyperglycémie induit la synthèse de diacylglycerol conduisant à l'activation de la voie de la protéine kinase C. La protéine kinase C stimule la NADPH oxydase provoquant la production d'espèces réactives de l'oxygène (figure n°4) (8).

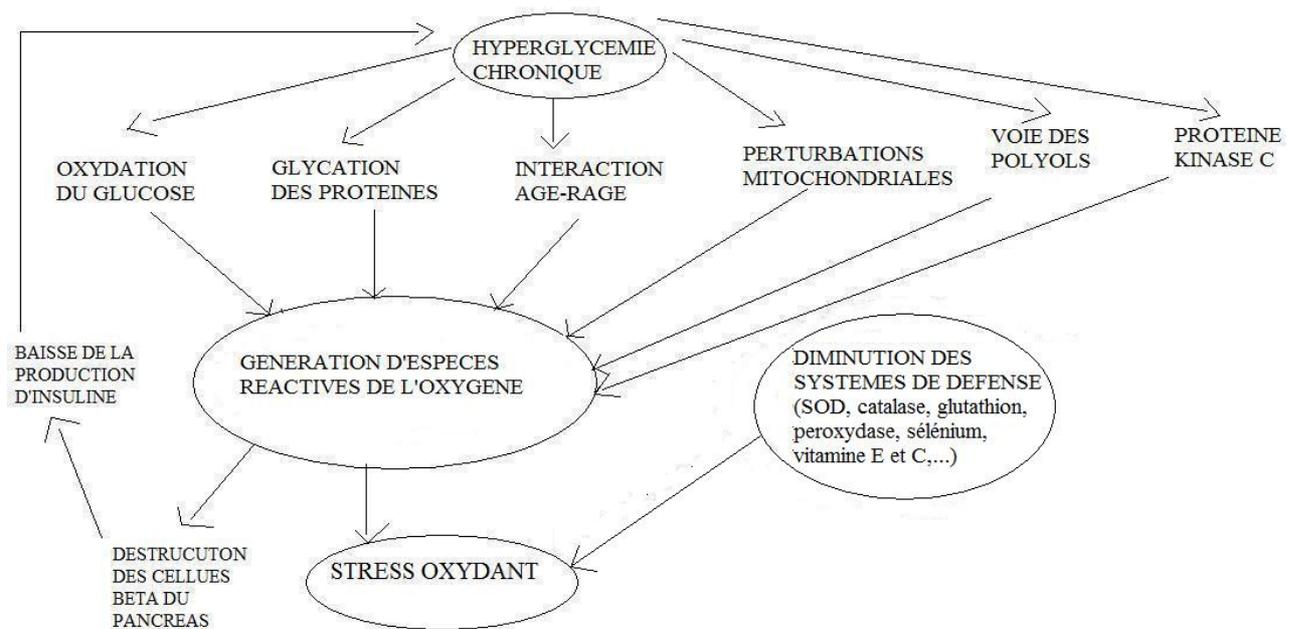


Figure n°4: Mécanismes de production des radicaux libres suite à une hyperglycémie chronique.

II-a-4-Les défenses antioxydantes.

L'organisme possède un ensemble de défenses antioxydantes pour se protéger des ERO. L'organisme comporte deux types de défenses antioxydantes. L'une d'origine endogène formée d'enzymes et l'autre d'origine exogène constituée principalement de vitamines et d'oligoéléments.

II-a-4-1-Les systèmes de défenses enzymatiques.

-Les superoxydes dismutases (SOD).

Ces sont des métalloprotéines. Elles sont en première ligne dans le système de défense du stress oxydant. Elles assurent la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. Il existe trois isoenzymes de la SOD: la Cu/Zn-SOD₁ présente dans le cytosol, la Mn-SOD₂ mitochondriale et la Cu/Zn-SOD₃. La SOD₃ est sécrétée par les cellules musculaires lisses et représente le système de défense majeur dans la paroi des artères. L'expression de la SOD₃ est augmentée par les facteurs vasoactifs comme l'histamine, l'endothéline 1 et l'angiotensine 2, et diminuée par l'homocystéine.

-Les glutathion peroxydases.

Les GPxs sont des sélénoprotéines. Les GPxs réduisent les peroxydes lipidiques formés par l'oxydation des acides gras polyinsaturés. Le taux de GPxs est effondré en cas de déficit en sélénium. A partir d'un taux élevé en sélénium la concentration en GPxs atteint un plateau. Le dosage des GPxs ne peut être utilisé comme marqueur d'une intoxication au sélénium.

La synthèse des GPxs étant rénale et hépatique, l'insuffisance rénale et/ou hépatique peuvent faire varier leurs taux.

-Le système thiorédoxine.

La thiorédoxine est l'antioxydant majeur qui maintient les protéines intracellulaires à l'état réduit. La thiorédoxine est régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase. La thiorédoxine contient un groupement sélénocystéine dans son site actif. De plus, elle intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène. Elle permet la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique (12).

-La catalase.

La catalase est une enzyme hémunique constituée de quatre sous-unités contenant chacune un groupement hémunique Fe^{2+} lié au site actif. Elle est localisée dans les peroxysomes et les hématies. La réaction que catalyse cette enzyme consiste en une dismutation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en oxygène et eau (4).

II-a-4-2-Les systèmes de défenses non enzymatiques.

-Le glutathion et les protéines-thiols.

Le glutathion est formé par la condensation de trois acides aminés (acide glutamique, cystéine et glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire dans la cellule où il est présent sous forme réduite (GSH). En condition physiologique normale, sa forme oxydée (GSSG) est présente en très faible concentration. Le rapport GSH/GSSG est un excellent marqueur de la peroxydation lipidique. Ce rapport tend à diminuer lors d'un exercice physique intense et au cours du vieillissement. Le glutathion possède d'autres propriétés antioxydantes comme: cofacteur de la GPx, chélateur de métaux de transition, régénérateur final des vitamines E et C. Toutes les protéines qui contiennent des groupements thiols, dont l'albumine, participent aux défenses antioxydantes contre les ERO.

-La vitamine C (acide ascorbique).

L'homme ne peut synthétiser la vitamine C et doit assurer un apport journalier de 100 mg via une alimentation riche en fruits. La vitamine C est un piègeur d'ERO comme le radical hydroxyle ou l'anion superoxyde en agissant en synergie avec la vitamine E. En effet, elle inhibe la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques.

-La vitamine E.

Le terme de vitamine E désigne un ensemble d'isomères qui comprend les tocophérols et les tocotriénols. Les deux isomères α - et γ -tocophérol sont intéressants d'un point de vue biologique. Ayant un caractère lipophile, ils s'insèrent aux seins des membranes cytoplasmiques riches en acides gras polyinsaturés. Ils réagissent avec les radicaux peroxydes ROO^\bullet pour former un radical tocophéryle, et ainsi ils limitent la propagation de la peroxydation lipidique.

-Les caroténoïdes.

Parmi plus de 600 caroténoïdes différents, le β -carotène est le chef de file. On le retrouve dans l'abricot, le melon, la carotte et les légumes verts. L'effet bénéfique du β -carotène n'est présent qu'à dose physiologique ou alimentaire. A dose pharmacologique, le β -carotène est délétère, surtout chez le fumeur car les ERO altèrent le métabolisme des caroténoïdes et libèrent des métabolites pro-carcinogènes.

-Le Coenzyme Q_{10} ou ubiquinone.

C'est un dérivé benzoquinolique à longue chaîne latérale isoprénique. Sa chaîne latérale lui confère un caractère lipophile. Il joue un rôle essentiel dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons et il est un puissant inhibiteur de la peroxydation lipidique.

-L'acide urique.

Il est présent sous la forme d'urate à pH physiologique et c'est le produit terminal majeur du métabolisme des purines. L'urate est un puissant piègeur d'ERO. Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront réduites, notamment par la vitamine C. L'allantoïne qui est

un produit de la réaction entre l'urate et les ERO est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant (12).

-La bilirubine.

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème au niveau des cellules réticuloendothéliales. La bilirubine non soluble se lie à l'albumine dans un rapport stœchiométrique 1/1, ainsi sa liaison à l'albumine l'empêche de pénétrer dans les tissus riches en lipides tels que le cerveau. La bilirubine piège les radicaux ROO^\bullet et l'oxygène singulet. Ainsi la bilirubine protège l'albumine des ERO (12).

-Les polyphénols.

Ils sont naturellement présents dans l'alimentation. Ils sont présents sous forme d'anthocyanine dans les fruits rouges et le vin rouge. Ils sont sous forme de flavonoïdes dans les agrumes et l'huile de lin, et enfin sous forme d'épicatéchine dans le vin, le thé, le chocolat, les pommes, les oignons et les algues brunes. Ce sont d'excellents piègeurs d'ERO et de très bons chélateurs de métaux de transition comme le cuivre et le fer (12).

-Les oligoéléments.

Le sélénium.

Le sélénium est un cofacteur de la GPx, il est donc antioxydant de façon indirect. On retrouve le sélénium organique dans l'alimentation, sous forme d'un acide aminé, la sélénocystéine. Le sélénium organique est mieux absorbé, il subit une métabolisation hépatique conduisant à des intermédiaires nécessaires à la synthèse de la GPx.

Le cuivre.

A concentration physiologique le cuivre est le cofacteur d'une SOD, cependant, il peut jouer un rôle dans la production d'ERO (réaction de FENTON) lorsque sa concentration est élevée.

Le zinc.

Le zinc est un cofacteur essentiel de la SOD. Il protège les groupements thiols des protéines. Il peut inhiber les réactions de formation d'ERO induites par les métaux de transition comme le fer ou le cuivre (12).

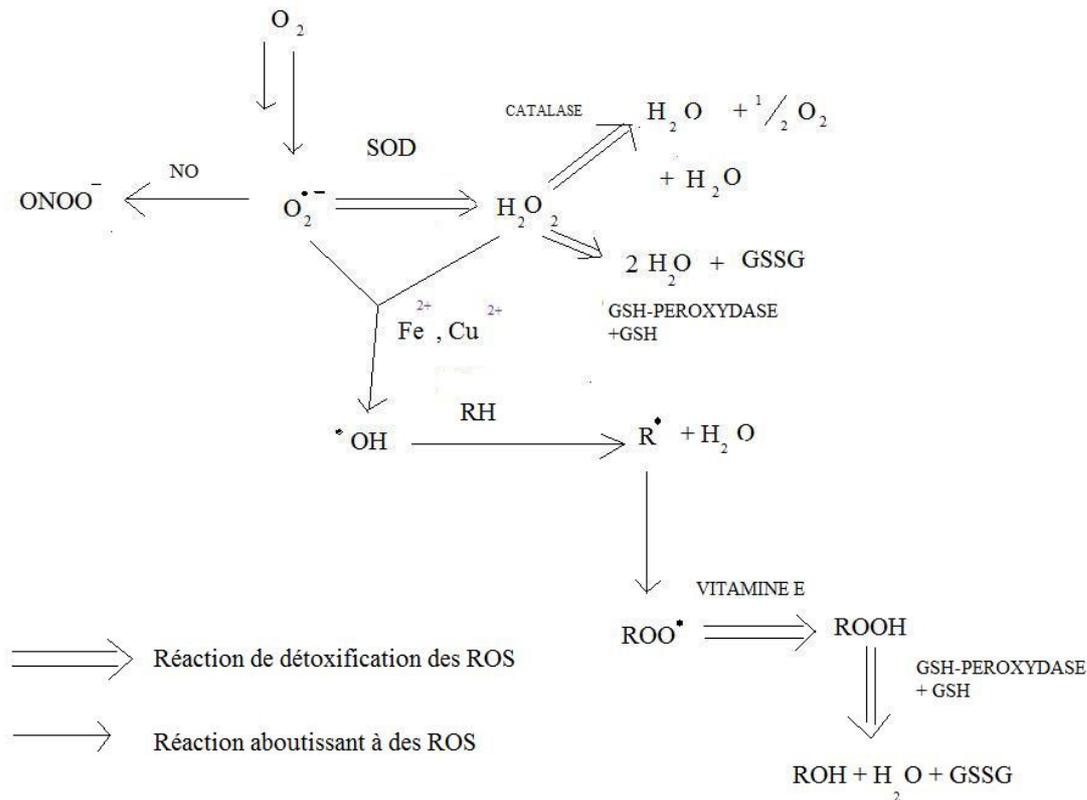


Figure n°5: Les espèces réactives oxygénées (ROS) et leurs systèmes de détoxification. SOD (superoxyde dismutase) et la GSH-peroxydase (glutathion peroxydase).

II-a-5-Conséquences de l'hyperproduction d'espèces réactives de l'oxygène.

Les ERO réagissent avec leur environnement et le dégrade. Ils réagissent avec :

-L'ADN.

Par exemple, la guanine peut réagir avec un radical •OH pour former la 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine qui s'apparie avec une adénine au lieu d'une cytosine. Ceci entraîne alors des mutations au sein de l'ADN qui conduisent à l'altération du message génétique et peut déclencher un cancer et augmenter le vieillissement (13). L'anion superoxyde provoque des cassures au niveau de l'ADN, ceci induit le fonctionnement des poly (ADP-ribose) polymérase qui sont des enzymes de réparation de l'ADN. L'excès d'ADP-ribose formé par cette hyperactivité enzymatique vient se fixer sur la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase et ainsi, l'inhibe. L'accumulation des métabolites de la glycolyse en amont est responsable de l'activation de quatre voies métaboliques (voie des polyols, voie des hexosamines, voie de la protéine kinase C et la voie des AGE) (figure n°6).

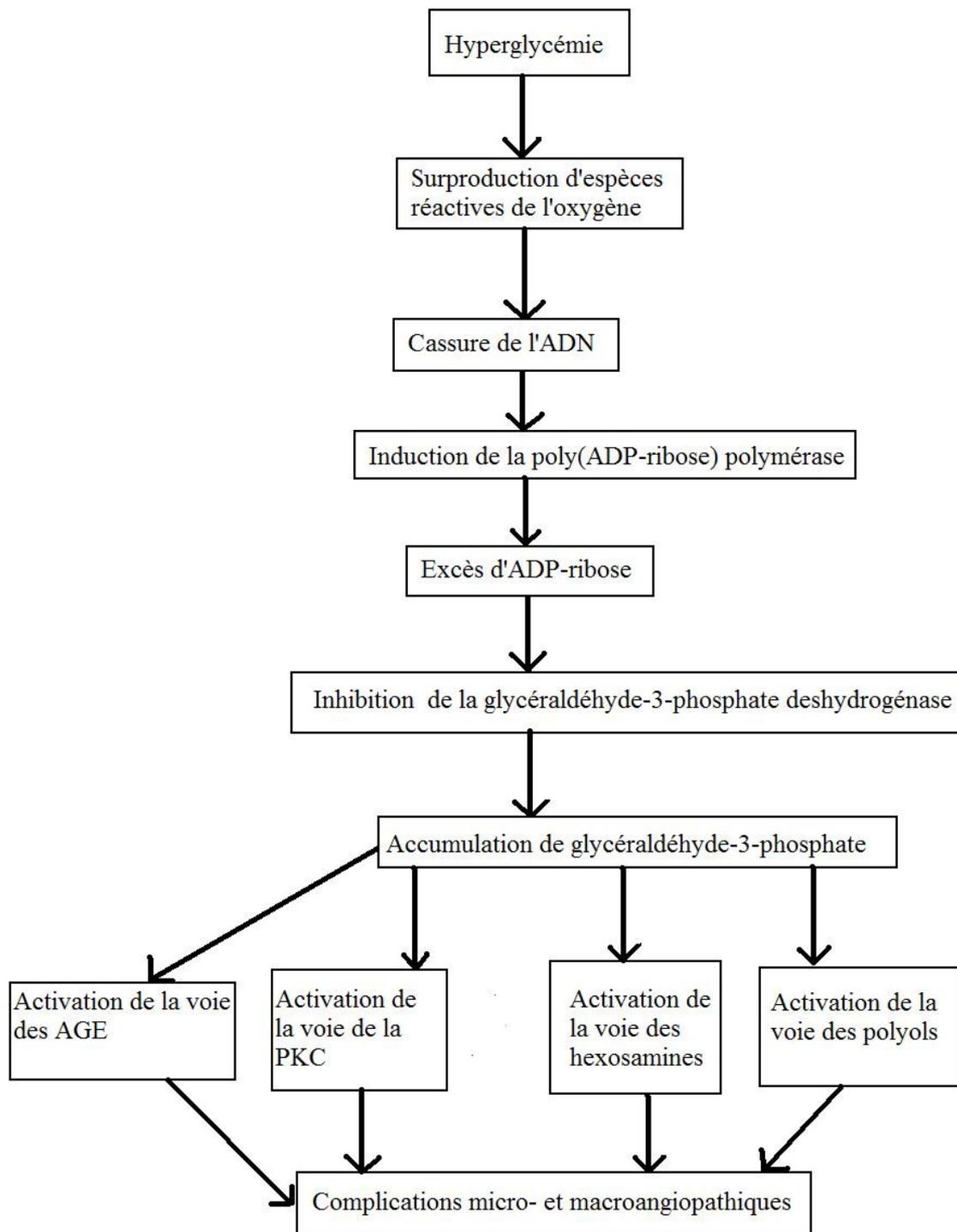


Figure n° 6: Les mécanismes fondamentaux des complications micro- et macroangiopathiques secondaires à l'hyperglycémie (13).

-Les protéines.

Les acides aminés les plus réactifs aux ERO sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. L'attaque de produits radicalaires sur les protéines entraîne l'oxydation de certains résidus avec pour conséquences l'apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts disulfures intra et inter-chaînes. La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes comme par exemple la non reconnaissance d'un récepteur par un ligand ou une perte d'activité enzymatique. Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire.

-Les lipides membranaires.

En phase d'initiation le radical hydroxyle peut arracher un hydrogène sur les carbones situés entre une double liaison. Le radical lipidique réagit avec l'oxygène et forme un radical peroxyde (ROO^\bullet). Celui-ci est capable d'arracher un hydrogène à l'acide gras polyinsaturé voisin et ainsi de propager la réaction. Ceci induit une altération de la fluidité membranaire et conduit à la mort cellulaire. Les peroxydes formés sont neutralisés par la glutathion peroxydase, ou, ils continuent de s'oxyder et de se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde, 4-hydroxynonéal) qui ont des activités pro-athérogènes et cancérogènes.

-Les lipoprotéines.

Les LDL oxydées sont captées par des récepteurs spécifiques situés sur les macrophages. Les macrophages se transforment alors en cellules spumeuses qui ont un rôle dans les premières étapes de l'athérosclérose. Les LDL oxydées sont immunogènes et les immuns complexes formés activent la voie classique du complément (12).

-Les cellules β pancréatiques.

Les cellules β présentent un déséquilibre en catalase et en Cu/Zn superoxyde dismutase, ce qui a pour conséquence une baisse des défenses lors du stress oxydatif provoqué par l'hyperglycémie (6).

II-b-HYPERGLYCEMIE CHRONIQUE ET AGE (advanced glycation end-products).

II-b-1-Formation des AGE.

Le terme de glycation non enzymatique désigne les modifications tardives induites par la fixation d'oses simples sur les groupements aminés des protéines. C'est une réaction générale, spontanée, irréversible et cumulative procédant en plusieurs étapes. Une phase précoce qui commence par la formation d'une liaison aldimine (base de Schiff) capable de subir un réarrangement moléculaire dit réarrangement d'AMADORI. L'HbA_{1c} et les fructosamines sont des exemples caractéristiques des produits d'AMADORI. Les produits d'AMADORI ne constituent pas un état définitif. Au cours d'une phase plus tardive, ils subissent des réactions oxydatives formant des intermédiaires α -dicarbonylés réactifs (méthylglyoxal ou le 3-désoxyglucosone) et aboutissant à la formation de structures plus complexes appelées AGE (produits de glycation avancés) ou produits de MAILLARD (Figure n°7). Les AGE interviennent dans différents phénomènes tels que l'inflammation, l'apoptose cellulaire, le remodelage tissulaire ou l'angiogénèse (10).

La plupart des réactions de glycation s'accompagnent de réactions d'oxydation qui sont à l'origine du terme de glycoxydation. Les différentes étapes de la glycation sont génératrices d'ERO. Les ERO induisent la formation d'aldéhydes réactifs dont l'un des plus abondant est le méthylglyoxal (Figure n°8). Ces produits intermédiaires réagissent avec les groupements aminés libres des protéines afin de former des AGE. Les voies de la glycation aboutissent à des composés communs avec ceux issus de la peroxydation lipidique comme par exemple la carboxyméthyllysine (14). Tous les AGE n'ont pas encore été identifiés et les mécanismes sous-jacents à leur formation restent incomplètement élucidés. La CML et la pentosidine ont été les plus étudiés car elles possèdent des propriétés antigéniques, ainsi elles peuvent être localisées et quantifiées à l'aide de techniques immunologiques. Les taux sériques de CML sont corrélés avec le développement de lésions microvasculaires chez des patients avec un diabète de type 2 (15). Au cours de l'insuffisance rénale, on observe une importante accumulation de CML dans l'organisme, liée à un défaut d'élimination du rein.

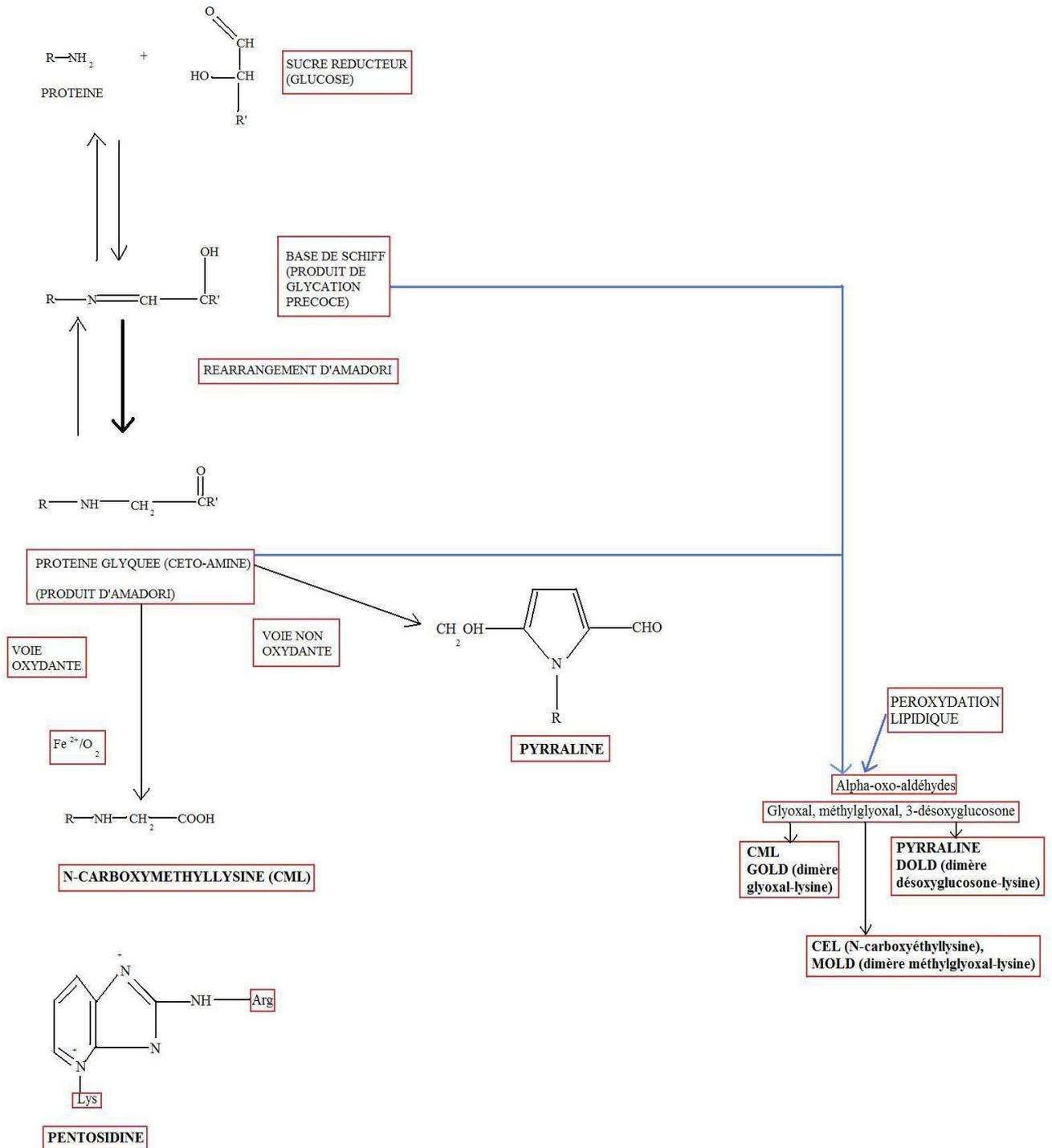
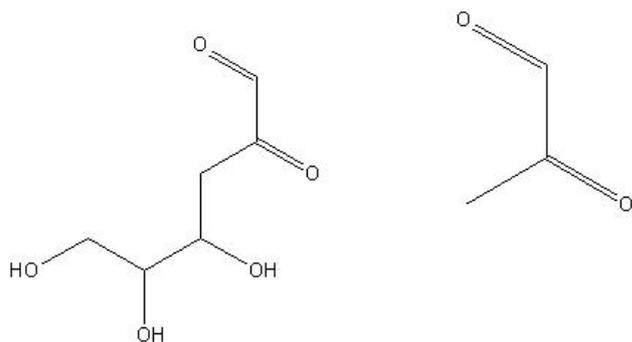


Figure n°7: Formation des produits de glycation avancée (AGE). Les AGE sont en gras (16).



3-désoxyglucosone

Méthylglyoxal

Figure n°8: Structure du 3-désoxyglucosone et du méthylglyoxal.

II-b-2-L'hémoglobine glyquée.

II-b-2-1- Structure.

La molécule d'hémoglobine est formée d'un noyau hémique et de quatre chaînes polypeptidiques (globine). Les hémoglobines normales contiennent deux chaînes alpha et deux autres chaînes qui peuvent être bêta, delta ou gamma. L'hémoglobine A représente 97 % de l'hémoglobine totale de l'adulte. L'hémoglobine A est formée de deux chaînes α et de deux chaînes β . L'électrophorèse permet de mettre en évidence son hétérogénéité structurale.

On y distingue deux groupes :

- Une forme majeure appelée HbA₀.
- Une forme mineure appelée HbA₁ ou hémoglobines rapides car elles migrent plus rapidement que les HbA₀ lors de l'électrophorèse. Les HbA₁ représentent 4 à 8 % de l'hémoglobine totale.

Le site majeur de glycation de l'hémoglobine est l'extrémité N-terminale (valine) des chaînes β . L'HbA_{1c} est le résultat de la condensation d'une molécule de glucose avec le groupement N-terminal de valine de chacune des deux chaînes β de l'hémoglobine (17).

II-b-2-2-L'HbA_{1c}, marqueur de l'équilibre glycémique.

Le taux d'hémoglobine glyquée est proportionnel à la concentration du glucose intraérythrocytaire. La formation de l'hémoglobine glyquée est effectuée tout au long de la durée de vie de l'hématie, soit 120 jours. Sur un prélèvement sanguin les hématies ont en moyenne une durée de vie de 60 jours, donc le taux d'hémoglobine glyquée reflète la moyenne des glycémies des 2 à 3 derniers mois. Le taux normal d'HbA_{1c} est de 4,5 % plus ou moins 0,2%. Un diabète bien équilibré doit s'accompagner d'une HbA_{1c} inférieure à 7 % (18).

II-b-3-Les mécanismes pathologiques des AGE.

II-b-3-1-Conséquences de la liaison des AGE sur la matrice extracellulaire, les protéines circulantes et cellulaires.

La glycation protéique peut entraîner une altération d'activités enzymatiques, liées à la présence de résidus de lysine au voisinage du site actif ou à des modifications conformationnelles.

On observe dans les tissus une réticulation des protéines et la formation d'agrégats. Il existe plusieurs mécanismes à l'origine de ce phénomène. Le premier mécanisme est l'oxydation de groupement sulfhydryle en ponts disulfures. Un deuxième mécanisme existant est la formation de liaisons covalentes entre produits terminaux de glycations. Ces liaisons covalentes entre AGE expliquent l'augmentation des espaces intermoléculaires du collagène responsable d'hyperperméabilité vasculaire et des défauts de polymérisation de tubuline axonale. Une troisième voie est la formation de liaisons covalentes de protéines plasmatiques au niveau de groupements réactifs générés par la glycation (19). Des liaisons croisées s'établissent entre AGE, collagène, albumine, immunoglobuline G et LDL (low density lipoprotein) au niveau des membranes basales, ceci implique le rôle des AGE dans la microangiopathie et dans la macroangiopathie diabétique (8).

La glycation des protéines provoque une altération de la liaison des molécules de régulation, telles que le 2,3-diphosphoglycérate sur l'hémoglobine ou l'héparine sur l'antithrombine III (19).

Les AGE s'accumulent dans les tissus et notamment sur les protéines à longue durée de vie comme le collagène de type I (10).

Les AGE sont susceptibles de réagir avec les groupements aminés des nucléotides, et donc, de conduire ainsi à des coupures de l'ADN. Les AGE pourraient être impliqués dans les embryopathies diabétiques.

Au niveau oculaire, la modification du cristallin par les AGE explique en grande partie l'opacification progressive et l'apparition de cataracte survenant au cours du diabète. On retrouve des concentrations élevées d'AGE au niveau de l'humeur vitrée du patient diabétique, en rapport avec la rétinopathie diabétique (8). Les AGE pourraient contribuer à l'augmentation de la perméabilité vasculaire en altérant l'adhérence des cellules endothéliales et compromettant leur réplication normale.

Il existe aussi une glycation des protéines circulantes. La formation de l'hémoglobine glyquée induit une augmentation de sa viscosité au sein des globules rouges.

La formation des AGE sur des protéines intracellulaires est possible au niveau des tissus non insulino-dépendants. L'hyperglycémie peut induire une augmentation intracellulaire de sucres comme le fructose, le glucose-6-phosphate et les composés réactifs dicarbonylés. Il se forme alors des AGE à partir des protéines cytosoliques et de ces sucres. La glycation du bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) dans les cellules endothéliales affecte son activité mitogénique (20).

Les AGE peuvent se lier à la laminine (figure n°9), protéine structurale de la matrice extracellulaire, et induire une diminution de la liaison d'autres composants majeurs et notamment les protéoglycannes. Ces derniers empêchent la fuite protéique au niveau de la membrane basale glomérulaire en lui conférant une charge négative (8). Il existe une corrélation entre la concentration en AGE et la sévérité de la pathologie rénale dans des modèles expérimentaux d'animaux. On trouve une augmentation en CML (Carboxy Methyl Lysine) dans les protéines solubles et insolubles du collagène chez les insuffisants rénaux diabétiques. La dénaturation du collagène par les AGE et leur capacité à retenir les protéines plasmatiques est à l'origine de l'épaississement de la membrane basale (Figure n°14) du glomérule. Les AGE sont à l'origine de l'expansion mésangiale ce qui a pour conséquence une baisse de la filtration glomérulaire par compression des capillaires. Il a été démontré que les AGE augmentent la libération de TGF- β qui stimule la synthèse de collagène et donc l'épaississement de la membrane basale (15).

Les LDL subissent aussi une glycation lors d'hyperglycémie prolongée. La glycation des LDL est souvent accompagnée d'une oxydation (figure n°9). Cette oxydation contribue à l'accumulation de LDL oxydées pro-athérogènes dans le sang. Cette glycation empêche leur reconnaissance par les récepteurs aux LDL et ainsi elle diminue leur clairance. De plus, la

glycation des HDL a pour conséquence la baisse de l'activité de la paraoxanase. La paraoxanase prévient l'oxydation des LDL et l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales de l'aorte, ces deux paramètres sont des événements initiaux clés dans la formation de la plaque d'athérome. De plus, la présence d'AGE au niveau du collagène des parois artérielles permet de piéger les LDL et/ou d'autres protéines plasmatiques favorisant ainsi la formation de la plaque d'athérome (15). Au niveau endothélial, les AGE sont capables de piéger le monoxyde d'azote puissant vasodilatateur (figure n°9) (8).

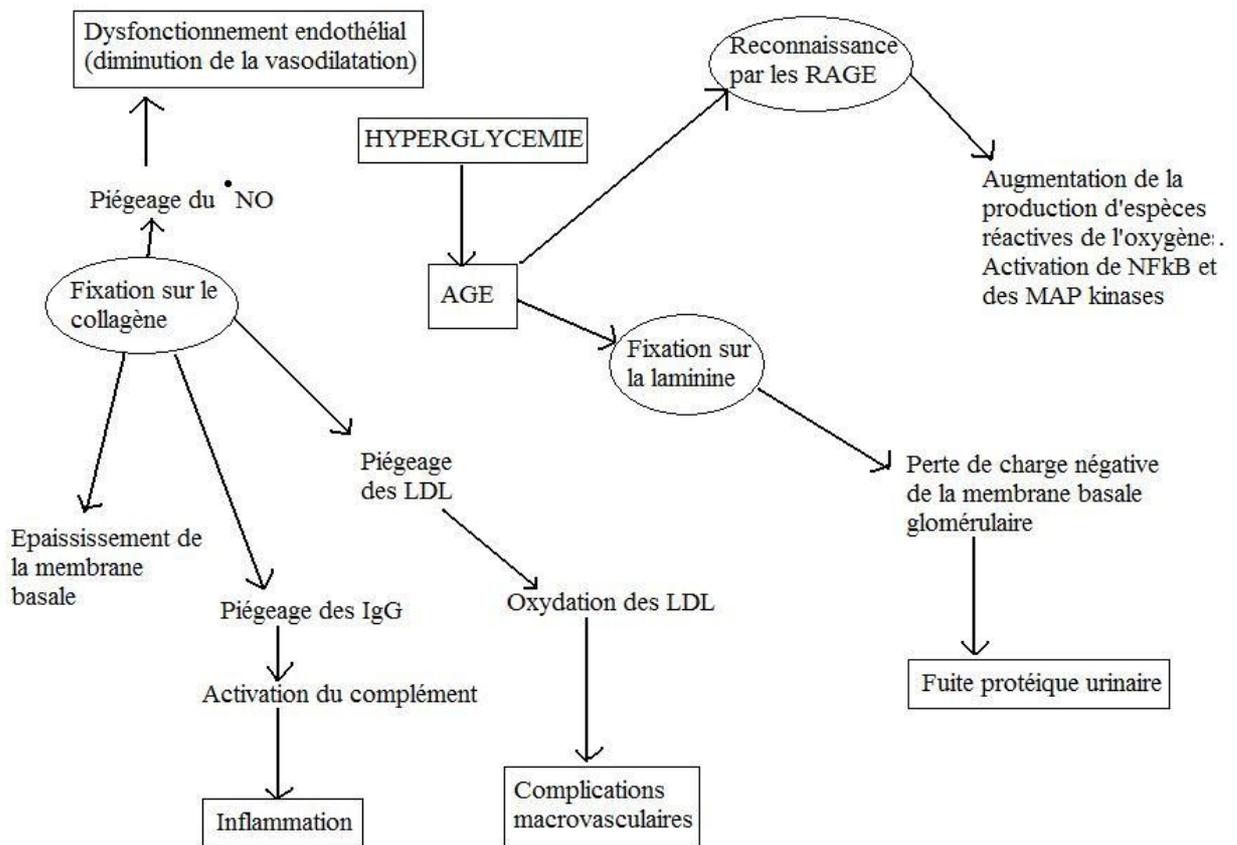


Figure n°9: Conséquences fonctionnelles et cellulaires des AGE. Rôle dans les complications du diabète (11).

II-b-3-2-Les AGE et leurs récepteurs.

-Les différents récepteurs aux AGE.

Les AGE ont la capacité de se lier à différentes protéines membranaires spécifiques : les RAGE (receptor for advanced glycation end products), les AGE récepteurs 1 (protéine OST-48 du complexe oligosaccharyl-transférase), les AGE récepteurs 2 (protéine 80K-H, substrat membranaire de protéines kinases), les AGE récepteurs 3 (galectine-3) et les récepteurs scavengers de classe A et B. Les récepteurs scavengers internalisent les AGE et peuvent fixer les LDL glycoxydées (10).

Le RAGE est un récepteur multi-ligands transmembranaire appartenant à la super famille des immunoglobulines (8). Le RAGE est une protéine de 45 kDa présente à la surface de nombreuses cellules comme les cellules endothéliales, les lymphocytes, les monocytes, les polynucléaires et les neurones (10). Il est constitué d'une région extracellulaire comprenant un domaine V variable et de deux domaines C et C' constants (figure n°11), d'un seul domaine transmembranaire et d'un domaine cytoplasmique court (moins de 50 acides aminés) (21).

Il existe plusieurs isoformes de RAGE :

-Les RAGE membranaires peuvent être entiers ou tronqués. Les formes tronquées ne transmettent pas le signal. Les RAGE entiers transmettent un signal pathogène à la cellule.

-Les RAGE solubles (sRAGE) sont présents dans la circulation sanguine. Les sRAGE sont le résultat d'un clivage des RAGE membranaires par des métalloprotéinases (22). Les RAGE solubles ont la propriété de se lier aux AGE circulants, et donc de limiter leurs effets pathologiques. Les diabétiques de type 2 ont un taux circulant de sRAGE diminué par rapport à une personne non diabétique.

-Les esRAGE (endogenous secretory RAGE) sont le résultat d'un épissage alternatif de la partie C-terminale de RAGE. Les esRAGE ne possèdent pas de domaines membranaires et cytoplasmiques (23).

-Il existe cinq familles de ligands aux RAGE :

-Les AGEs ou produits terminaux de glycation.

-La famille des S100/calgranulines dont le polypeptide EN-RAGE.

Ce sont des polypeptides capables de déclencher une réponse pro-inflammatoire et pro-oxydante.

-Les AOPPs (produits d'oxydation protéiques avancés).

Ils sont le résultat de l'action du stress oxydant sur les protéines. Par exemple, l'albumine glyquée interagit avec le RAGE et conduit à l'augmentation de la production d'IL-8 (interleukine-8) et de MCP-1 dans les cellules épithéliales rétiniennes pigmentaires. En agissant en synergie avec une cytokine inflammatoire, le TNF- α (tumor necrosis factor alpha), déclenche une voie de signalisation impliquant Raf et les MAP Kinases. L'albumine glyquée stimule la synthèse de la matrice extracellulaire en activant la production de facteurs de croissance comme le TGF- β 1 par l'intermédiaire de la voie de la PKC- β et des MAPK de type ERK. Dans les cellules musculaires lisses, elle induit l'augmentation de la sécrétion de NO via la NO synthase inductible.

-Le peptide β -amyloïde.

Il est le produit de clivage de la protéine APP (amyloid protein precursor). Il est impliqué dans la maladie d'Alzheimer.

-L' HMGB1 (high mobility group box-1) ou amphotérine.

Elle est décrite comme une protéine nucléaire de type non histone. Elle favorise la croissance des neurites au cours du développement. En situation de stress ou de stimulation, les cellules libèrent cette protéine. L'amphotérine est capable de modifier les propriétés des cellules qui expriment les RAGE tels que les cellules inflammatoires (lymphocytes, monocytes, macrophages, cellules dendritiques), les cardiomyocytes en inhibant les canaux potassiques ainsi que les canaux calciques de type L, les neurones et les cellules cancéreuses. L'inhibition de la signalisation induite par l'interaction RAGE-amphotérine inhibe la croissance et la capacité invasive des cellules tumorales gliales.

Transduction du signal des AGE par les RAGE.

Les récepteurs des AGE sont dépourvus de domaine tyrosine kinase. Une homodimérisation des RAGE est essentielle à la transduction du signal. Les sRAGE peuvent inhiber

l'homodimérisation des RAGE et ainsi empêcher la transduction du signal (23) (10). La fixation des AGE sur le RAGE déclenche une signalisation entraînant un stress oxydant intracellulaire. Le stress oxydant est renforcé par l'activation de la NADPH oxydase. La NADPH oxydase catalyse la réduction de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$). De plus, cette fixation induit l'expression des gènes impliqués dans la réponse inflammatoire entraînant l'activation de p21^{ras}, le recrutement de la voie MEK et des MAP Kinases, et l'activation du facteur de transcription NF κ B. Le facteur de transcription NF κ B stimulé pénètre dans le noyau et se lie à son élément de réponse sur le promoteur des gènes cibles (23) (10). Au niveau endothélial, la fixation des AGE sur le RAGE entraîne l'activation de la production de cytokines telles que l'interleukine-1 α (IL1- α), l'IL-6 ou le TNF- α et de chimiokines tels que le MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Ces molécules induisent en retour l'expression de molécules d'adhésion telles que ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) et VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) impliquées dans le recrutement des leucocytes. Les cellules ainsi recrutées libèrent des cytokines (S100/calgranulines, MAC-1 et HMGB) ligands des RAGE. De plus, NF κ B induit une augmentation de l'expression des RAGE. La réponse inflammatoire est alors auto entretenue, elle devient chronique et prolongée contribuant à l'augmentation du stress cellulaire et aux lésions cellulaires que l'on peut observer dans les complications du diabète, le vieillissement, les tumeurs et autres maladies neurodégénératives.

De plus, le facteur NF κ B induit un état pro-coagulant par l'augmentation de la synthèse du facteur tissulaire et de la thrombomoduline (11) (Figure n°10).

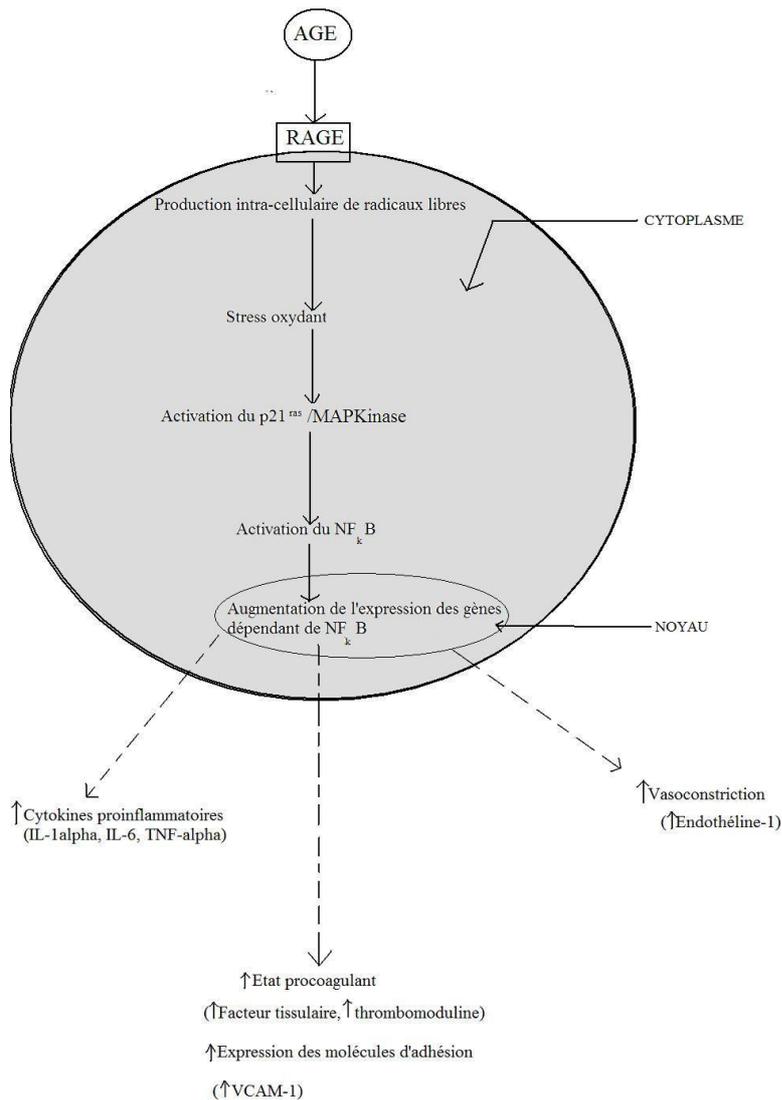


Figure n°10 : Activation de NF_κB consécutive à la fixation des AGE sur le RAGE (11).

Le domaine intra-cytoplasmique du RAGE interagit avec la protéine mammalian diaphanous-1 (mDia-1) appartenant à la famille des formines. La protéine mDia-1 est essentielle à la transduction du signal aboutissant à la migration cellulaire. Elle est essentielle aussi pour la signalisation via certaines Rho GTPases (RAC-1, CDC-42). La signalisation par l'axe RAGE/Rho est impliquée dans l'hyperperméabilité vasculaire.

La stimulation des RAGE induit aussi une baisse d'activité des glyoxalases 1. Les glyoxalases sont des enzymes qui métabolisent les composés pré-AGE (méthylglyoxal). Cette baisse d'activité a pour conséquence une amplification de la formation des AGE, des LDL oxydées et autres AOPPS.

Une autre voie de signalisation des RAGE conduit à une diminution concentration dépendante du facteur clé PPAR γ de différenciation des adipocytes via un mécanisme impliquant l'activation de MAPK (mitogen-activated protein kinase) P38 et de JNK (C-Jun N-terminal kinase) dans les chondrocytes. La diminution de concentration de PPAR γ conduit à une augmentation de la production de TNF- α et de MMP-13 impliqués dans la sévérité de l'ostéoarthritis (23).

Enfin, la voie de signalisation JAK2-SAT2/SAT3 (janus kinase/signal transducers and activators or transcription) est impliquée dans la production de collagène suite à la liaison de l'AGE sur le RAGE (23).

Au niveau des reins, les RAGE sont fortement exprimés à la surface des podocytes. La stimulation des RAGE sur les podocytes conduit à leur apoptose et à la libération de facteurs inflammatoires comme NF κ B et MCP1 (monocyte chemoattractant protein-1). La stimulation des RAGE des podocytes induit aussi une surexpression du VEGF (vascular endothelial growth factor). Ces facteurs libérés vont être en relation avec la sclérose du glomérule. Ceci a pour conséquence la perte d'intégrité de la membrane basale et ainsi favorise l'albuminurie (15).

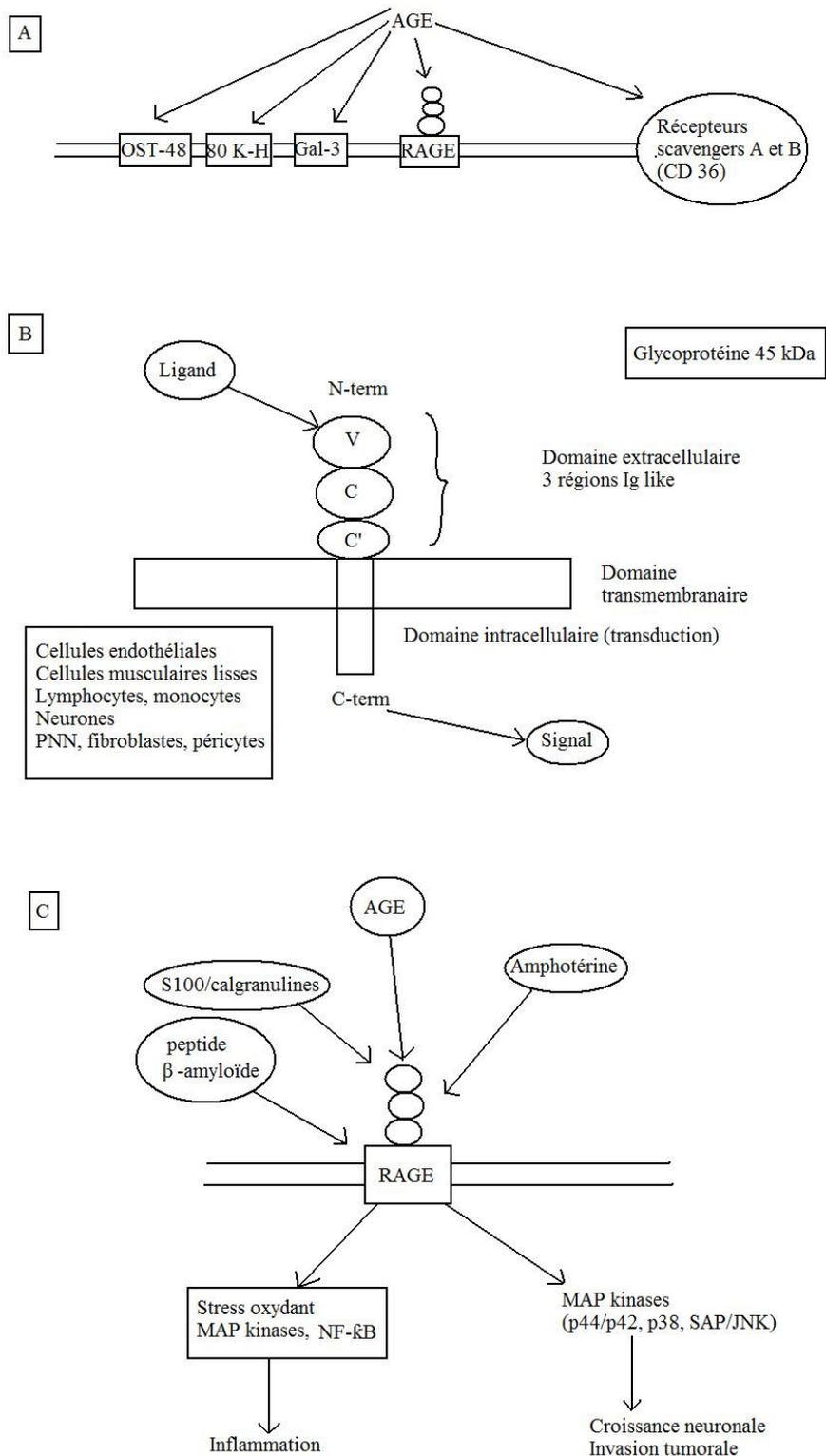


Figure n°11: Interactions des produits avancés de glycation (AGE) avec des protéines membranaires. A : les différentes protéines membranaires capables de fixer les AGE. B : RAGE : le récepteur des AGE. C : RAGE : récepteur multiligand (10).

II-b-4-Les systèmes de détoxifications physiologiques des pré-AGE et des AGE.

-Élimination hépatique des AGE.

Le foie est un organe clé du catabolisme et de l'élimination des AGE circulants. Les cellules sinusoidales hépatiques, les macrophages résidants du foie et les cellules de Kupffer participent activement à l'élimination des AGE. La clairance des AGE est effectuée par endocytose et elle est médiée par les récepteurs scavengers des macrophages. L'insuline, par la voie de signalisation de l'insulin receptor substrate/phosphoinositol 3 kinase (ISR/PI3K), accélère l'élimination des AGE par les MSR. La baisse de la sécrétion insulinaire chez le diabétique entraîne une diminution de l'élimination des AGE par les MSR. On observe une augmentation des taux de CML (carboxyméthyllisine) chez les patients atteints de cirrhose du foie (23).

-Il existe des enzymes physiologiques capables de détruire les composés pré-AGE :

- La fructose lysine phosphokinase.

Il existe des enzymes, les amadoriases, capables de reconnaître les produits d'AMADORI comme leurs substrats (figure n°12). La phosphorylation des produits d'AMDORI au niveau de leur troisième carbone induit le détachement de la protéine fixée au sucre. Cette enzyme est présente au niveau des érythrocytes et limite ainsi l'accumulation de l'HbA1c (24).

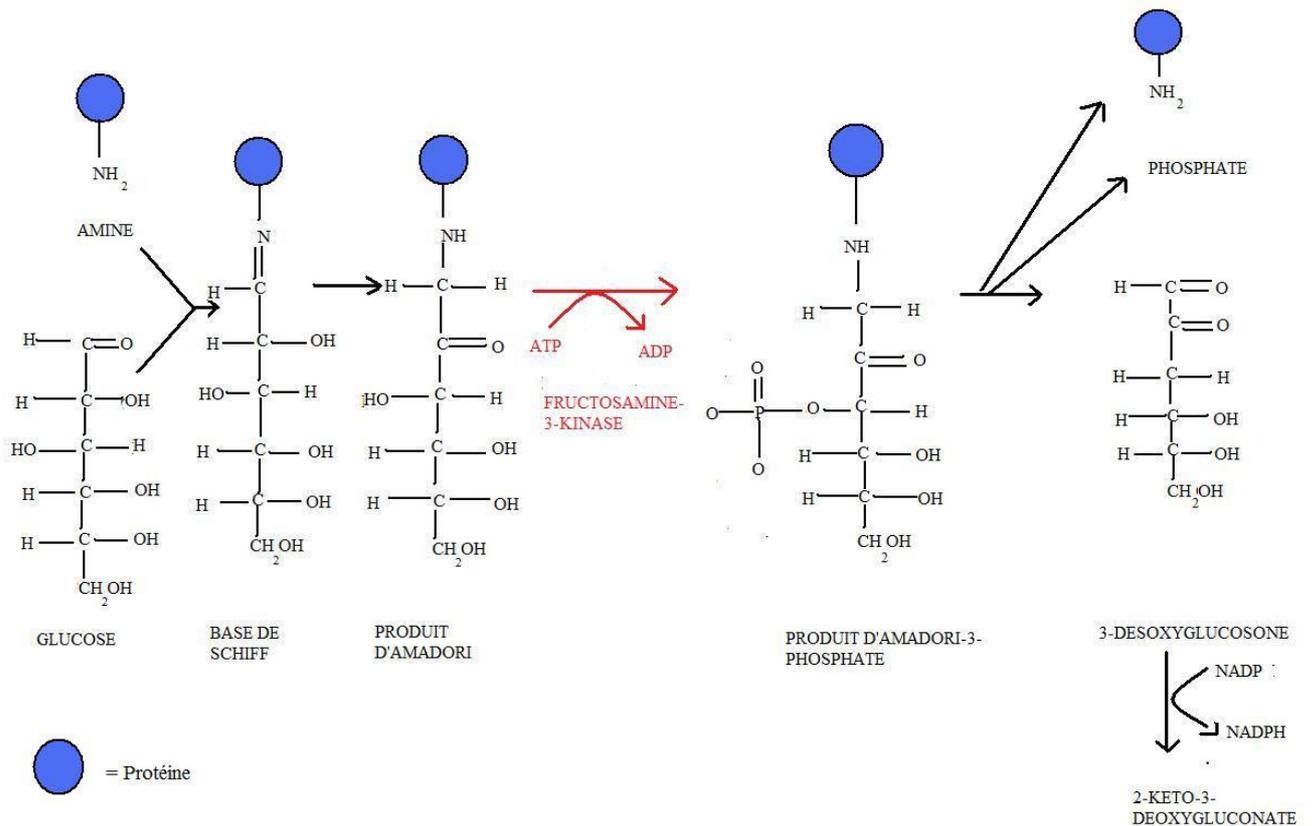


Figure n°12: Mécanisme de déglycation des produits d'AMADORI (24).

-La transglycation.

Il s'agit de l'attaque de nucléophiles biologiques sur des bases de Schiff. Il existe par exemple la L-carnosine (figure n°13) qui est un dipeptide béta-alanyl-L-histidine. Elle présente un taux élevé dans les cellules à longue durée de vie comme les neurones. La concentration plasmatique en carnosine est diminuée chez les rats diabétiques. En plus de l'attaque nucléophile sur les bases de Schiff, elle est capable de piéger les composés dicarbonyles (méthylglyoxal, désoxyglucosone,...) précurseurs des AGE. En plus de ses propriétés détoxifiantes, elle possède un pouvoir antioxydant. La carnosine augmente l'activité de la SOD (25).

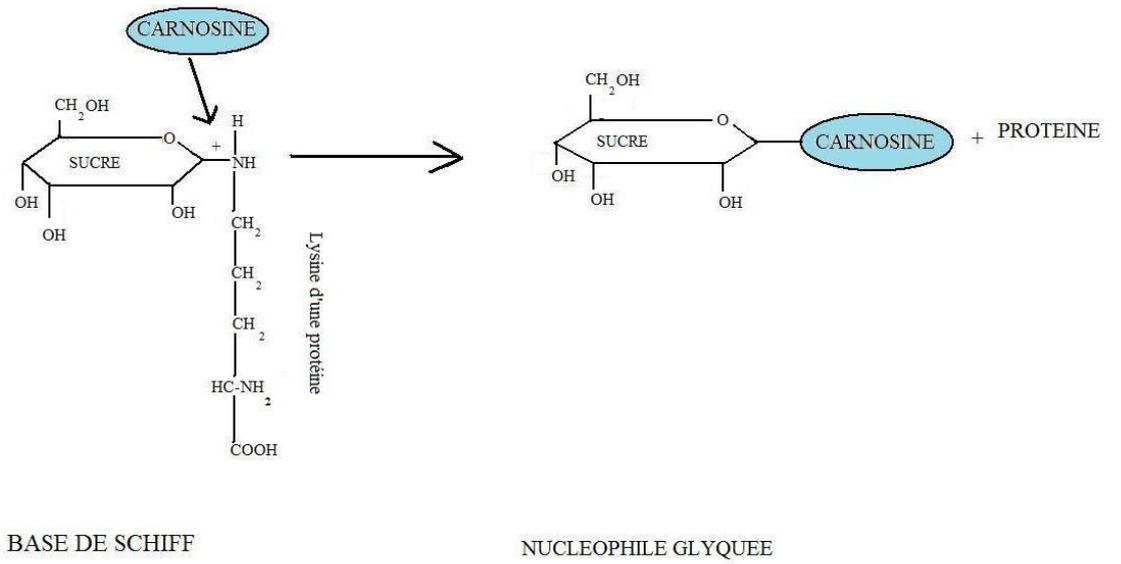


Figure n°13: Mécanisme de transglycation (25).

-Les glyoxalases (cf. chapitre III-e-3-1).

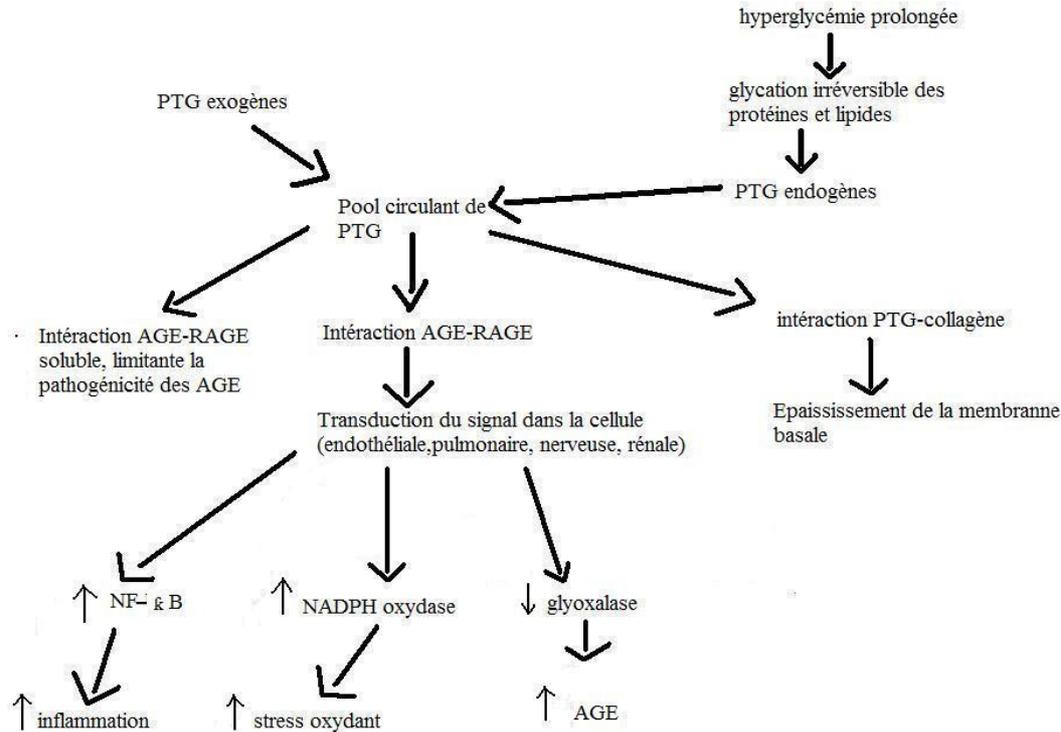


Figure n°14: Mécanismes physiopathologiques des produits terminaux de glycation.

II-c-HYPERGLYCEMIE ET AUTRES VOIES DE COMPLICATIONS CHRONIQUES.

II-c-1-La voie des hexosamines.

Le glucose est métabolisé par l'intermédiaire du fructose-6-phosphate en glycosamine-6-phosphate grâce à l'enzyme GFA (glutamine fructose-6-phosphate amidotransférase). La glycosamine-6-phosphate réagit avec l'uridine et forme l'UDP-GlcNAc (uridine diphosphate N-acétylglucosamine) qui intervient dans la O-glycosylation des protéines. La O-glycosylation peut intervenir sur les protéines nucléaires et cytosoliques modifiant ainsi leurs propriétés fonctionnelles. L'augmentation du métabolisme du glucose par la voie des hexosamines stimule l'expression de la leptine, hormone de la satiété, dans les tissus cibles de l'insuline, les graisses et les muscles. Donc, la voie des hexosamines joue un rôle physiologique dans la détection des nutriments (26).

L'activation de la voie des hexosamines conduit à :

-l'augmentation de l'expression des facteurs de croissance TGF- α et TGF- β qui sont à l'origine de certaines complications diabétiques comme l'épaississement de la membrane basale des capillaires. Elle conduit aussi à l'augmentation de la production de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) suite à l'O-GlcNAc-glycosylation du facteur de transcription Sp1. Le facteur plasminogène joue un rôle dans la fibrinolyse, donc, son inhibition entraîne un effet pro-coagulant.

-l'inhibition de la NO synthase endothéliale par O-GlcNAc-glycosylation de cette enzyme (4).

II-c-2-La voie de la protéine kinase C.

La biotransformation augmentée du glucose en glycéraldéhyde-3-phosphate et sa conversion en DHAP (dihydroxyacétone phosphate) produisent une concentration accrue en substrat entraînant la formation de DAG. Ce processus est favorisé par la production accrue de NADH au niveau de la voie des polyols (26).

L'augmentation de la concentration en DAG dans la cellule conduit à l'activation de certaines isoformes de PKC comme la PKC- β et la PKC- δ . L'activation de ces protéines kinases a plusieurs conséquences comme l'augmentation :

-du TGF- β à l'origine de l'expansion des cellules mésangiales.

-du PAI-1 induisant une diminution de la fibrinolyse.

-du VEGF qui augmente la perméabilité et la prolifération vasculaire. Le VEGF a un rôle important dans la rétinopathie proliférante.

Les PKC agissent sur plusieurs enzymes en :

-inhibant les NO synthases ce qui favorise la dysfonction endothéliale.

-activant les NADPH oxydases ce qui favorise la production d'espèces réactives de l'oxygène.

-activant la phospholipase A₂ ce qui conduit à la libération d'acide arachidonique intracellulaire oxydé en prostaglandines et ayant pour conséquence l'inhibition de la pompe Na⁺, K⁺ ATPase (4).

II-d-LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES POUR LIMITER LES EFFETS PATHOLOGIQUES DE L'HYPERGLYCEMIE CHRONIQUE.

II-d-1-Les stratégies pour prévenir les effets néfastes des AGE.

Trois stratégies, portant sur la réduction des effets néfastes liés à une accumulation d'AGE sont aujourd'hui proposées :

- diminuer les apports exogènes d'AGE,
- éviter la formation d'AGE in vivo,
- limiter l'action délétère des AGE sur les cellules.

II-d-1-1-Diminution des apports exogènes d'AGE.

Les AGE sont faiblement présents dans les aliments non cuits. La teneur en sucres simples des aliments, le degré de température et la durée de la cuisson vont déterminer la quantité d'AGE présents dans le plat cuisiné. 10% des AGE sont absorbés et les deux tiers vont faire partis des AGE circulants et exercer ainsi un effet néfaste sur le corps humain. Une augmentation postprandiale des AGE circulants survient 2 h après l'ingestion d'un repas test, au prorata de sa teneur en AGE (27). Les AGE peuvent provenir des sources exogènes comme par exemple la combustion du tabac. Les taux des AGE libre dans le sérum et d'AGE liés aux LDL sont de manière significative augmentés chez les fumeurs. Les AGE sont présents aussi dans l'alimentation. Pour améliorer la saveur des aliments et éliminer les germes, l'homme a appris à cuire les aliments. La cuisson des aliments favorise les glycations et les lipoxydations des aliments induisant une formation encore plus importante d'AGE. Les industriels ont augmenté involontairement les taux d'AGE dans leurs plats en voulant incorporer des produits savoureux. Une restriction d'apport en AGE induit une baisse des médiateurs de l'inflammation dans les vaisseaux et une suppression de la diffusion des marqueurs des maladies vasculaires. Il est préférable de privilégier une alimentation à base de produits frais, peu cuits en présence d'eau donc la cuisson vapeur sera privilégiée. Ce régime peut permettre de diminuer de 50% les apports en AGE et de diminuer de 30% le taux circulant d'AGE en un mois. En revanche la normalisation du taux HBA1c ne suffit pas à diminuer le taux d'AGE. La normalisation du taux d'AGE nécessite plusieurs années (28).

Quelques conseils à suivre pour limiter ses apports en AGE :

- il faut préférer le poisson aux viandes,
- il faut cuire les aliments à l'eau, à la vapeur ou au micro-ondes,
- il ne faut pas cuire à des températures trop importantes,
- il faut manger les aliments à l'état brut comme les fruits,
- pour une cuisson à la poêle, il vaut mieux utiliser de l'huile d'olive que du beurre,
- Il faut éviter les plats industriels et les boissons manufacturées (27).

II-d-1-2-Inhibition de la formation endogène des AGE.

-L'aminoguanidine (à l'étude).

L'aminoguanidine est un des premiers inhibiteurs de la formation des AGE qui fût découvert. Cette molécule inhibe les réarrangements entre les composés issus des étapes précoces de la glycation et les AGE. De plus elle permet de diminuer le stress oxydatif en neutralisant les ions peroxyntrites et en chélatant les ions métalliques. Chez l'animal, l'administration à long terme de l'aminoguanidine entraîne un déficit en vitamine B6 par séquestration du pyridoxal, et entraîne aussi, une neurotoxicité (27).

-La benfothiamine (à l'étude).

La benfothiamine est un dérivé liposoluble de la vitamine B₁. Sa structure à caractère lipophile lui permet de pénétrer aisément dans les membranes cellulaires, et aussi, d'être mieux absorbée au niveau du tube digestif (27). La benfothiamine agit en limitant l'accumulation intracellulaire des produits intermédiaires de la glycolyse. Le coenzyme thiaminique induirait des réactions de transcétolisation qui permettrait d'éviter l'accumulation intracellulaire de fructose-6-P et de glycéraldéhyde-3-P. L'accumulation intracellulaire de glycéraldéhyde-3-P entraîne une augmentation de fructose-6-P et de glucose. Ainsi, la benfothiamine permet de limiter l'activation des voies de la protéine kinase C, des AGE, des hexosamines et des polyols (28).

-TCR4186 ou pyridinium (à l'étude).

Le pyridinium permet la rupture de la liaison sucre-protéine, son efficacité a été démontrée in-vivo et in-vitro. Dans un modèle animal, le pyridinium diminue l'accumulation des AGE dans le myocarde et l'endothélium au cours du temps (30).

-La Metformine (utilisée en thérapeutique).

La metformine, en plus de son action insulinosensibilisatrice, favorise la dégradation du méthylglyoxal (figure n°15). Appliquée sur un ulcère de jambe de patient diabétique, la metformine favorise la cicatrisation. De plus, la metformine réduit l'expression des biomarqueurs de l'inflammation (30).

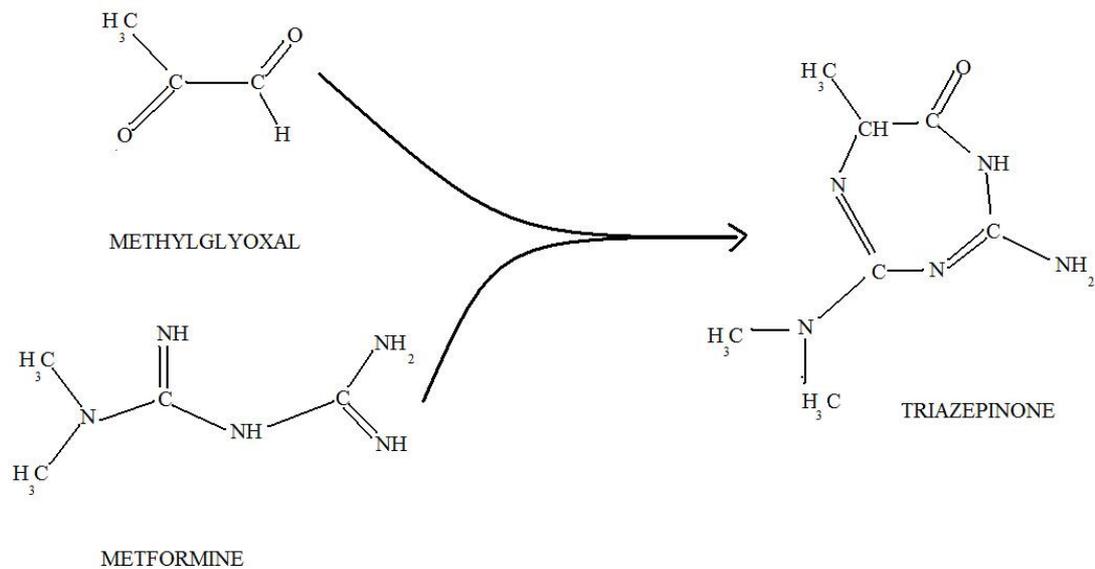


Figure n°15: Réaction entre le méthylglyoxal et la metformine (29).

-La pyridoxamine (à l'essai).

Elle piège les dérivés dicarbonyls et ralentit la formation des produits d'AMADORI qui sont à l'origine de la formation des AGE. Au cours d'un essai clinique de phase 2 chez diabétiques de type 1 et 2, la pyridoxamine n'a pas montré d'effets bénéfiques sur la fonction rénale bien que l'on ait trouvé une diminution de l'accumulation de CML (30).

-LR-90 (à l'essai).

Au cours d'expérience sur les animaux, l'injection de LR-90 réduit de 37% l'angiogenèse rétinienne grâce à une action chélatrice vis-à-vis des dérivés dicarbonyls et des ions métalliques (30).

-LR-9 et LR-74 (à l'essai).

Elles ont une action rénale en limitant l'albuminurie. Elles induisent une diminution de l'accumulation de CML et d'AGE au niveau des glomérules et du collagène (30).

-Les flavonoïdes.

Les flavonoïdes monomériques réduisent fortement le rapport pentosidine/hydroxyproline lorsqu'ils sont mis en présence de glucose et de collagène. Les flavonoïdes utilisés sont des oligomères de procyanidine présents dans les pépins de raisins. Les flavonoïdes présents dans les pépins de raisins sont plus actifs que ceux présents dans l'écorce de pins. Les oligomères sont clivés dans le milieu gastrique et les monomères sont absorbés et retrouvés à des concentrations micromolaires dans le liquide extra cellulaire (31).

-Le D-isoprotérénol (à l'étude).

Le D-isoprotérénol protège directement les groupements aminés des protéines contre la glycation. L'application thérapeutique est le traitement de la rétinopathie diabétique. L'utilisation prévue de D-isoprotérénol s'effectuera à 0.1% sous forme dipivalyle afin de favoriser sa pénétration au travers de la cornée. Le D-isoprotérénol a une structure apparentée à celle de l'adrénaline mais il possède une faible activité sur les récepteurs β -adrénergique, donc, sa faible toxicité lui permet une utilisation sur le long terme (32).

II-d-1-3-Limitation de l'action délétère des AGE sur les cellules.

-L'injection d'anticorps anti-RAGE dans un modèle animal diabétique de type 1 diminue de manière significative l'excrétion urinaire d'albumine, l'hypertrophie rénale et la clairance de la créatinine. Dans un modèle expérimental murin, l'injection de RAGE soluble recombinant ralentit la progression des plaques athéroscléreuses. Les industriels travaillent sur la synthèse du domaine RAGE liant les AGE, et aussi, sur des thérapies axées sur l'interaction AGE-RAGE qui devraient voir le jour.

-Les statines (utilisées en thérapeutique).

Elles diminuent l'expression des RAGE avec une diminution de l'expression des gènes codant pour des molécules pro-inflammatoires ($\text{NF}\kappa\text{B}$, cyclooxygénase-2 et m-prostaglandine E synthase-1). La rosuvastatine diminue l'expression du RAGE chez la souris diabétique ApoE-

/-, ce qui confère une protection rénale. L'atorvastatine augmente le taux de sRAGE parallèlement à une diminution du taux de LDL.

-Les thiazolidinediones (retirés du marché car ces molécules sont suspectées de provoquer des cancers de la vessie).

Les TZD sont des agonistes du récepteur PPAR_γ et induisent une diminution de l'expression des RAGE. La rosiglitazone et la pioglitazone diminuent l'inflammation causée par les AGE par une diminution de la synthèse du MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Au niveau endothélial, les TZD empêchent la diminution de production de NO induite par les AGE.

-Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (utilisés en thérapeutique).

Le bénazépril (CIBACENE®) ralentit l'accumulation des AGE dans les tissus. De plus, il diminue l'expression cellulaire du RAGE au niveau rénal ce qui conduit à une baisse de l'inflammation. Le ramipril induit une baisse du taux plasmatique d'AGE et de l'expression du RAGE chez des patients diabétiques de type 1. Et il augmente le taux de sRAGE circulant.

-Les antagonistes du récepteur à l'angiotensine 2 (ARA2) (utilisés en thérapeutique).

Ces molécules sont particulièrement intéressantes car elles diminuent les effets de l'interaction AGE-RAGE et le stress oxydant. Les sartans (ARA2) possèdent des propriétés anti-oxydantes grâce à leur structure. L'irbésartan inhibe la NADPH oxydase et NF_κB, il diminue ainsi l'expression du TNF- α , d'IL-6, du MCP-1 et de VCAM-1 qui sont des molécules pro-inflammatoires (30).

II-d-2-L'inhibition de la protéine kinase C.

-L'alagebrium (à l'essai).

Il a été démontré que l'alagebrium retarde l'albuminurie et la glomérulosclérose dans plusieurs modèles animaux de diabète. L'alagebrium agit en diminuant l'activité de la PKC. Une étude clinique, portant sur 80 patients diabétiques de type I souffrant de microalbuminurie, a montré une amélioration de la fonction rénale après 24 semaines de traitement. De plus, d'autres essais cliniques ont démontré un bénéfice cardio-vasculaire, avec une amélioration de la pression artérielle, une augmentation de la compliance des grosses artères et une diminution de la dysfonction endothéliale (30).

-La ruboxistaurine (à l'essai).

La ruboxistaurine administrée chez des patients atteints de rétinopathie non proliférante a permis de diminuer la perte visuelle, de limiter la nécessité de traitement par laser et la progression de l'œdème maculaire (32).

II-d-3-L'inhibition de l'aldose réductase.

-Le tolrestat (à l'essai).

Au cours d'un essai multicentrique randomisé de 52 semaines versus placebo, les effets d'un inhibiteur de l'aldose réductase ont été étudiés. Le tolrestat a présenté un effet bénéfique à partir de la dose de 200 mg par jour. Un soulagement des paresthésies a été observé au bout d'un an, il a été observé aussi, une augmentation significative de la vitesse de conduction des nerfs tibial et sciatique poplité externe. Un bénéfice à long terme a été observé seulement chez 28% des personnes traitées contre 5% des personnes sous placebo (34).

-L'epalrestat (à l'essai).

L'epalrestat limite l'accumulation du sorbitol dans le nerf sciatique, les érythrocytes et les tissus oculaires chez l'animal, et dans les érythrocytes humains. A la dose de 50 mg par jour il améliore la vitesse de conduction des nerfs moteurs et sensoriels. Il est bien toléré malgré quelques effets secondaires possibles comme l'élévation des enzymes hépatiques et des effets gastro-intestinaux (35).

II-e-SCHEMA GENERAL DES COMPLICATIONS LIEES A L'HYPERGLYCEMIE PROLONGEE.

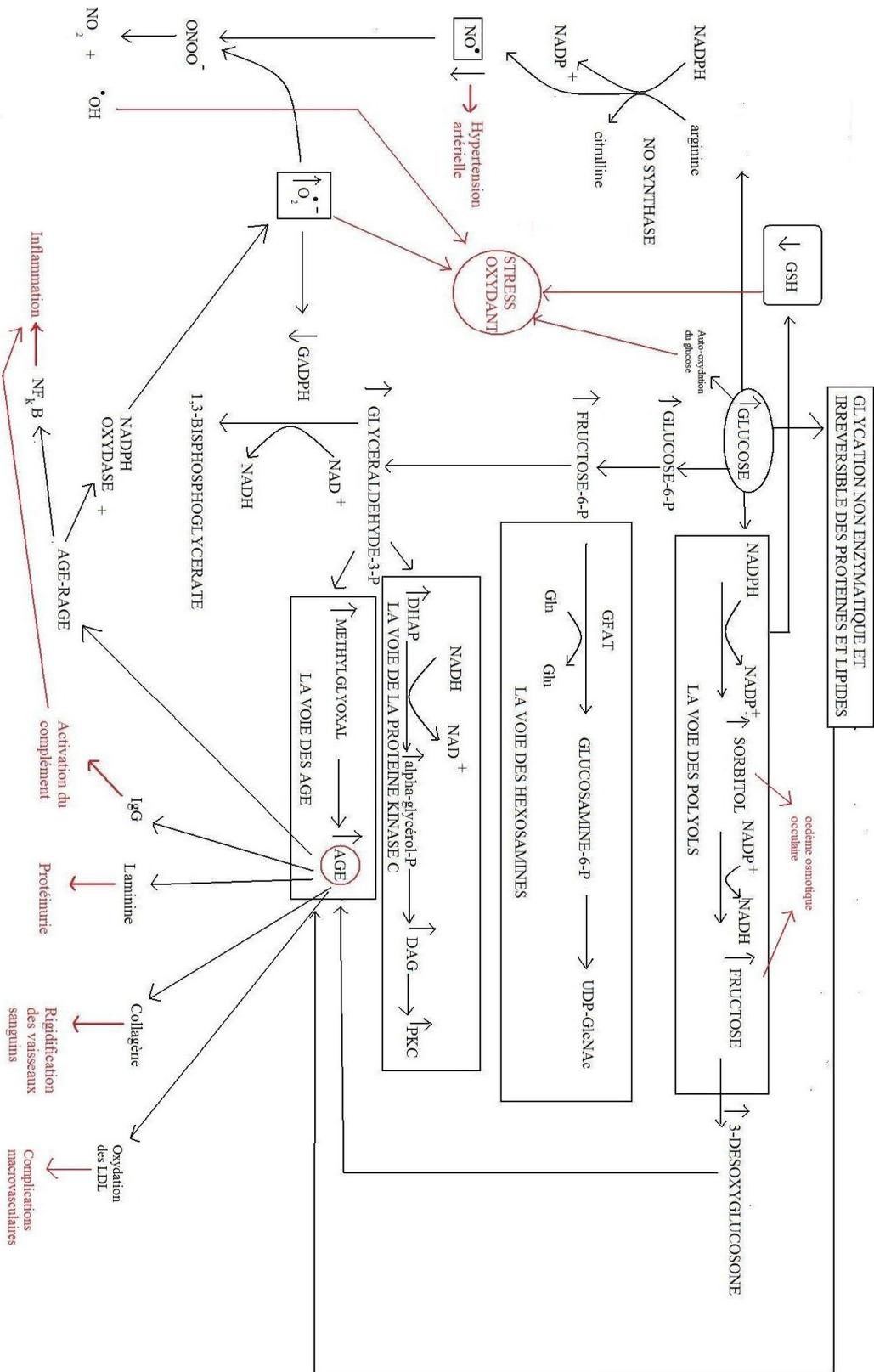


Figure n°16: Les complications biochimiques et physiopathologiques liées à l'hyperglycémie chronique.

AGE: Advanced Glycation End Products.
DAG: Diacylglycerol.
DHAP: Dihydroxyacétone phosphate.
GADPH: Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase.
GFAT: Glutamine Fructose-6-amidotransférase.
Gln: Glutamine.
Glu: Acide glutamique.
GSH: Gluthation peroxydase réduite.
LDL : Low density lipoprotein.
NADPH: Nicotinamide adenine dinucléotide phosphate.
NF κ B: Necrosis Factor kappa B.
NO $_2$: Dioxyde d'azote.
NO: Monoxyde d'azote.
PKC : Protéine kinase C.
RAGE: Receptor of Advanced Glycation End Products.

Description de la figure n°16 :

L'insulinorésistance et l'insuffisance pancréatique ont pour conséquence l'augmentation quantitative et temporelle de la glycémie. La voie classique de métabolisation du glucose est celle de la glycolyse. L'hyperglycémie induit une augmentation de la formation de glucose-6-P, fructose-6-P et de glycéraldéhyde-3-P. L'hyperglycémie entraîne l'activation de la voie des polyols. Cette voie induit la transformation du glucose en sorbitol via l'aldose réductase, et ensuite la formation de fructose à partir du sorbitol grâce à la sorbitol déshydrogénase. Le fructose et le sorbitol sont à l'origine d'un œdème osmotique oculaire. La voie des polyols induit une baisse de la gluthation peroxydase sous sa forme réduite, ce qui favorise le stress oxydant. De plus, cette voie de métabolisation entraîne la production d'un dérivé α -carbonylé, le 3-désoxyglucosone, qui est un des précurseurs des AGE. Les AGE sont les produits finaux issus de la glycation non enzymatique et irréversible des protéines. Les AGE induisent une activation de la voie du complément, une fuite protéique urinaire, une rigidification des vaisseaux et contribuent à la formation de la plaque d'athérome. Toutes ces conséquences physiologiques sont dues au fait que les AGE entraînent une modification de la structure et de la fonction des protéines et des lipoprotéines (LDL). De plus, les AGE sont les agonistes de récepteurs cellulaires appelé RAGE. La stimulation du RAGE par les AGE est génératrice d'un stress oxydant via l'activation de la NADPH oxydase. Le stress oxydant, induit par

l'activation de la NADPH oxydase, stimule le facteur de transcription NF κ B qui est à l'origine de phénomènes pro-inflammatoires. L'anion superoxyde se complexe avec le NO pour former l'anion peroxynitrite qui est très réactif. On note une baisse de l'activité de la NO synthase car la voie des polyols provoque la baisse du NADPH qui est un cofacteur enzymatique essentiel au fonctionnement de la NO synthase. La baisse de NO a pour conséquence une augmentation de la tension artérielle. L'anion superoxyde provoque indirectement l'inhibition de la GADPH. L'inhibition de la GADPH est à l'origine de l'augmentation de tous les métabolites issus de la glycolyse situés en amont. Ceci a pour conséquence l'augmentation des voies des AGE, de la protéine kinase C et des hexosamines. Les voies de la protéine kinase C et des hexosamines ont un effet pro-coagulant, inflammatoire et hypertenseur.

III-L'IMPACT DE

L'HYPERGLYCEMIE

CHRONIQUE SUR LE CORPS

HUMAIN.

III-a-Macroangiopathie.

III-a-1-Définition de la macroangiopathie.

La macroangiopathie est définie comme étant l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle est la principale cause de mortalité chez les diabétiques de type 1 ou 2. Le diabète est un facteur aggravant dans l'athérosclérose. Chez le diabétique, les lésions touchent en plus les artères distales. La macroangiopathie est caractérisée par deux grands types de lésions :

- L'athérosclérose correspond à un remaniement de l'intima et de la média des grosses et moyennes artères par l'accumulation de lipides, d'AGE, de produits sanguins, de tissus fibreux et de calcium.

-La médiocalcose se traduit par la calcification de la média et de la limitante élastique interne de l'intima des artères (36).

III-a-2-Epidémiologie de la macroangiopathie dans le diabète de type 2.

Le diabète de type 2 est un facteur de risque indépendant des maladies cardio-vasculaires comme la coronaropathie, l'accident vasculaire cérébral et l'artériopathie des membres inférieurs. Le diabète est responsable d'une surmortalité d'origine cardio-vasculaire. 65 à 80% des diabétiques décèdent d'une pathologie cardio-vasculaire. 20% des patients diabétiques de type 2 de l'étude UKPDS ont eu un accident cardio-vasculaire au cours des 9 premières années de l'étude (36). L'insuffisance coronarienne et les accidents vasculaires cérébraux sont 2 à 5 fois plus fréquents chez les diabétiques que dans le restant de la population (9).

III-a-3-Les différents facteurs susceptibles de contribuer au développement de l'athérosclérose chez les patients diabétiques.

L'hyperglycémie chronique est par elle-même un facteur de risque cardio-vasculaire.
L'hyperglycémie:

- favorise la multiplication des cellules musculaires lisses sur la paroi artérielle,
- favorise la glycation des lipoprotéines, du collagène,
- favorise la thrombose,
- augmente le stress oxydant,
- aggrave la dysfonction endothéliale par le fait d'une diminution du NO (36).

III-a-3-1-Les AGE et RAGE.

La présence de monocytes dans l'endothélium est un élément précoce de l'atteinte athéroscléreuse. Les AGE induisent la production de cytokines chimiotactiques pour les monocytes et orientent les monocytes vers les zones de dépôts des AGE dans l'espace sous

endothéliale. Les AGE provoquent la sécrétion de MCSF (monocyte colony stimulating factor) par les cellules endothéliales.

L'altération des propriétés élastiques de la paroi artérielle due aux AGE et la baisse de production de NO sont à l'origine de l'augmentation de la tension artérielle (36). Plus de la moitié des diabétiques de type 2 présentent une HTA (hypertension artérielle). Le risque de mortalité dû à un accident cardiovasculaire augmente avec l'HTA. L'étude UKDPS a montré l'importance du contrôle strict de la pression artérielle chez les diabétiques de type 2 (37).

Au niveau de l'endothélium, la liaison AGE/RAGE facilite la sortie des lipoprotéines et des AGE-protéines, en augmentant la perméabilité vasculaire, et en induisant une migration leucocytaire et macrophagique. On peut détecter la présence d'AGE dans la média et l'adventice de l'aorte grâce à un immunomarquage (37). La glycation des LDL leur permet de se lier plus facilement aux protéines de la matrice extracellulaire et d'être phagocytés par les macrophages qui deviennent par la suite des cellules spumeuses. Ceci contribue à la formation de la plaque d'athérome (38).

Le rôle de la voie de signalisation par RAGE a été établi dans un modèle animal d'athérosclérose. Chez des souris, le gène codant pour l'apolipoprotéine E (apoE) a été inactivé. Les souris apo E^{-/-} rendues diabétiques à l'aide de streptozotocine présentent des lésions athérosclérotiques complexes beaucoup plus importantes que les souris non diabétiques apoE^{-/-}. De plus, on retrouve dans les tissus des souris diabétiques une augmentation des AGE, de S100/calgranulines et une expression augmentée des RAGE. L'instauration d'un traitement à base de RAGE soluble (sRAGE) permet de diminuer la vitesse de formation des lésions athérosclérotiques. Le traitement par sRAGE induit aussi une diminution des niveaux des molécules d'adhésion (VCAM-1), des AGE et des S100/calgranulines. Par contre, le traitement par sRAGE n'induit pas une modification du profil lipidique et glucidique des souris apoE^{-/-} diabétiques. Donc, les sRAGE interviennent dans la voie de signalisation RAGE par un effet anti-inflammatoire. D'autre part, les sRAGE ont un effet stabilisateur de la surface et de la complexité des lésions athérosclérotiques chez les souris diabétiques apoE^{-/-} (23). En 2003, l'étude MEZZETTI et al (39), a rapporté une augmentation significative de RAGE dans les lésions athérosclérotiques de patients diabétiques avec une augmentation de l'expression de la cyclooxygénase-2 (Cox2), de la prostaglandine E2 et de métalloprotéases. Il a été observé au cours de cette étude que l'expression de RAGE au niveau des plaques d'athérome corrélait avec la teneur en HbA1c du patient.

Suite à une angioplastie, les diabétiques présentent une expression importante de la néointima vasculaire. La phosphorylation de ERK1/2 et de la protéine kinase B (PKB) est impliquée dans la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses après une lésion vasculaire. Suite à l'introduction d'un ballonnet dans l'artère carotide de rats hyperglycémiques, l'administration de sRAGE diminue de façon importante l'expansion de la néointima vasculaire. Chez des animaux non diabétiques, l'altération des vaisseaux par dénudation de l'endothélium s'accompagne d'une expansion néointimale avec une surexpression dans les cellules musculaires lisses de RAGE et de deux de ses ligands, la CML et la S100/calgranuline. L'expansion de la néointima vasculaire peut être supprimée par le blocage de la voie du RAGE grâce aux sRAGE ou à des anticorps anti-RAGE.

Ainsi, une stratégie thérapeutique visant à supprimer la voie de RAGE en complément des traitements antidiabétiques aurait un impact important sur la prévention des complications vasculaires (23).

III-a-3-2-Les triglycérides et les acides gras non estérifiés.

Les triglycérides sont associés au risque de maladies cardio-vasculaires. Ils sont présents dans la circulation sanguine principalement sous forme de Very Low Density Lipoproteins (VLDL) et de chylomicrons. La lipoprotéine lipase (LPL) est synthétisée principalement par le tissu adipeux et les muscles. La LPL se fixe aux protéoglycanes situés à la surface de l'endothélium. Elle hydrolyse les triglycérides et induit la libération d'acides gras libres non estérifiés. La synthèse de la LPL est dépendante de l'insuline donc, on observe une baisse de la production de LPL chez le diabétique ce qui induit une augmentation du taux de triglycérides.

Paradoxalement la synthèse de la LPL est augmentée au niveau de la plaque d'athérome ce qui a pour conséquence une augmentation locale du taux d'acides gras ce qui aggrave les lésions d'athérosclérotiques.

Il a été observé une augmentation du taux d'acides gras non estérifiés chez le diabétique. Ils sont produits par la lipolyse du tissu adipeux et leur dégradation musculaire est diminuée. Les acides gras libres augmentent la production d'ERO et activent la PKC. De plus, ils induisent la production de PAI-1 et de prostacycline (38).

III-a-3-3-L'insuline.

Elle a des effets bénéfiques sur la pathologie macrovasculaire. Elle a des effets anti-inflammatoires sur les cellules endothéliales. Elle diminue les taux de protéine C réactive. Elle favorise la production de \bullet NO par les cellules endothéliales et donc, elle contribue à la vasodilatation. Le diabétique de type 2 présente une résistance à l'insuline et donc, les effets positifs de l'insuline seront diminués chez lui (38).

III-a-3-4-L'hypertension artérielle.

Elle est plus fréquente chez les diabétiques que dans la population non diabétique. Le patient a deux fois plus de chance de présenter des complications cardio-vasculaires lorsque sa tension systolique passe de 120 mmHg à plus de 160 mmHg. La baisse de production de \bullet NO par les cellules endothéliales (figure n°17) contribue à l'hypertension artérielle. Les IEC montrent une efficacité dans la baisse de la tension artérielle et aussi dans les complications macrovasculaires (38).

III-a-3-5-L'inflammation.

L'étude WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study) indique que la protéine C réactive, un marqueur de l'inflammation, est un facteur de risque de développer un diabète de type 2 (38).

III-a-3-6-L'altération de la fonction des plaquettes.

Chez le diabétique, il est observé une baisse de la production de \bullet NO et de prostacycline par l'endothélium, ce qui favorise l'agrégation des plaquettes. De plus, les patients diabétiques présentent une augmentation de l'expression membranaire de la glycoprotéine Ib et du complexe GPIIb/IIIa au niveau des membranes des plaquettes. Ces glycoprotéines ont la faculté de lier le facteur von Willebrand présent sur les cellules endothéliales et sur le fibrinogène, et donc, elles interviennent dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. L'hyperglycémie altère l'homéostasie du calcium au niveau des plaquettes, sachant que le calcium régule l'activation et l'agrégation des plaquettes. Comme vu précédemment les AGE induisent la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1 α , TNF- α) et de facteurs de croissance tels que le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) et le TGF- β (Transforming Growth Factor- β) (38).

III-a-3-7-L'altération des propriétés de coagulation.

On observe une augmentation de la coagulation chez le diabétique (figure n°17) avec une augmentation de l'expression de facteurs procoagulants comme le facteur tissulaire et le facteur VII, et une diminution des facteurs anti-coagulants tels que l'anti-thrombine III ou la protéine C réactive. La production accrue de PAI-1 induit par l'hyperglycémie provoque une diminution de la fibrinolyse.

L'endothélium est la cible principale du stress oxydant. Le stress oxydant favorise l'hypertension artérielle, la thrombose et l'inflammation. Les cellules musculaires lisses de l'endothélium prolifèrent et s'accumulent sous l'action des facteurs induits par l'hypertension, les acides gras non estérifiés et des lipides modifiés (38).

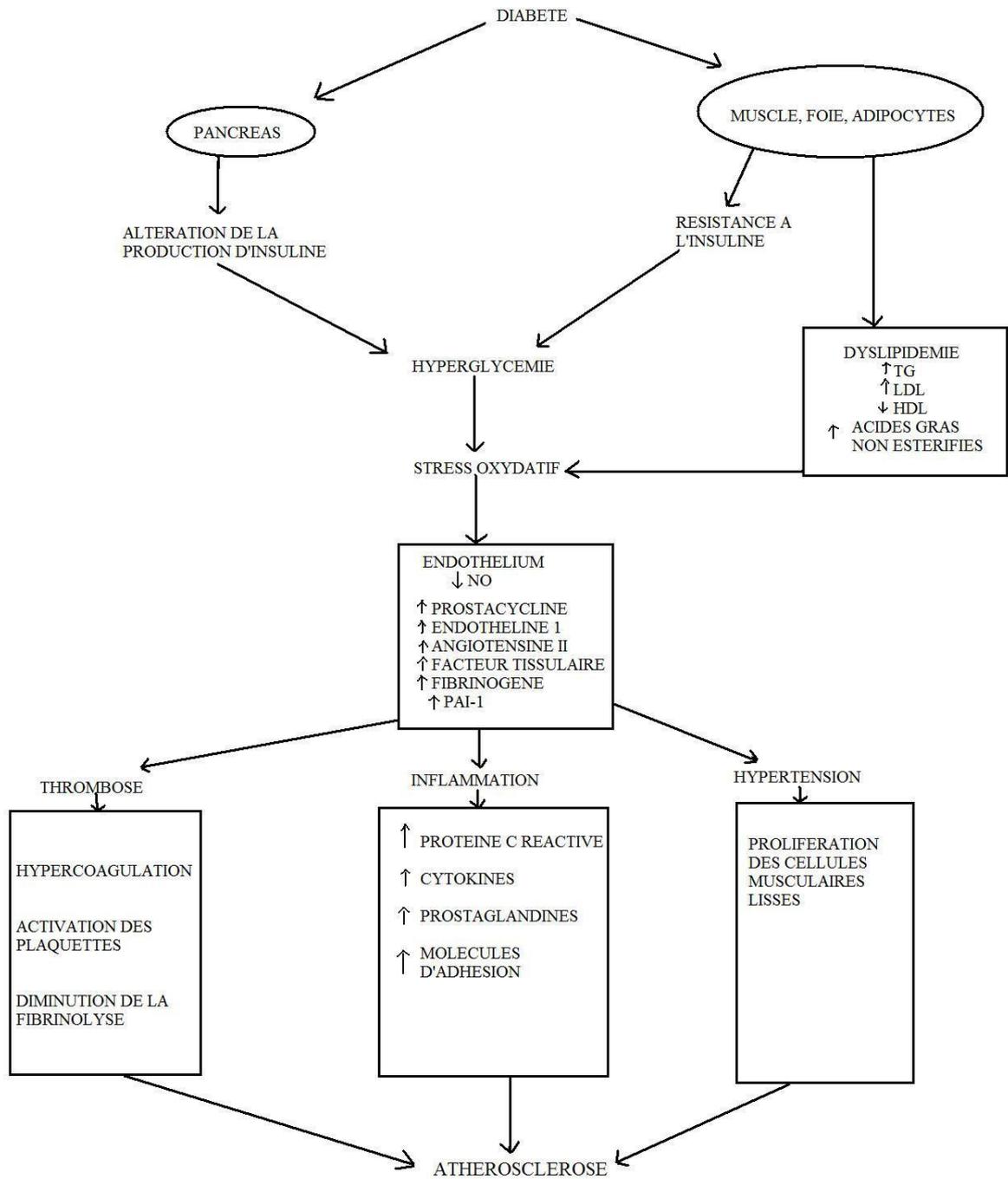


Figure n°17 : Implication du stress oxydant dans la genèse de l'athérosclérose (40).

III-a-4-Les différentes pathologies associées à la macroangiopathie.

III-a-4-1-L'ischémie coronarienne.

Il s'agit souvent d'un angor atypique, atténué avec des petits signes comme une dyspnée pour des efforts de plus en plus faibles. L'ischémie est le plus souvent silencieuse du fait de la neuropathie autonome cardiaque. Un diabétique doit réaliser un électrocardiogramme tous les ans. L'ischémie coronaire est grave chez le diabétique car on trouve souvent des lésions diffuses, étagées et on note une fréquence accrue des lésions tritronculaires. Le pronostic après un infarctus est plus grave chez le diabétique que dans la population générale avec une augmentation de la mortalité. Cette augmentation serait due à une plus grande fréquence du choc cardiogénique, des troubles du rythme, de l'insuffisance cardiaque autonome et à la neuropathie autonome cardiaque.

L'ischémie coronarienne silencieuse se définit comme une anomalie électrographique silencieuse et transitoire qui est observée au cours d'un stress et non au repos. Selon les méthodes utilisées pour la dépister elle toucherait 10 à 30 % de diabétiques de type 2.

On dépiste une ischémie silencieuse chez les diabétiques de type 2 qui ont plus de 60 ans ou sont diabétiques depuis plus de 10 ans avec au moins deux facteurs de risque associés (dyslipidémie, pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg, tabagisme actif, accident vasculaire majeur avant 60 ans) (36).

Les traitements :

-En prévention primaire.

On utilise le même traitement que pour les non diabétiques. Les bêta bloquants sont préférés aux inhibiteurs calciques et il faut les associer à un anti-aggrégant plaquettaire. En cas de nécessité, des pontages peuvent être envisagés. En cas de pose de stent actif il est nécessaire d'effectuer une double anti-aggrégation plaquettaire pendant un an au moins.

-En phase aiguë d'un infarctus du myocarde.

Il est utilisé des thrombolytiques et des anticoagulants. En cas de rétinopathie diabétique proliférative, les thrombolytiques sont formellement contre indiqués. Une étude finlandaise, DIGAMI, a montré qu'il est préférable pour un diabétique de type 2 de le traiter par insulinothérapie IV que par traitement oral lors d'un infarctus du myocarde.

-A distance d'un accident aiguë.

Différentes classes médicamenteuses utilisées chez le diabétique en post-infarctus ont montré une efficacité égale ou supérieure en terme de survie ou de diminution des accidents cardiovasculaires. On utilise:

- les dérivés nitrés,
- les IEC,
- les β bloquants,
- les antiagrégants plaquettaires : aspirine, clopidogrel,
- les statines pour obtenir un taux de LDL inférieur à 1g/l (36).

III-a-4-2-L'insuffisance cardiaque (IC).

En cas de diabète, sa prévalence est augmentée par 2 chez les hommes et par 5 chez les femmes par rapport aux non diabétiques. Elle touche surtout les femmes et elle est souvent associée à une néphropathie. Elle est la conséquence des anomalies coronariennes responsables de multiples petits infarctus passés inaperçus. On incrimine aussi l'hypertension artérielle et la cardiomyopathie diabétique dans la genèse de l'IC. En traitement, on utilise des IEC, des digitaliques et des diurétiques (36).

III-a-4-3-L'artériopathie des membres inférieurs.

Elle est plus fréquente, plus grave et plus précoce chez les diabétiques que dans la population générale. Les lésions sont plus distales chez le diabétique. Leur association à la neuropathie explique le caractère fréquemment indolore de l'artérite. A l'auscultation du patient diabétique le médecin doit palper les pouls distaux, ausculter les axes vasculaires et faire un examen minutieux des pieds. Le diagnostic des artériopathies des membres inférieurs repose sur la perte d'au moins deux pouls distaux dont un tibial postérieur. Un pied « artéritique » est un pied froid, dépilé et dont la peau est fine (36).

III-a-4-4-La neuropathie autonome cardiaque.

Elle correspond à une atteinte de l'innervation autonome du cœur. Ceci expliquerait le caractère silencieux de la coronaropathie (36).

III-a-4-5-Les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Ils sont plus fréquents chez les diabétiques. 20 % des diabétiques meurent d'un AVC. Le diabète multiplie les risques d'AVC par 2 chez les hommes et par 3 chez les femmes. Un

AVC peut induire une décompensation acido-cétosique chez un diabétique. Certains AVC sont iatrogènes et peuvent être liés à une hypoglycémie (36).

III-b-Microangiopathie.

III-b-1-Physiopathologie.

La microangiopathie est la pathologie caractéristique du diabétique. L'hyperglycémie chronique a un effet délétère sur l'ensemble des capillaires du corps humain.

L'hyperglycémie modifie la microcirculation selon deux points de vue :

-Le point de vue biochimique.

L'hyperglycémie modifie les composants de la membrane en induisant la transformation de la proline en hydroxyproline, et en favorisant la synthèse du collagène de type IV au détriment du collagène de type I qui est plus élastique, ainsi les vaisseaux sont plus rigides et plus poreux (41). Les AGE plasmatiques ou ceux des érythrocytes (GR) se lient aux RAGE présents à la surface des cellules endothéliales. Comme vu précédemment, cette liaison induit la production des molécules d'adhésion, VCAM-1 et ICAM-1, du facteur tissulaire, la sécrétion des cytokines IL-6, de facteurs de croissances tel que le VEGF et de facteur chimiotactique comme le MCP-1. Ceci contribue à l'augmentation de la perméabilité vasculaire (22) (Figure n°18).

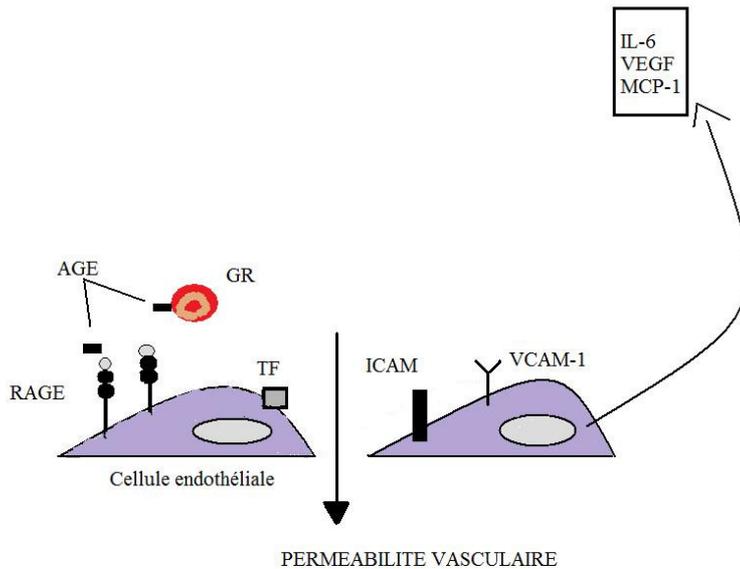


Figure n°18: Les conséquences endothéliales de la liaison des AGE à leur récepteur (37).

-Le point de vue hémodynamique.

On observe au début de la pathologie diabétique de type 2 une augmentation du débit dans le réseau capillaire. L'hyper-débit est mis en évidence lorsque l'on mesure le débit de filtration glomérulaire et le débit plasmatique rénal. Cet hyper-débit existe aussi au niveau de la vascularisation nerveuse et celle de la rétine. Selon la loi de LAPLACE, la tension à la surface d'une sphère est proportionnelle au rayon de la sphère et à la pression qui y règne et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la paroi. C'est à peu près ce qui se passe dans le diabète. L'épaisseur de la paroi augmente, donc pour maintenir la tension de surface stable, le diamètre des vaisseaux augmente.

A côté de ces modifications, l'hyperglycémie est responsable des modifications au niveau sanguin comme l'augmentation de la viscosité des globules rouges, les capacités de diapédèse des globules blancs, favorise l'hyper-agrégabilité plaquettaire et la réduction de la fibrinolyse. L'hyperglycémie provoque une augmentation du stress oxydant entraînant une pseudo-hypoxie locale, ce qui provoque par réflexe une ouverture des résistances pré-capillaires (41).

III-b-2-La néphropathie diabétique.

III-b-2-1-Définition.

Il s'agit d'une atteinte du néphron provoquée par l'hyperglycémie chronique. Elle se traduit par une albuminurie (42).

III-b-2-2-Epidémiologie.

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale dans les pays occidentaux. Il faut savoir que 25 à 30% des personnes en insuffisance rénale terminale sont des diabétiques. La néphropathie diabétique est la plus grave des complications du diabète car elle va mettre en jeu le pronostic vital du patient. En France 15% des dialysés sont des diabétiques (43).

III-b-2-3-Physiopathologie.

La glycation irréversible des protéines modifie leur fonction et favorise l'interaction avec des récepteurs cellulaires notamment des macrophages qui à leur tour libèrent des cytokines et d'autres substances favorisant la fibrose ou le remodelage du parenchyme rénal. L'hyperglycémie et le diabète entraînent précocement une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Cette hyperfiltration est associée à une augmentation de la pression capillaire glomérulaire et dans d'autres capillaires non rénaux. L'élévation de la pression capillaire conduit à des modifications morphologiques notamment une prolifération mésangiale, une expansion matricielle et l'épaississement de la membrane basale (43). Les mécanismes fondamentaux qui conduisent à la néphropathie diabétique de type 1 et celle de type 2 sont les mêmes. Dans le diabète de type 2 d'autres facteurs pathologiques viennent se greffer telles que l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Les bouleversements histologiques retrouvés dans la néphropathie diabétique sont l'augmentation de la membrane basale glomérulaire, l'hypertrophie mésangiale avec expansion matricielle et les lésions tubulo-interstitielles notamment l'atrophie tubulaire, la perte de capillaires péri-tubulaires et la fibrose interstitielle. La protéinurie induit l'effacement des pieds des podocytes. Les podocytes subissent une atteinte structurelle et fonctionnelle très tôt au cours du processus de néphropathie diabétique. La néphropathie est fortement déterminée par la génétique et seuls 40 à 50% des diabétiques de type 1 et 2 développeront une néphropathie.

Les facteurs génétiques sont susceptibles d'influencer directement le développement de la néphropathie diabétique et/ou s'associer à des gènes influençant d'autres maladies cardiovasculaires. L'hyperglycémie conduit à une augmentation de la production d'angiotensine 2 qui exerce des effets hémodynamiques mais aussi trophiques, inflammatoires et profibrogéniques sur les cellules rénales. Le VEGF est aussi un facteur susceptible d'influencer l'hémodynamique, ainsi que le transforming growth factor β (TGF- β) qui pourrait induire une hyperfiltration par dilatation de l'artériole afférente.

5 mécanismes interviennent dans les lésions vasculaires et rénales activées par l'hyperglycémie :

- l'augmentation de la voie des polyols,
- l'augmentation de la voie des hexosamines,
- l'augmentation de l'activation du facteur de transcription NF κ B,
- l'augmentation de la production des produits terminaux de glycation avancée,
- la stimulation de la synthèse de l'angiotensine 2 et l'activation de la protéine kinase C.

L'hyperglycémie induit la superproduction de formes réactives de l'oxygène. L'hyperglycémie au niveau cellulaire provoque une augmentation de la glycolyse et du cycle de Krebs; ceci va conduire à une hyperproduction de donneurs d'électrons NADH et FADH. Au niveau de la membrane interne mitochondriale se trouve la chaîne de transport des électrons. L'augmentation des NADH et FADH bloque le transport des électrons par la génération d'un potentiel de membrane au niveau du complexe III. Ceci a pour conséquence l'augmentation de la demi-vie des intermédiaires radicalaires du coenzyme Q qui réduit l'O₂ en anion superoxyde. La voie de la 12-lipoxygénase est activée par l'hyperglycémie dans les podocytes. La stimulation de la 12-lipoxygénase génère de l'O₂^{•-}. La voie des polyols joue un rôle pathologique au niveau rénal par l'augmentation du stress oxydant et de la production d'AGE. La voie des hexosamines induit l'augmentation de la production de TGF- β . Les AGE interviennent dans le processus pathologique. La glycation protéique inhibe les interactions nécessaires à l'auto-assemblage du collagène de type IV et de la laminine. La voie AGE/RAGE/NF κ B induit un phénomène inflammatoire au niveau des cellules rénales (44).

Les cytokines et les facteurs de croissance impliqués dans la néphropathie diabétique.

L'hyperglycémie induit une augmentation du facteur IGF-1 (insulin growth factor-1) rénale de façon précoce et temporaire dans plusieurs modèles animaux. Le facteur TGF- β qui est un facteur profibrogénique joue un rôle très important dans le développement de la néphropathie diabétique. En plus des AGE, l'hypertension glomérulaire constitue un stimulus puissant dans

l'expression rénale du TGF- β . On observe une augmentation de la concentration en TGF- β dans la circulation générale des diabétiques. Le TGF- β induit une augmentation de la production de plusieurs protéines de la matrice extracellulaire et notamment, la fibronectine, les collagènes de type I, II et IV. Un traitement à base d'anticorps anti-TGF- β sur des souris diabétiques a empêché l'expansion de la matrice mésangiale et diminué l'altération rénale.

Les podocytes, les tubes distaux et le tube collecteur expriment le VEGF. Les isoformes du VEGF les plus lourdes pourraient traverser la membrane basale glomérulaire et exercer leurs effets sur les cellules endothéliales. On trouve une augmentation du VEGF circulant chez les patients diabétiques. Nous avons vu que les AGE participent à l'augmentation du VEGF via la voie AGE/RAGE/NF κ B. Des anticorps monoclonaux anti-VEGF administrés à des rats diabétiques ont permis de diminuer l'hyperfiltration, l'albuminurie et l'hypertrophie glomérulaire (44).

Inflammation et néphropathie diabétique.

Des biopsies réalisées chez des patients atteints de néphropathie diabétique ont révélé la présence de cellules inflammatoires dans les compartiments glomérulaire et tubulo-interstitiel. La voie AGE/RAGE/NF κ B induit l'expression de MCP-1 au niveau des cellules mésangiales. De plus on retrouve une augmentation de l'expression de l'ostéopontine, une protéine chimiotactique pour les macrophages au cours de la néphropathie diabétique. La synthèse de la fractalkine qui est une chimiokine, par les cellules endothéliales chez les rats diabétiques, favorise l'adhésion des lymphocytes T et des monocytes à l'endothélium. Outre les différentes voies induites par l'hyperglycémie, la protéinurie pourrait entraîner l'expression accrue de molécules pro-inflammatoires telles que les chimiokines dans les podocytes et les cellules tubulaires. Les cellules mononucléées infiltrées dans le tissu rénal libèrent des protéases et des cytokines profibrogéniques contribuant à la destruction irréversible des néphrons. Par conséquent, le traitement d'animaux diabétiques par des immunosuppresseurs comme le mycophénolate mofetil (CELLCEPT[®]) limite le développement de lésions glomérulaires (44).

Rôle majeur du système rénine-angiotensine (SRA).

Les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) empêchent le développement de la néphropathie dans le diabète expérimental. L'inhibition du SRA induit une normalisation de l'hypertension systémique et glomérulaire, mais cette inhibition possède d'autres nombreux effets notamment par des mécanismes antifibrotiques et anti-

inflammatoires. L'angiotensine 2 induit la production par les cellules rénales de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et profibrogéniques, des chimiokines et des facteurs de croissance. L'hyperglycémie par l'intermédiaire des ERO stimule l'expression de la rénine et de l'angiotensinogène au niveau des cellules tubulaires. Cette stimulation entraîne une augmentation des concentrations locales d'angiotensine 2 (ANG 2). L'ANG 2 par les voies autocrine et paracrine induit la production de cytokines et de facteurs de croissance. L'inhibition du SRA induit une baisse de la protéinurie dans la néphropathie diabétique. Le traitement par IEC ou ARA2 (antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2) atténue l'élargissement des pédicelles podocytaires chez des rats diabétiques. Des rats modifiés génétiquement expriment de façon importante le récepteur AT1 à l'angiotensine II. Les rats transgéniques présentent dans les podocytes des pseudo-kistes suivis d'un effacement des pieds des podocytes et des détachements locaux. Ces modifications conduisent vers une glomérulosclérose segmentaire focale (44).

Voici un tableau concernant l'évolution de la pathologie en cas de non traitement :

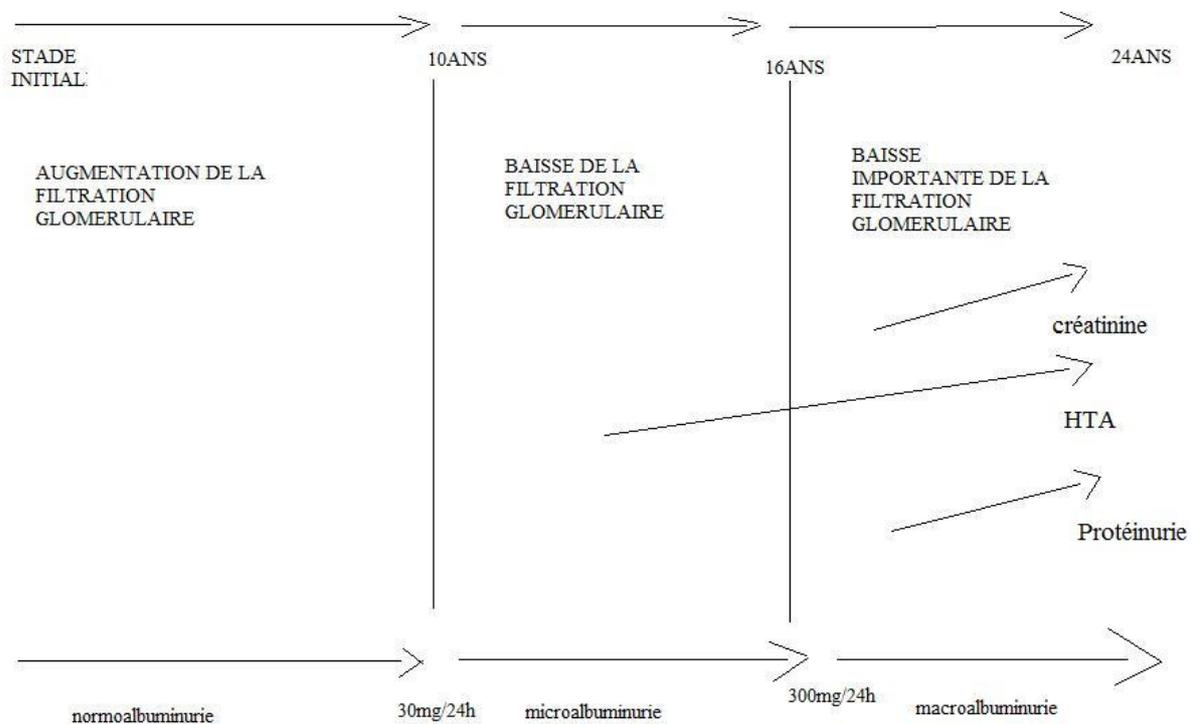


Figure n°19: Evolution naturelle de la filtration glomérulaire pendant 25 ans chez un diabétique non traité (43).

-Classification des différentes atteintes rénales selon MOGENSEN (45):

Stade 1 :

La première phase commence par une dilatation et une hyperfiltration rénale (figure n°19). Nous pouvons observer une augmentation de la taille des deux reins.

Stade 2 :

C'est une phase lente qui peut durer plusieurs années. Les lésions sont faibles et il n'y a pas de signe clinique.

Stade 3 :

Apparaît après 10 à 20 ans. La microalbuminurie (figure n°19) débute et est comprise entre 30 et 300 mg/24h.

Stade 4 :

Néphropathie patente. Protéinurie macroscopique (figure n°19) supérieure à 300mg/24h qui se traduit par une insuffisance rénale avec une baisse du débit de filtration glomérulaire et une HTA (figure n°19).

Stade 5 :

C'est le stade final de la pathologie qui correspond à une insuffisance rénale terminale. Le patient nécessite une dialyse (45).

III-b-2-4-Les traitements.

Le premier traitement est la normalisation de la glycémie.

Le traitement antihypertenseur est capital pour prévenir la néphropathie. L'arrêt du tabac est conseillé car il diminuerait de 30% les risques de survenue et d'aggravation de la néphropathie. Les ARA2 réduisent de 35% la vitesse de progression de la néphropathie diabétique. Il faut faire attention au risque d'hyperkaliémie provoquée par les ARA2 ou IEC. L'objectif tensionnel doit être inférieur à 130/80 mmHg. En cas d'insuffisance rénale terminale l'épuration extra-rénale et la greffe sont envisagées (42).

III-b-3-La rétinopathie diabétique.

III-b-3-1-Epidémiologie.

La rétinopathie est la première cause de cécité en France. La cécité totale est maintenant peu fréquente grâce aux progrès thérapeutiques mais un grand nombre de patients sont handicapés à cause de la maculopathie diabétique (46). Il faut savoir que 20% des diabétiques de type 2

sont atteints de rétinopathie diabétique à la découverte de leur diabète. L'œdème maculaire représente 60% des rétinopathies diabétiques contre 20% de rétinopathies proliférantes (47).

III-b-3-2-Physiopathologie.

La rétinopathie diabétique est provoquée par une hyperglycémie chronique. Les lésions dues à l'hyperglycémie entraînent une baisse de l'acuité visuelle. L'œdème maculaire et la néovascularisation sont à l'origine de la baisse d'acuité visuelle.

Les anomalies biochimiques.

La concentration sanguine en glucose étant élevée la voie des polyols est activée. L'aldose réductase transforme le glucose en sorbitol puis la sorbitol déshydrogénase transforme le sorbitol en fructose. La concentration cellulaire en sorbitol augmente car celui-ci ne peut franchir la membrane cellulaire. Comme le sorbitol possède un pouvoir osmotique important, il altère l'équilibre hydrique de la cellule et donc son fonctionnement.

Les AGE sont responsables de la rigidification des tissus par la création de liaisons croisées entre les protéines et ils entraînent aussi une réaction inflammatoire avec l'interaction AGE-RAGE. Ceci se traduit par une rigidification du corps vitré, un épaissement des membranes basales et l'adhésion des leucocytes à l'endothélium des capillaires rétiens.

La voie des polyols et les AGE sont générateurs d'un stress oxydant. Le stress oxydant est à l'origine d'une pseudo hypoxie cellulaire qui induit la libération de VEGF (vascular endothelial growth factor).

Les lésions histologiques initiales.

L'épaississement de la membrane basale des capillaires rétiens empêche l'interaction de contact entre la cellule endothéliale et le péricyte ce qui peut conduire à une perte de contrôle de la prolifération endothéliale. Aussi nous observons précocement dans la pathologie rétinienne diabétique une disparition des péricytes, des cellules endothéliales, une dilatation et une augmentation de la tortuosité des capillaires. A un stade plus avancé apparaissent des microanévrismes et des micro-occlusions des capillaires. Les micro-occlusions sont dues à des adhésions leucocytaires, à la perte des péricytes et des cellules endothéliales. L'hypoxie provoquée par l'occlusion est à l'origine de la vasodilatation des capillaires voisins et des microanévrismes.

Le flux sanguin et la rétinopathie diabétique.

Deux éléments importants sont à l'origine de l'ischémie. L'adhésion anormale des leucocytes à l'endothélium et le ralentissement du flux sanguin. L'interaction AGE-RAGE est à l'origine de la stimulation de NF κ B et donc, de la libération d'ICAM et de VCAM qui sont à l'origine de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium. Cette adhésion leucocytaire est la première cause d'apparition de territoire d'ischémie. Le ralentissement du flux sanguin pourrait être dû à la leucostase.

La rupture de la barrière hématorétinienne.

Les VEGF, dont la production est stimulée par les AGE formés au cours de l'hyperglycémie prolongée, ont la capacité de rompre les jonctions serrées présentes entre les cellules endothéliales. La rupture des jonctions serrées de la barrière hématorétinienne est à l'origine du passage des constituants du plasma dans la rétine et dans le vitré. L'altération de la barrière hématorétinienne induit une hyperperméabilité des capillaires rétiniens et éventuellement un œdème maculaire.

La néovascularisation.

La néovascularisation apparaît lorsque les territoires d'ischémies atteignent une surface suffisante dans la rétine. La rétine ischémique synthétise des facteurs de croissance diffusant dans le vitré et induisant le bourgeonnement de néovaisseaux à partir de veinules adjacentes aux zones ischémiques. Les facteurs de croissance synthétisés sont les FGF (fibroblast growth factors 1 et 2), le PDGF (platelet derived growth factor), l'IGF I (insulin-like growth factor) et le VEGF (49).

III-b-3-3-Conséquences cliniques.

Le fond d'œil permet un diagnostic de l'avancement et du type de rétinopathie diabétique. On peut distinguer des microanévrismes rétiniens sous forme de petits points rouges, des hémorragies punctiformes, des nodules cotonneux, des exsudats secs au niveau de la macula qui sont des lipoprotéines et aussi des néovaisseaux pré-rétiniens et prépapillaires témoins d'une rétinopathie proliférante (48).

III-b-3-4-Traitements.

Le premier des traitements est un contrôle de la glycémie et de la tension. Il n'existe pas de traitement médicamenteux. La photocoagulation au laser est utilisée dans le traitement d'une rétinopathie proliférante débutante (49).

III-b-4-La neuropathie diabétique.

III-b-4-1-Epidémiologie.

Les douleurs neuropathiques interviennent au bout de 20 ans de maladie dans 50% des cas et touche 50% des diabétiques de plus de 65 ans. Un tiers des paralysies des nerfs oculomoteurs sont d'origine diabétique (50).

III-b-4-2-Classification des différentes neuropathies diabétiques.

-Les mononeuropathies et les mononeuropathies multiples.

Elles représentent 10 à 15% des neuropathies diabétiques. Elles sont caractérisées par un début brutal faisant suspecter une pathologie ischémique. Elles se traduisent par des signes moteurs déficitaires et des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

Les membres inférieurs sont le plus souvent touchés (cruralgie).

Les membres supérieurs sont moins touchés. Il s'agit souvent d'une neuropathie compressive avec une compression du nerf médian au niveau du canal carpien.

L'atteinte des nerfs oculomoteurs est fréquente dans ce type de neuropathie. Des douleurs vives, pendant quelques jours, précèdent la paralysie.

L'amyotrophie proximale se manifeste chez les diabétiques non insulino-dépendants et de plus de 50 ans. Elle est caractérisée par des douleurs au niveau du psoas et des quadriceps. Le pronostic des mononeuropathies est bon. On se contente d'une équilibration du diabète et d'un traitement symptomatique de la douleur quand cela est nécessaire (50).

-Les polyneuropathies diabétiques.

Elles représentent 80 à 85% des neuropathies diabétiques. Elles se situent surtout au niveau distal. Elles se traduisent le plus souvent par des douleurs la nuit avec une sensation d'écrasement ou de brûlures mais en général le patient ressent comme des fourmillements au niveau des membres inférieurs mais aussi des pertes de sensibilité au chaud, au froid et à la

douleur (paresthésies, dysthésies). La perte de nociception est à l'origine d'infections plus ou moins graves du pied diabétique (50).

-La neuropathie végétative.

Elle nécessite des tests paracliniques du système sympathique et parasympathique pour être dépistée précocement. La neuropathie végétative touche plusieurs organes.

Au niveau du système cardio-vasculaire, la dénervation cardiaque se traduit par une perte des baro-réflexes (50).

III-b-4-3-Physiopathologie.

La corrélation entre la durée de l'évolution et le contrôle de la maladie suggère que la pathogénie implique directement l'hyperglycémie. Il existe plusieurs mécanismes à l'origine de l'atteinte des nerfs (51) :

-L'ischémie du nerf.

Le processus ischémique semble en cause dans les neuropathies (51). Asbury et al. (1970) (52) ont trouvé au cours d'un examen post-mortem chez une patiente de 88 ans qui présentait une paralysie du nerf moteur oculaire commun, un foyer de démyélinisation dans le tronc du nerf, sans lésion axonale importante, et une importante hyalinose des vaisseaux endoneuraux (53).

-La voie des polyols.

Dans le nerf périphérique, la captation du glucose est non insulino-dépendante. En cas d'hyperglycémie, le glucose entre massivement dans le nerf. L'activité aldose réductase et sorbitol déshydrogénase intracellulaires conduisent à une augmentation importante de la concentration en sorbitol et fructose. Il s'en suit une déplétion intra-axonale en myoinositol. Cette dépression est causée par deux mécanismes. Il y a diminution de l'expression du gène de la protéine de transport du myoinositol en rapport avec l'augmentation du taux de polyols et l'inhibition compétitive de la captation intra-cellulaire du myoinositol par le glucose du fait de l'analogie structurale entre les deux molécules (54) (Figure n°20).

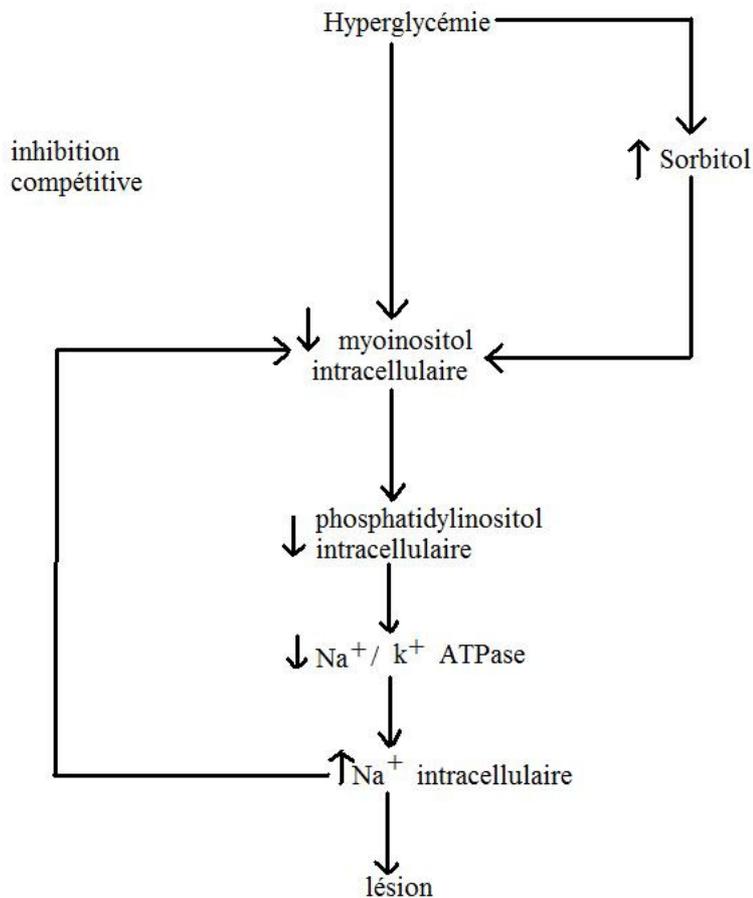


Figure n°20: La voie du myoinositol (55).

-Le métabolisme de l'acide linoléique.

L'acide linoléique est un acide gras polyinsaturé oméga 6 ne pouvant être synthétisé par l'homme et donc, il est appelé acide gras essentiel. Son métabolisme conduit à la formation de la famille des acides gras polyinsaturés oméga 6 qui sont des composants majeurs des phospholipides membranaires. La première étape du métabolisme de l'acide linoléique est une delta 6 désaturation qui induit la formation d'acide gamma linoléique. En cas d'hyperglycémie l'activité de la delta 6 désaturase est défaillante. Il se produit alors une baisse de la production d'acides gras polyinsaturés oméga 6, ce qui induit une perturbation de l'activité de la membrane cytoplasmique et notamment de la pompe Na/K ATPase. De plus, il s'en suit une baisse de la production de prostaglandine E1 et de prostacycline qui sont vasodilatatrices et antiagrégantes plaquettaires. Ces anomalies conduisent à une baisse du flux sanguin nerveux (figure n°20) et à une hypoxie endoneurale (51).

-Le taux plasmatique de carnitine.

Il a été observé une baisse du taux de carnitine au cours du diabète. L'acétyl-L-carnitine joue un rôle essentiel dans le métabolisme des acides gras. Ces métabolites conditionnent la stabilité de la membrane cytoplasmique et notamment celle du neurone. De plus, la carnitine possède des propriétés neurotrophiques car elle stimule la synthèse de récepteurs au Nerve Growth Factor (NGF). Et enfin, la carnitine stimule la production de prostacycline qui améliore le flux sanguin endoneurale (51).

-La glycation protéique.

Les AGE perturbent la vascularisation des nerfs et agissent sur la matrice extra-cellulaire par l'intermédiaire de liaison croisée. Les AGE diminuent ainsi l'effet neurotrophique de la matrice extra-cellulaire (51).

-Les facteurs de croissance nerveux.

Les facteurs de croissance nerveux comme le NGF (nerve growth factor), le CNTS (ciliary neurotrophic factor) et l'IGF-1 (insulin like growth factor) sont synthétisés par les organes cibles des neurones sensitifs et autonomes, et aussi par les cellules de Schwann adultes. Ces facteurs de croissance sont internalisés au niveau synaptique et sont transportés par un flux rétrograde vers le corps cellulaire du neurone. Au cours du diabète, il y a diminution de la synthèse de ces facteurs de croissance et aussi une diminution de leur transport rétrograde (51).

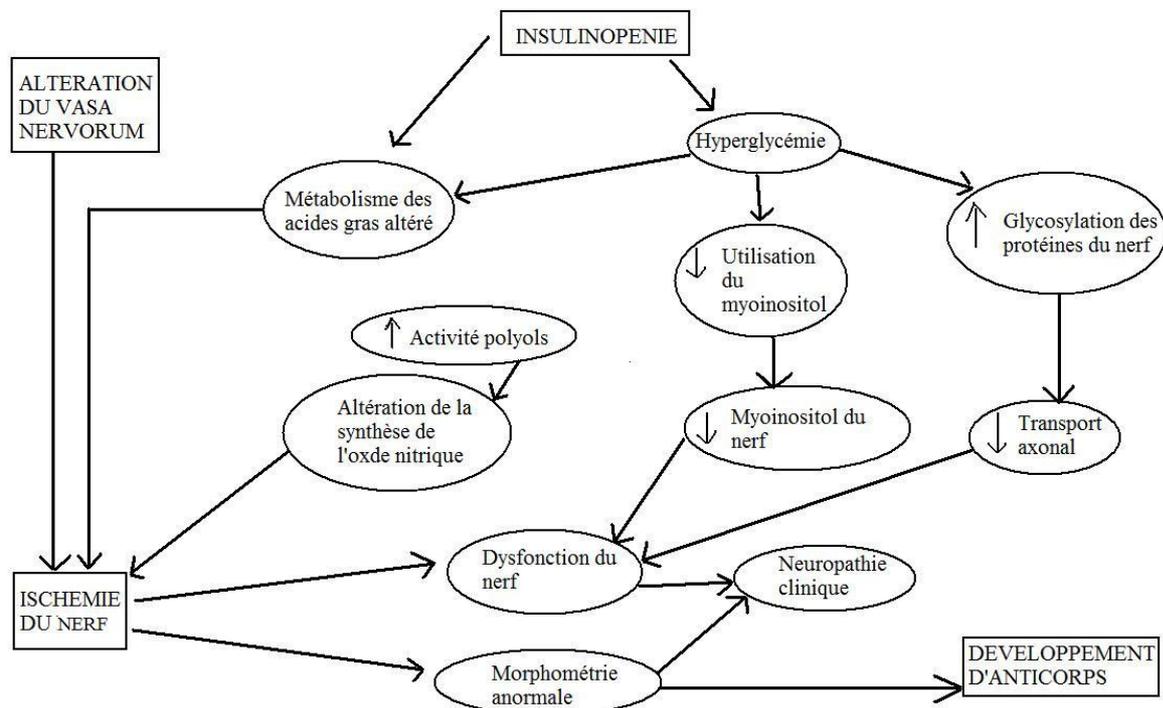


Figure n°21: Mécanismes proposés pour expliquer l'effet toxique de l'hyperglycémie dans la cellule de Schwann (56).

III-b-4-4-Les traitements.

Traitement étiologique.

La normalisation de la glycémie est recherchée afin de limiter les conséquences pathologiques de l'hyperglycémie prolongée. Les inhibiteurs de l'aldose réductase qui diminuent la concentration axonale en sorbitol n'ont pas fait la preuve de leur efficacité en clinique.

Les douleurs neuropathiques.

Les douleurs neuropathiques sont fréquentes chez le diabétique. La mise en route du traitement insulinaire aide à la disparition des cruralgies et des douleurs tronculaires. Les lésions inflammatoires dans les neuropathies focales et multifocales hyperalgiques sont traitées par de la prednisone à la dose de 0,75mg par kg pendant quelques semaines suivi d'une décroissance. Pour les polyneuropathies distales, les antiépileptiques comme la carbamazépine (TEGRETOL®) ou la diphénylhydantoïne (DI-HYDAN®) peuvent être essayés.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent être utilisés en donnant de meilleurs résultats mais ils risquent de provoquer des hypotensions orthostatiques. La gabapentine est aussi utilisée dans le traitement des polyneuropathies distales. La prégabaline (LYRICA®) et la duloxétine (CYMBALTA®) donnent de bons résultats dans les neuropathies diabétiques douloureuses.

L'hypotension orthostatique.

L'hypotension orthostatique fait partie des troubles végétatifs du diabétiques suite à la neuropathie. L'hypotension orthostatique risque de mettre en danger la perfusion cérébrale à l'origine d'éventuels accidents ischémiques. La midodrine (GUTRON®) qui est un alphasymphathomimétique peut être essayée. En cas d'échec, la fludrocortisone peut être utilisée en association avec la midodrine.

En cas d'échec, on a recours à la 9-alpha-fluoro-hydro-cortisone, généralement efficace mais susceptible d'entraîner une hypertension artérielle en décubitus (53).

III-b-4-5-Le pied diabétique.

-Epidémiologie :

Au cours de sa vie, le diabétique a 15% de chance d'être confronté à des ulcérations et plaies du pied. L'incidence annuelle d'ulcère du pied est de 2% dans la population diabétique. Ce pourcentage est augmenté à 7% en cas de polyneuropathie diabétique avancée. Le pied diabétique est la principale cause d'hospitalisation du diabétique. Près de la moitié des amputations des membres inférieurs qui ne sont pas liées à des traumatismes concernent les patients diabétiques.

-Physiopathologie :

Le pied diabétique est le résultat d'une perturbation de la glycorégulation. Le pied diabétique s'observe après une vingtaine d'années de diabète. L'hyperglycémie chronique provoque une polyneuropathie, une dysfonction de la microcirculation et une athérosclérose accélérée, une susceptibilité aux infections et une altération du tissu conjonctif. La neuropathie joue un rôle étiopathogénique dans 90% des complications du pied diabétique.

-La polyneuropathie diabétique.

Lors de l'hyperglycémie de longue durée, le glucose est transformé en sorbitol grâce à l'aldose réductase qui va lui-même être transformé en fructose grâce à la sorbitol-déshydrogénase. Le tissu nerveux ne possède pas de sorbitol-déshydrogénase et donc le sorbitol s'accumule dans les neurones et les cellules de Schwann. La microangiopathie diabétique altère les vasa nervorum et provoque l'ischémie du nerf. Les vasa nervorum sont des très petites artéριοles qui nourrissent les nerfs. Les fibres nociceptives sont les premières atteintes, il en résulte une perte de la sensation de douleur aiguë et de température. La perte du signal douloureux protecteur rend le pied vulnérable aux micro-traumatismes répétitifs dans les zones d'appuis.

Une atteinte du système nerveux autonome apparaît plus tardivement, on parle alors, d'auto-sympathectomie. L'atteinte du système nerveux autonome a pour conséquence une diminution de la sudation à l'origine d'une sécheresse cutanée importante. L'anhydrose favorise la formation de fissures et de crevasses. Ainsi, les crevasses constituent une porte d'entrée pour des infections.

L'infection superficielle évolue de façon indolore vers la cellulite (inflammation des tissus conjonctifs sous cutanée) et la suppuration profonde.

L'atteinte des nerfs moteurs provoque une atrophie des muscles intrinsèques du pied. L'amyotrophie s'accompagne de rétractation des orteils en griffe et induit une modification de la statique du pied. Le coussinet graisseux protecteur sous les têtes métatarsiennes glisse en position distal. Ce glissement graisseux expose les articulations métatarso-phalangiennes aux micro-traumatismes par hyperpression focale. Suite à la dégénérescence nerveuse, la régénération des nerfs périphériques du pied s'effectue et se manifeste par des signes cliniques comme des dysesthésies (diminution ou exagération de la sensibilité) douloureuses et des sensations de brûlures profondes.

Il est intéressant de noter que le taux d'ulcération du pied, pourtant sévèrement déformé, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) est nettement moindre que celui des patients diabétiques. Ceci s'explique par le fait que le patient atteint de PR conserve l'intégrité du réflex nociceptif et vasomoteur. Cette dysfonction microcirculatoire est responsable d'un pied chaud, de veines cutanées turgescents, et d'une hyperoxémie du sang veineux (57).

-La microcirculation et le diabète.

L'épaississement de la membrane basale des vaisseaux sanguins limite la diapédèse des leucocytes. Ceci a pour conséquence de diminuer les signes inflammatoires en cas d'infection

d'ulcère du pied, d'ostéoarthrite ou d'abcès plantaire. Les AGE et les ERO interfèrent avec la fonction endothéliale notamment en induisant la baisse de la synthèse du monoxyde d'azote. La dysfonction endothéliale conduit à la perte de l'homéostasie de la vasoréactivité artériolaire et de la thromborésistance. L'augmentation du taux HbA1c dans les globules rouges les rend plus rigides et provoque ainsi le ralentissement du flux circulatoire.

La polyneuropathie induit une baisse du réflexe nociceptif antidromique c'est-à-dire une diminution du flux nerveux qui va de la périphérie vers la moëlle épinière. Dans une situation non pathogène, la stimulation d'un nerf nociceptif s'accompagne d'un signal rétrograde avec la libération de la substance P vasodilatatrice au niveau de la douleur. Donc, il n'y a plus de réponse d'hyperhémie en cas de microtraumatisme du pied (57).

-Macroangiopathie et diabète.

Chez le patient diabétique, une athérosclérose accélérée atteint préférentiellement les artères jambières infrapoplitées. Les artères pédieuses ne sont pas touchées par l'athérosclérose. L'abolition de l'autorégulation artériolaire induit une forte augmentation de la pression artérielle en position debout. La distribution des lésions artérielles occlusives chez le patient diabétique, est expliquée par la pression artérielle élevée au niveau jambier. Dans la moitié des cas, il a été observé une média-calcinose, associée aux lésions athéroscléreuses occlusives des artères jambières.

Dans près de 60% des ulcères du pied diabétique, on observe des lésions artérielles occlusives. Dans le diabète de type 2, le rôle de la macroangiopathie est déterminant dans l'étiopathogénie du pied diabétique.

L'ischémie réduit l'apport en oxygène à la zone ulcérée et retarde la cicatrisation (57).

-L'infection et le pied diabétique.

20% des pieds diabétiques sont infectés. La formation du flegmon profond est favorisée par la dysfonction microcirculatoire (épaississement de la membrane basale) et leucocytaire (diapédèse chémo-tactique et phagocytose diminuée). Ces infections profondes au niveau du pied s'installent de façon silencieuse c'est-à-dire avec peu de fièvre et une faible réaction inflammatoire (57).

-Altération du tissu conjonctif.

Une glycosylation non enzymatique du collagène rend le tissu conjonctif moins élastique. Ceci a pour conséquences au niveau clinique, une rétractation des capsules articulaires, une

peau moins souple et donc une mobilité articulaire diminuée. Le pied se rigidifie, ce qui diminue sa capacité d'amortissement des chocs au niveau des zones d'appuis. La biomécanique et la statique du pied sont modifiées. Une hyperpression focalisée au niveau des têtes métatarsiennes se traduit par une hyperkératose cutanée réactionnelle et par une érosion plantaire (mal perforant plantaire) (57).

-Les conséquences cliniques :

Un ulcère neuropathique est localisé typiquement sur la face plantaire ou sur les bords du pied. Les chaussures inadaptées sont responsables de 21% des ulcères de pied diabétique. Par le fait de la perte de la nociception, l'ulcère est involontairement négligé par le patient diabétique. Une plaque d'hyperkératose entoure l'ulcère. Sous les callosités peut se produire une microhémorragie et une infection peut y apparaître secondairement. Le pied neuropathique est chaud et hyperhémique avec des veines superficielles turgescents (57).

-Prévention.

Une glycorégulation est indispensable dans la prise en charge du patient diabétique. Il est nécessaire d'effectuer une inspection du pied, de préférence par un proche ou par le médecin traitant, afin d'identifier à un stade précoce les complications dégénératives du pied diabétique. Il existe quelques règles élémentaires à suivre :

- ne pas marcher pieds nus,
- a un stade avancé de la pathologie, le patient doit porter des chaussures adaptées avec des semelles orthopédiques adéquates pour redistribuer les zones d'appuis,
- une hygiène rigoureuse des ongles et des espaces interdigitaux,
- l'application d'une crème hydratante,
- le port de chaussette en laine.

Il est nécessaire aussi de contrôler les facteurs de risques cardio-vasculaires comme le tabagisme, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle. Il faut, le cas échéant, diminuer la masse pondérale du patient. Chez le podologue, l'abrasion des zones d'hyperkératose permet de diminuer de 30% la pression sous jacente (57).

-Les traitements :

Le premier des traitements est la régularisation de la glycémie. Les traitements diffèrent suivant le type d'infection.

-Le pied neuropathique :

Il faut mettre le pied en décharge totale et le surélever pour éviter les microtraumatismes et faire régresser l'œdème tissulaire. Une zone d'hyperkératose située autour de l'érosion plantaire doit être excisée progressivement. En cas d'ulcère profond, le tissu nécrotique et fibrineux sera débridé. Un pansement type hydroactif (hydrogel, hydrocolloïde, alginate) est appliqué contre la plaie afin de favoriser la granulation. Après une semaine de repos le patient devra porter une chaussure de Barouk afin de soulager l'avant pied. La durée de cicatrisation moyenne est de six semaines.

-Le pied neuro-ischémique :

Il faut rétablir la perfusion sanguine du pied. Une ischémie, même modérée, peut suffire pour développer un trouble trophique. Il est nécessaire de faire une artériographie en cas d'absence de pouls pédieux ou de flux amorti. En cas d'absence de flux direct vers le pied, une revascularisation par pontage ou par intervention endovasculaire s'impose. Chez le patient diabétique, une pression de perfusion plus élevée est nécessaire pour obtenir la cicatrisation d'un ulcère.

-Le pied infecté :

Les germes présents à la surface de la lésion sont principalement constitués de staphylocoques et streptocoques alors que les infections profondes sont poly-microbiennes staphylocoques (60%), streptocoques (30%), entérocoques (20%) et germes gram-. Une biopsie est nécessaire pour déterminer l'ensemble des germes en présence. Une antibiothérapie à large spectre est mise en place. On administre une dose importante d'AUGMENTIN® au patient, 4 fois 1 gramme par jour. Si l'infection est profonde avec atteinte de l'os une double antibiothérapie est mise en place avec une intra-veineuse de quinolone et de clyndamycine. Si l'infection est extensive avec une lymphangite, des antibiotiques plus puissants comme le TAZOCIN® et le TIENAM® sont administrés. L'amputation est le dernier choix.

-Au niveau de la microcirculation.

Après un diabète de longue durée, on retrouve dans la microcirculation un épaissement de la membrane basale des capillaires par accumulation de glucosaminoglycanes. Il a été observé aussi une ouverture des shunts artériolo-vénulaires précapillaires induisant une augmentation

du débit sanguin cutané. Ceci a pour conséquence d'augmenter le flux sanguin thermorégulateur au dépend du flux capillaire nutritionnel. Il en résulte une hypoxie tissulaire et un retard de cicatrisation (57).

III-b-5-La dysfonction érectile chez le diabétique.

III-b-5-1-Prévalence des troubles de l'érection dans le diabète.

Selon une enquête de l'ADIRS (association pour le développement de l'information et de la recherche sur la sexualité) et de l'AFD (Association Française des Diabétiques) effectuée en 2003, 66% des diabétiques disent avoir une dysfonction érectile depuis en moyenne 6 ans. 24% des patients diabétiques disent avoir des troubles de l'éjaculation et des difficultés à atteindre l'orgasme (58).

III-b-5-2-Physiopathologie.

Les diabétiques de type 2 sont d'autant plus à risque de dysfonction érectile qu'ils ont fréquemment de nombreux facteurs de risque : surcharge pondérale, tabagisme, dyslipidémie, hypertension artérielle, alcoolisme, facteurs de risque cardiovasculaire, dépression et/ou facteur de risque iatrogène (58). La baisse du NO au niveau des cellules endothéliales chez le diabétique empêche la vasodilatation des artères qui vascularisent les fibres musculaires lisses et les espaces sinusoides dans le corps caverneux du pénis. De plus, l'athérosclérose des petites artères est à l'origine d'une ischémie pénienne chronique. Le facteur psychologique doit rentrer en compte dans la dysfonction érectile du diabétique. Le diabète peut entraîner un sentiment de dévalorisation et/ou une dépression. La neuropathie périphérique peut être aussi impliquée dans la dysfonction érectile. Au niveau pénien, les voies somatiques sont organisées en fibres sensibles afférentes et fibres motrices efférentes. Les voies végétatives du pénis sont formées par le système parasympathique sacré et par le système sympathique dorsolombaire. L'atteinte de l'une de ces deux voies peut participer au dysfonctionnement de l'érection (59).

III-b-5-3-Traitements.

On utilise en première intention les IPDE5 (inhibiteur des phosphodiésterases de type 5) comme le VIAGRA® ou le CIALIS®. L'IPDE5 empêche la dégradation du GMPc

(Guanosine monophosphate cyclique) qui est vasodilatateur. Ces médicaments présentent une moindre efficacité chez les diabétiques (56%). De plus, ils sont contre indiqués chez des patients présentant des pathologies cardio-vasculaires. En deuxième intention on utilise les injections intra caverneuses de PGE1 (prostaglandine E1) comme l'EDEX® (58).

III-c-LA PEAU ET LE DIABETE (hors pied diabétique).

III-c-1-La bullose des diabétiques.

Ce sont des bulles tendues, souvent multiples, de taille variable et qui peuvent survenir chez le diabétique en dehors de toute autre pathologie. L'apparition de ces bulles se situe de façon préférentielle au niveau de la face d'extension des membres inférieurs, de disposition acrale (coudes, genoux, mains, visage). Le liquide de la bulle est stérile et du point de vue histologique on retrouve un clivage dermoépidermique. De plus, de façon non spécifique on retrouve un infiltrat périvasculaire de faible intensité. Les lésions sont habituellement asymptomatiques et l'évolution se fait vers la formation d'une croûte. La guérison est spontanée et se fait en quelques semaines. La majorité des patients atteints sont diabétiques de longue date et ils présentent des complications vasculaires en rapport avec le diabète. Le traitement est symptomatique et la physiopathologie est inconnue (60).

III-c-2-La dermatopathie diabétique.

C'est la dermatose la plus fréquente chez les diabétiques. Elle a été retrouvée chez des patients de longue date. Les lésions sont atrophiques, arrondies, hyperpigmentées, bilatérales et situées au niveau de la face tibiale des membres inférieurs. Les lésions sont asymptomatiques. Au niveau histologique, il a été retrouvé sur les lésions récentes un œdème dermique, une extravasation sanguine et un infiltrat lymphocytaire modéré (60).

III-c-3-Les états pseudosclérodermiques.

Trois entités distinctes correspondant à un épaissement cutané au cours du diabète tout comme:

-Le scléroedème de Buschke.

Il touche 2 à 3 % des diabétiques non insulino-dépendants et des obèses. Il est caractérisé par un épaissement de la peau au niveau de la nuque et du haut du dos. L'épaississement se poursuit sur le tronc et peut toucher les membres. La peau est indurée, brillante et difficilement plissable. Cet épaissement cutané entraîne une raideur dans les mouvements. Au niveau histologique, il a été retrouvé des dépôts de glycosaminoglycanes entre les faisceaux de collagènes. L'évolution est chronique (60).

-La sclérose des extrémités avec enraidissement articulaire.

Elle est corrélée aux complications microvasculaires. La sclérose commence au niveau du cinquième doigt et s'étend progressivement vers les articulations interphalangiennes, métacarpophalangiennes et le poignet. Les lésions sont mal limitées, la peau est épaissie et de couleur cireuse. Les sujets ne peuvent plus appliquer leurs mains l'une contre l'autre en extension. Les lésions sont asymptomatiques, bilatérales et symétriques, d'extension progressive (60).

-L'épaississement isolé de la peau.

20 à 30 % des diabétiques présentent un épaissement de la peau au niveau du dos des mains et des pieds. Cet épaissement n'entraîne pas de limitation dans les mouvements articulaires (60).

III-c-4-Le prurit.

Le prurit généralisé a longtemps été considéré comme un symptôme du diabète. Il n'existe pas d'association significative entre prurit et diabète. Les prurits anaux et génitaux, souvent d'origine mycosique, sont fréquents chez le diabétique (60).

III-d-LE RISQUE INFECTIEUX CHEZ LE PATIENT

DIABETIQUE.

La susceptibilité du patient diabétique à développer des infections sévères est expliquée par un déficit des fonctions antimicrobiennes des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. La phagocytose et la microbicidie oxydative requièrent une quantité importante d'énergie qui provient essentiellement de la glycolyse anaérobie. Le polynucléaire neutrophile du patient diabétique présente une diminution de 50% de la consommation en glucose et de la glycolyse (61). Perner et al. (62) ont incubé des neutrophiles de sujets non diabétiques en présence de glucose en concentration croissante. La production d'ions superoxyde par les polynucléaires est diminuée de moitié en réponse à la N-formyl-méthionyl-leucyl-phenylalanine pour une glycémie de 25 mM. Cet effet du glucose a été expliqué par une inhibition de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). L'activité de la G6PD est indispensable à la production de NADPH et donc, d'ERO dans le leucocyte. Les hyperglycémies diminuent ainsi les capacités bactéricides des polynucléaires. La voie des polyols qui est activée par l'hyperglycémie est aussi mise en cause dans la baisse du NADPH.

Les RAGE sont présents à la surface des polynucléaires neutrophiles et leur expression est augmentée en cas d'interaction prolongée avec les AGE. Dans le polynucléaire neutrophile, la stimulation du RAGE par l'AGE entraîne l'explosion respiratoire via la phospholipase A2 cytosolique et la génération d'acide arachidonique. L'interaction chronique du polynucléaire neutrophile avec les AGE interfère avec une activation optimale du polynucléaire lors de la phagocytose d'un agent infectieux (61). Les travaux de Colison et al. (63) montrent que la stimulation des RAGE inhibe la bactéricidie oxydative de staphylococcus aureus. Des souris génétiquement déficientes en RAGE présentent une résistance au choc septique induit par la ligature caecale. Les mécanismes impliquant la voie AGE/RAGE/NF κ B amplifient les phénomènes inflammatoires systémiques lors du passage d'une bactérie dans la circulation. Ainsi le patient diabétique présente un risque plus important de développer une bactériémie à cause du déficit fonctionnel de cellules phagocytaires, et aussi, des phénomènes septiques plus graves que les autres patients non diabétiques. Ces deux mécanismes pourraient expliquer la plus grande mortalité observée chez les patients diabétiques face à une pneumonie ou une bactériémie. C'est la raison pour laquelle il est conseillé de vacciner le patient diabétique contre l'influenza virus et le pneumocoque (61).

Au niveau cutané la prévalence des infections chez le diabétique est de 20%. Les infections mycosiques représentent la plus grande partie des infections cutanées. En dehors des infections à *Candida albicans* et à corynébactéries, les infections cutanées ne sont pas plus fréquentes chez les diabétiques contrôlés. Par contre, chez des diabétiques mal contrôlés il a observé des infections à germes opportunistes tels que les sporotrichoses. Le diabète est un facteur de risque des infections dermohypodermiques bactériennes sévères. L'onychomycoses a une prévalence de 26 à 35% chez les diabétiques. L'onychomycose est souvent associée à un intertrigo interorteils mycosique. Les infections à *Candida albicans* semblent bien plus fréquentes que dans la population non diabétique pouvant atteindre 30 % des onychomycoses. Il est important d'équilibrer la glycémie du patient diabétique afin de limiter le risque infectieux (60).

III-e-VIEILLISSEMENT, AGE ET ERO.

III-e-1-Le diabète comme modèle de vieillissement prématuré.

Le diabète peut être considéré comme un modèle de vieillissement prématuré. On retrouve certains mécanismes physiopathologiques communs :

- un stress oxydant entraînant la dégradation de l'ADN,
- une augmentation de la réticulation croisée des molécules de collagène,
- un épaissement des membranes basales des capillaires.

La culture in vitro de fibroblastes cutanés de sujets diabétiques met en évidence des signes de sénescence cellulaire précoce. La baisse de la durée de vie des cellules est en rapport avec l'évolution du diabète. Il a été observé des similarités cliniques entre vieillissement et diabète au niveau des complications avec notamment la cataracte, l'athérosclérose, l'hypertension artérielle et la diminution de la densité osseuse.

La cataracte correspond à une opacification du cristallin pouvant aboutir à une perte totale de l'acuité visuelle. Lors du diagnostic de diabète, 10 à 15% des patients présentent des signes de cataracte.

Les manifestations de l'athérosclérose sont en avance de 5 à 10 ans chez le diabétique par rapport aux témoins du même âge. La maladie s'aggrave plus vite chez le sujet diabétique (64).

III-e-2-La relation entre les AGE et le vieillissement.

Les AGE sont présentés comme les toxines du vieillissement. Les AGE s'accumulent dans les tissus et les organes au cours du vieillissement. La glycation des histones et de l'ADN est décrite mais son rôle reste incertain. Une accumulation des AGE au cours du temps dans le système nerveux central et périphérique, la rétine, les articulations, les vaisseaux, les reins et la peau a été retrouvée.

Au cours de la maladie d'Alzheimer, il y a augmentation de la concentration en CML dans le liquide céphalorachidien. De plus, le taux de pentosidine y est augmenté dans les épisodes de démence vasculaire. Les AGE sont présents au niveau des plaques séniles extracellulaires qui contiennent des agrégats amyloïdes et aussi, au niveau des enchevêtrements neurofibrillaires à l'intérieur du cytoplasme des neurones. Les dépôts d'AGE sont inversement proportionnels à la formation du tissu neurofibrillaire. Le RAGE est capable de lier le peptide β -amyloïde impliqué dans la maladie d'Alzheimer et l'amphotérine qui joue un rôle dans la maturation du système nerveux central.

De plus, l'administration d'anticorps anti-RAGE ou de RAGE solubles compromet fortement la croissance neuronale normale in vitro mais réduit la prolifération et la migration des tumeurs malignes d'origine nerveuse.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) correspond à une altération de la macula, elle est non héréditaire, non inflammatoire et touche les personnes de plus de 50 ans. Au cours de la DMLA, les AGE s'accumulent dans la rétine et plus particulièrement au niveau des drusens. Le RAGE et les AGE sont présents au même endroit dans la DMLA. L'activation de RAGE, exprimée par les cellules photoréceptrices, est suivie par une réponse dose-dépendante (65). L'accumulation des AGE dans le cristallin de l'œil est impliquée dans le développement de la cataracte (66).

Les AGE sont présents dans les matrices cartilagineuses du sujet âgé. Au niveau des canaux carpiens, une concentration importante de pentosidine est mise en évidence chez les sujets dialysés. Chez les patients atteints d'ostéoarthrite on note la présence de quantité importante de pentosidine dans le sérum, le liquide synovial et le cartilage. Les AGE augmentent la dégradation des protéoglycanes médiée par les chondrocytes et diminuent la sensibilité aux métalloprotéinases matricielles (MPP). De plus, les AGE stimulent l'apoptose des ostéoblastes. Au cours de la PR les immunoglobulines G peuvent être glyquées et la présence d'auto-anticorps anti-IgG glyquées est rapportée. La présence d'auto-anticorps anti-IgG glyquées est détectée au cours la spondylarthrite ankylosante.

Les AGE participent au vieillissement cutané. Le RAGE est exprimé par différentes cellules cutanées, notamment, les kératinocytes, les cellules dendritiques et les fibroblastes. L'exposition solaire engendre une surexpression cutanée des RAGE ainsi qu'une surexpression des gènes codant pour les protéines participant à la constitution de la matrice extracellulaire. De nombreux produits de glycation ont des propriétés d'auto-fluorescence permettant de quantifier facilement l'état de glycation de la peau, marqueur de stress oxydatif et de vieillissement cutané (65).

III-e-3-Rôle du méthylglyoxal dans le vieillissement.

III-e-3-1-La formation endogène du méthylglyoxal (MG).

Il existe plusieurs voies de formation enzymatique ou non impliquées dans la production du méthylglyoxal.

Trois voies participent à la formation du MG :

-La méthylglyoxal synthase.

Elle catalyse la conversion de triose-phosphate (dihydroxyacétone phosphate) en MG.

-Le cytochrome P450 2E1.

Les deux enzymes du cytochrome P450 2E1, l'acétol et l'acétone monooxygénase (AMO) (figure n°22) sont responsables des deux étapes de conversion de l'acétone en MG durant l'oxydation des acides gras et la consommation du NADPH + H⁺.

-La semicarbazide-sensistive amine oxydase (SSAO) (figure n°22). Elle catalyse la désamination de l'hémiacétone dans la mitochondrie grâce au catabolisme des acides aminés L-thréonine et glycine. Elle est principalement localisée à la surface de la membrane des cellules adipocytaires et dans leur cytoplasme, dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales. Elle joue un rôle dans le transport du glucose dans les adipocytes via les transporteurs du glucose GLUT-4 et dans les cellules musculaires lisses via GLUT-1.

-La principale réaction non enzymatique pour la formation du MG est la dégradation spontanée des trioses-phosphates intermédiaires dans le métabolisme du glucose tels que le dihydroxyacétone phosphate (DHAP) et le glycéraldehyde-3-phosphate.

Toutes les voies qui augmentent le flux et la formation des trioses-phosphates sont liées à la formation du méthylglyoxal comme la voie de la glycolyse et la voie activée des polyols sous certaines conditions glycémiques.

Heureusement, le méthylglyoxal est dégradé par le système des glyoxalases (figure n°22) qui est présent dans le cytosol de toutes les cellules mammifères. Le système est constitué par deux enzymes glyoxalase I et II. Ce système enzymatique nécessite la présence de glutathion réduit (GSH) comme cofacteur enzymatique. Le MG est converti tout d'abord en (S)-D-lactolylglutathion par la glyoxalase I et son cofacteur enzymatique le GSH. Et ensuite il est transformé en D-lactate par la glyoxalase II. Le catabolisme normal du MG est largement dépendant de la disponibilité du GSH dans les cellules et des enzymes liées au GSH, ceci incluant la glutathion peroxydase et la glutathion réductase (66).

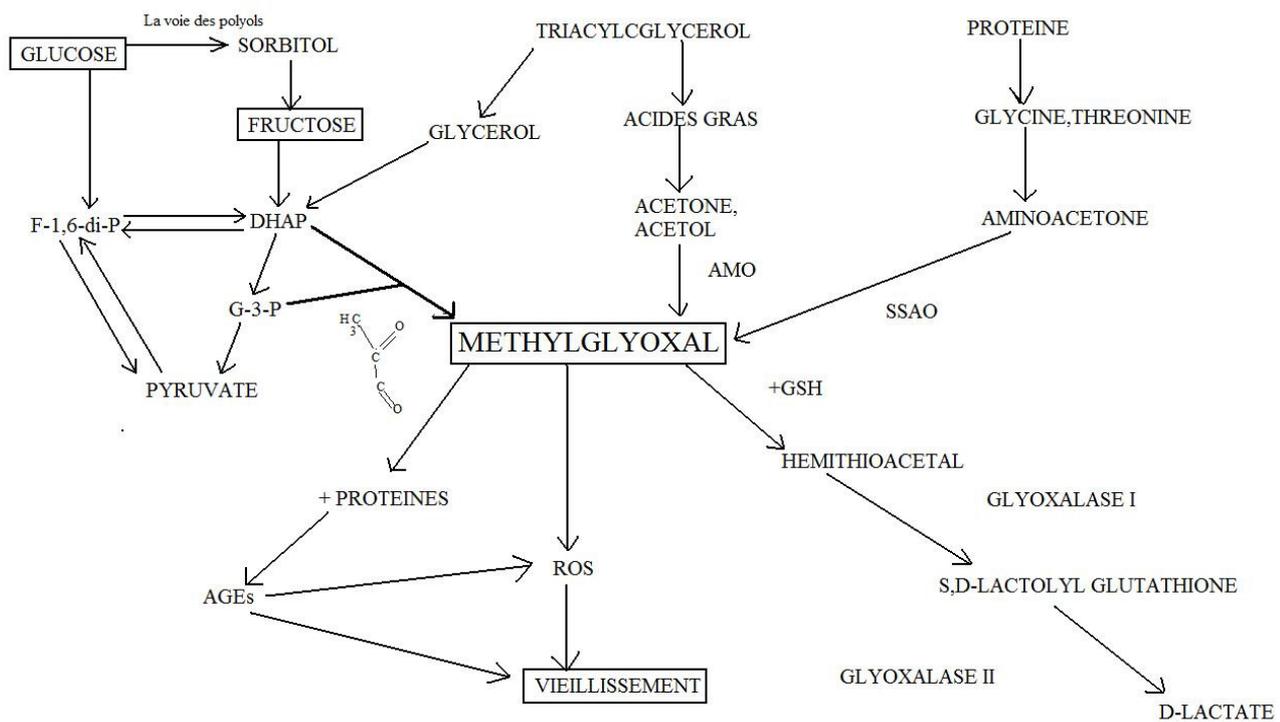


Figure n°22: La formation, la dégradation et les effets cellulaires du méthylglyoxal (66).

AGEs : Advanced glycated end products.

ROS: Reactive oxygen species.

DHAP: Dihydroxyacetone phosphate.

AMO: Acetone/acetol monooxygenase.

SSAO: semicarbazide-sensitive amine oxydase.

F-1,6-di-P: Fructose 1,6 diphosphate.

G-3-P: Glyceraldehyde-3-phosphate.

III-e-3-2-Méthylglyoxal, stress oxydant et vieillissement.

Le méthylglyoxal est un pro-oxydant et un précurseur d'AGE. Dans des conditions normales (euglycémie), le système des glyoxalases métabolise rapidement le MG. Une prise alimentaire excessive de glucose peut induire la production de MG et donc d'ERO. L'excès de MG inhibe les enzymes anti-oxydantes telles que la SOD et la GPxs (figure n°23). De plus, l'augmentation de la production d'AGE et d'ERO cellulaire induite par le MG peut endommager les fonctions mitochondriales et ainsi augmenter la production d'ERO. Enfin, ce processus pro-oxydant via le MG accélère le processus de vieillissement (figure n°23) par des modifications structurales de l'ADN, des enzymes vitales et des protéines structurales à longue durée de vie telles que le collagène et l'élastine. Ce processus pro-oxydant est favorisé par le régime alimentaire occidental riche en hydrates de carbone ou l'hyperglycémie d'origine diabétique (66).

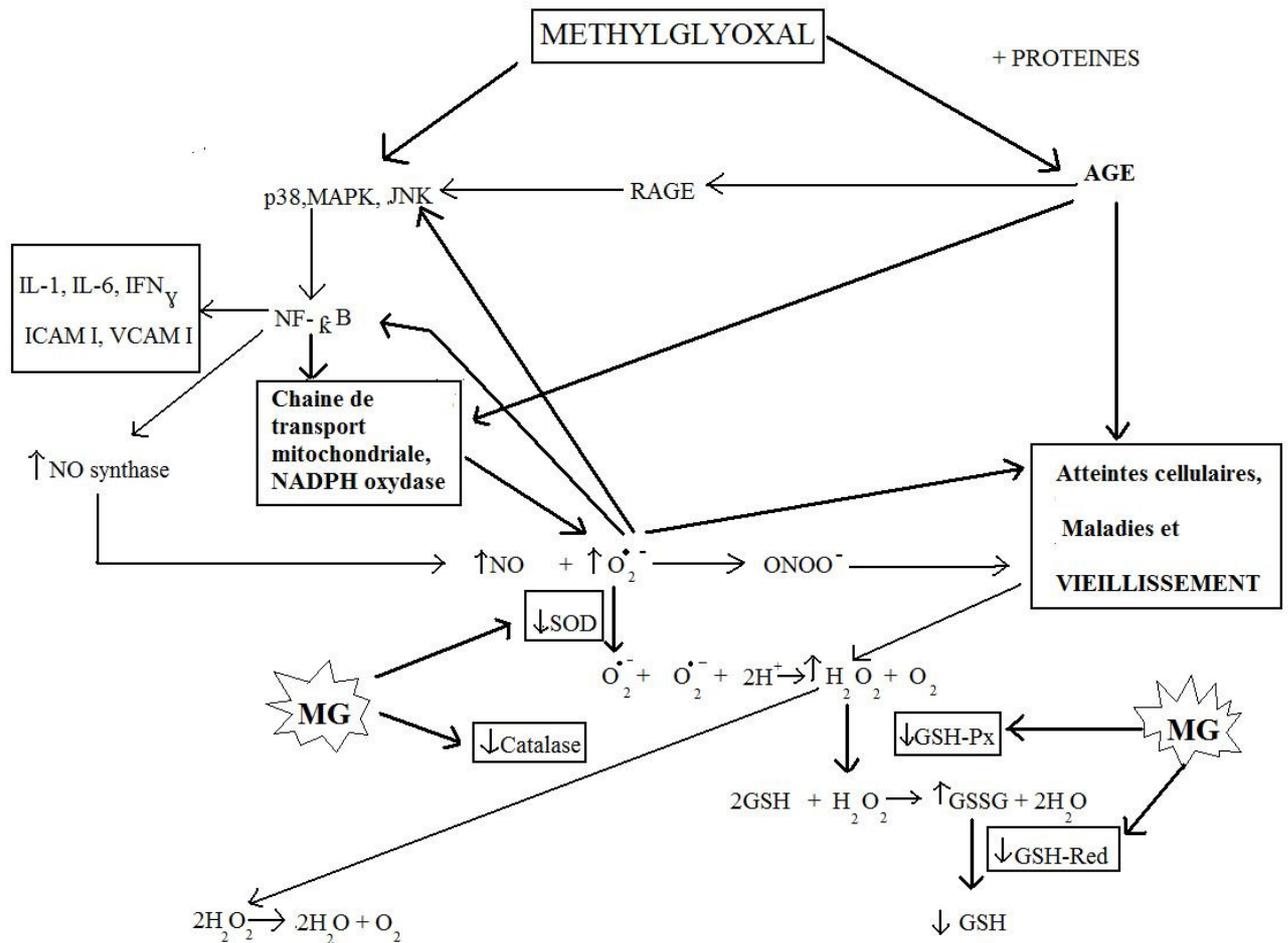


Figure n°23: Les différentes voies par lesquelles le méthylglyoxal induit un stress oxydant : rôle potentiel dans le vieillissement (66).

p38 MAPK : p38 mitogen-activated protein kinase.

JNK: C-jun N-terminal kinase.

III-e-4-Stress oxydant et vieillissement.

La production d'ERO augmente au cours de l'âge et s'accompagne d'une moindre fonctionnalité des mitochondries avec une diminution de la production d'ATP. La production augmentée d'ERO au niveau de la mitochondrie pourrait être à l'origine de mutations de l'ADN mitochondrial contribuant au processus de vieillissement.

Un déficit des systèmes antioxydants au cours du vieillissement et notamment au niveau des érythrocytes a été retrouvé. Les globules rouges renferment entre autres la Cu, Zn-superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la glutathion-S-transférase. Paradoxalement, il a été trouvé une augmentation significative de l'activité de la GPx chez les sujets sains de plus de 70 ans par rapport au restant de la population. Par contre, une carence en ce qui concerne les antioxydants non enzymatiques et les oligoéléments chez des patients dans des unités de long séjour est présente (54). L'étude Junqueira et al. (67) montre une diminution de la concentration de la vitamine E et du β -carotène circulants, deux antioxydants lipophiles, chez le sujet de plus de 70 ans (54). Une étude, menée par Ray et al. (68) chez 1002 femmes de 70 à 79 ans suivies pendant 5 ans, a montré que les concentrations sériques les plus élevées en sélénium et caroténoïdes semblaient associées au plus faible taux de mortalité. Au cours du vieillissement, il a été constaté un déplacement de l'équilibre de la forme réduite vers la forme oxydée du glutathion qui constitue le thiol majoritaire au niveau cellulaire.

Parmi les composés oxydés qui s'accumulent dans le corps il est connu la lipofuchsine, pigment brun fluorescent dont l'analyse révèle la présence de constituant lipidique et d'AGE. Il a été retrouvé également des AGE tels que le pentosidine ou la CML liés à des protéines à longue durée de vie comme le collagène, la laminine et les protéines du cristallin. La concentration de ces AGE augmente avec l'âge. Parmi les acides aminés soufrés, la méthionine est oxydée en sulfoxyde de méthionine dont la concentration tissulaire augmente avec l'âge. Chez l'animal, il a été observé une baisse d'activité du système de régénération du sulfoxyde de méthionine, c'est le système méthionine sulfoxyde réductase qui fait intervenir la thiorédoxine et nécessite du NADPH, H^+ . Les protéines carbonylées constituent le marqueur le plus utilisé pour mettre en évidence l'oxydation des protéines au cours du vieillissement. Le dosage le 8-hydroxydésoxyguanosine et les substances réagissant avec l'acide thiobarbituric (TBARS) est réalisé afin de mettre en évidence l'oxydation de l'ADN et la peroxydation lipidique. Il existe une augmentation significative des TBARS plasmatiques avec l'âge (54).

IV-CONCLUSION.

L'hyperglycémie prolongée est nocive pour l'organisme. Plusieurs voies du métabolisme glucidique sont mises à contribution par le fait de l'hyperglycémie prolongée. Les voies de la glycolyse, des AGE, des protéines kinases C, des hexosamines et des polyols s'auto-entretiennent via les ERO. Toutes ces voies conduisent vers un phénomène pro-inflammatoire, un état procoagulant, une hypertension artérielle, une atteinte de la matrice extracellulaire des vaisseaux, une destruction du système nerveux périphérique, une atteinte oculaire, et rénale. C'est la raison pour laquelle, il est important de contrôler la glycémie du patient diabétique. Des essais cliniques sont en cours afin de limiter les effets délétères de l'hyperglycémie. La formation des AGE et leur liaison sur le RAGE soulèvent plusieurs questions concernant le vieillissement et ses pathologies associées comme la maladie l'Alzheimer. Comme l'a dit PARACELSE (1493-1541) « Tout est poison et rien n'est sans poison. Le dosage seul fait qu'une substance ne soit pas poison ». Le glucose est un élément clé de la vie, il est source d'énergie, et pourtant, passé un certain seuil il devient toxique pour l'organisme. Le patient diabétique de type 2 doit prendre conscience de la gravité de sa maladie, il doit, grâce à son alimentation et à son traitement médicamenteux, maintenir une glycémie non toxique pour l'organisme.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-MemoBio. Site de préparation au concours d'internant de pharmacie. Consulté le 02/08/11.
http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dni_ph.html
- 2-Le diabète de type 2. Site GSK, consulté le 05/04/11.
<http://www.glaxosmithkline.fr/gsk/votresante/diabete/epidemio.html>
- 3-M. PINGET, S. BOULLU-SANCHIS. Les bases physiologiques des troubles de l'insulinosécrétion, Diabètes et métabolismes.2002, 28.
- 4-J. DELATTRE, G. DURAND, J.-C. JARDILLIER. Biochimie pathologique, diabète sucré. 2003, 11, 177-202.
- 5-F. FUMERON. De l'obésité au diabète de type2 : épidémiologie et physiopathologie, chole-doc. 2005, 88.
- 6-V. POITOUTI, Y. TANAKA, G. REACH ET R. ROBERTSON. Stress oxydatif, insulinosécrétion, et insulino-résistance. 1-7. Consulté le 11/04/11.
<http://journees.hotel-dieu.com/medias/Chap08.pdf>
- 7-J. DELATTRE, G. DURAND, J.-C. JARDILLIER. Biochimie pathologique, radicaux libres et anti-oxydants. 2003, 4, 59-81.
- 8-D. BONNEFONT-ROUSSELOT, J.-L. BEAUDEUX, P. THERON, J. PEYNET, A. LEGRAND, J. DELATTRE. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. Annales pharmaceutiques françaises, 2004, 62, 147-157.
- 9-J. DELATTRE, D. BONNEFONT-ROUSSELOT, M. BORDAS-FONFREDRE, M.-C. JAUDON. Diabète sucré et stress oxydant. Annales de biologie clinique. 1999, 57, 437-444. Consulté le 17/05/11.
http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/00/C3/EE/article.phtml
- 10-P. GILLERY. Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. Revue générale ABC, annales de biologies cliniques. Juillet/Août 2006, 64, 309-314.
- 11-D. BONNEFONT-ROUSSELOT. Produits de glycation avancée, production et signification physiopathologique. Cahier de nutrition et diététique. 2003, 38, 122-127.
- 12-J. HALENG, J. PINCEMAIL, J.O. DEFRAIGNE, C. CHARLIER, J.P. CHAPELLE. Le stress oxydant. Revue médicale de Liège. 2007, 62, 628-638.
- 13-C .VATIER, B. FEVE. Place des produits de glycation avancés dans les complications du diabète. Médecine des maladies Métaboliques. 2010, 6, 637-642.

14-E. BOULANGER, P. DEQUIEDT et J.L. WAUTIER. Les produits de glycation avancée (AGE) : de nouvelles toxines ?. Néphrologie. 2002, 23, 349-357.

15-C. GUILLET, Implication des produits terminaux de glycation dans les complications liées au diabète, revue générale Nutrition clinique et métabolisme, 2010, 109-114.

16-D. BONNEFOND-ROUSSELOT. Produits de glycation avancée et hyperglycémie. Métabolisme, hormones, diabètes et nutrition. 2004, 964, 118-123.

17-P. GILLERY, C. COSSON, R. COUDERC, C. KINDERMANS, A. LEGRAND, J.-M. LEMASSON, J.-F. MEYER, Hémoglobines glyquées, lipides. Cahier de formation continue : biologie médicale. 1997, 8, 11-35.

18-L. PERLEMUTER, J. QUEVAUVILLIERS, G. PERLEMUTER, B. AMAR, L. AUBERT et L. PITARD. Nouveaux cahier de l'infirmière : diabétologie, affections métaboliques. 2006, 63. Consulté le 29/06/2011.

http://books.google.fr/books?id=fI_hIFcoFAC&pg=PA63&dq=h%C3%A9moglobine+glyqu%C3%A9e&hl=fr&ei=XwxaTpz7D8SdOunX1KYM&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CDkQ6AEwAQ#v=onepage&q=h%C3%A9moglobine%20glyqu%C3%A9e&f=false

19-P.-Y. BENHAMOU. Extrait de l'article du Professeur P.-Y. BENHAMOU. Consulté le 06/05/11.

<http://www.lc-maillard.org/diabete.htm>

20-U. DENIS. Etude pharmacologique de la voie de signalisation impliquée dans l'apoptose des péricytes rétiens induite par les produits avancés de glycation. Thèse INSA Lyon. 2002, 29-101. Consulté le 01/05/11.

http://docinsa.insa-lyon.fr/these/2002/denis/etude_bib.pdf

21-J. L. WAUTIER. Récepteurs des produits de glycation avancée et diabète sucré. Sang thrombose vaisseaux. Décembre 1997, 9, 637-641.

22-J.-L. WAUTIER, M.-P. WAUTIER. Produits de glycation avancée et système vasculaire. Médecine des maladies métaboliques, Décembre 2010, 4, 633-636.

23-N. DALI-YOUCHEF. Les produits de fin de glycation des protéines et leur récepteur en pathologie. Médecine des maladies métaboliques. Décembre 2010, 4, 623-632.

24-C. LANGLOIS. Laboratoire PiLeJe. Glycation et réaction de MAILLARD. Consulté le 20/04/11.

http://www.pileje-micronutrition.fr/IMG/pdf/Revue_Glycation_et_reaction_de_Maillard-2.pdf

25-C. LANGLOIS. Laboratoire PiLeJe. Prise en charge micronutritionnelle du diabète de type II. Consulté le 20/04/11.

<http://www.pileje->

[micronutrition.fr/IMG/pdf/PRISE EN CHARGE MICRONUTRITIONNELLE DU DIABETE DE TYPE II.pdf](http://www.pileje-micronutrition.fr/IMG/pdf/PRISE_EN_CHARGE_MICRONUTRITIONNELLE_DU_DIABETE_DE_TYPE_II.pdf)

26-L. LEITER. Endocrinologie conférences scientifiques, compte rendu des conférences scientifiques de la division d'endocrinologie et du métabolisme, hôpital St Michael's (Université de TORONTO). 2002, 4.

27-J.-L. SCHIENGER, M. GAUTIER, A. GUTMANN, F. KREMER. Produits terminaux de la glycation alimentaires et pathologie métabolique, Médecine des maladies métaboliques, 2010, 4, 653-659.

28-F. J. TESSIER. Rôle de la benfotiamine dans la prévention des complications du diabète. Métabolisme Hormones Diabète et Nutrition. 2005, 88-93.

29-Site lc-maillard. Consulté le 14/06/11.

<http://www.lc-maillard.org/PDF/SOMMAIRErecup.pdf>

30-N. GROSSIN, M. LAMBERT, E. BOULANGER. Vaincre la glycation par des approches thérapeutiques, Médecine des maladies métaboliques. Décembre 2010, 4, 647-651.

31-P. URIOS, A. M. GRIGOROVA-BORSOS, J. PEYROUX, M. STERNBERG. Inhibition de la glycation avancée par les flavonoïdes. Implication nutritionnelle dans la prévention des complications du diabète ?. Journal de la société de biologie. 2007, 201, 189-198.

32- YASUO KONISHI. Goutte oculaire pour l'administration d'un agent anti-glycation qui prévient et traite les pathologies liées au diabète et à l'âge. 2009. Consulté le 17/04/11.

<http://www.nrc-cnrc.gc.ca/obj/bri-irb/doc/agent-anti-glycation.pdf>

33-C. POURNARAS. Pathologies vasculaires oculaires. Edition MASSON. 2008, 366.

34-A. J. M. BOULTON, S. LEVIN, J. COMSTOCK. A multicentre trial of aldose-reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. Diabetologia. 1990, 33, 431-437.

35-M. A. RAMIREZ, N. L. BORJA. Epalrestat : an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. Pharmacotherapy. 2008, 646-655.

36-Faculté de médecine de TOULOUSE, consulté le 22/03/20011.

http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap11_MACROANGIOPATHIE.pdf .

37-J. L. WAUTIER, M. P. WAUTIER. Aspects physiopathologiques de l'angiopathie diabétique. Diabète et métabolisme. 1999, 25, 21-26.

- 38-C. RENARD, A. FREDENRICH, E.VAN OBBERGHEN. L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. *Métabolisme, hormones, diabète et nutrition*. 2004, 964, 131-136.
- 39-A. MEZZETTI, F. CUCCURULLO, A. M. SCHMIDT F. CIPOLLONE, A. IEZZI, M. FAZIA, M. ZUCHELLI, B. PINI, D. DE CESARE, G. DE BLASIS. R. MURARO, F. CHIARELLI. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control. *Epub*. 2003, 1070-1077.
- 40-C. RENARD, A. FREDENRICH, E.VAN OBBERGHEN. L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. *Métabolisme, hormones, diabète et nutrition*. 2004, 964, 131-136.
- 41-M. MARRE, F. TRAVERT, K. MOHAMMEDI, S. OLIVIER. Le rationnel physiopathologique des risques vasculaires chez les diabétiques. *Médecine des maladies métaboliques*. 2010, .3, 2, 133-136.
- 42-T. HANNEDOUCHE. Néphropathie diabétique : Physiopathologie et traitements. Consulté le 05/04/11.
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article383>
- 43-Site ProBioQual. Consulté le 03/05/11.
<http://www.probioqual.com>.
- 44-G. WOLF. Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. *Médecine-sciences. Actualité néphrologique*. 2005, 205-216. Consulté le 06/05/11.
http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2005/2005_16.pdf
- 45-Cours de la faculté de médecine de Toulouse. Néphropathie diabétique. Consulté le 05/04/11.
http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap10_NEPHROP_DIAB.pdf
- 46-D. J SPALTON, G. CHAINE ET O. ABITBOL. Atlas d'ophtalmologie clinique
- 47-Enseignement d'ophtalmologie, Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE ,2003-2004 .133 à 142. Consulté le 27/03/2011.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/ophtalmo.pdf>
- 48-P. MASSIN, M. PAQUES. Épidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique. *Endocrinologie-Nutrition*, 2001, 10, 366-405.
- 49-Site de la faculté de médecine de Jussieu. Chapitre 10 : la rétinopathie diabétique. Consulté le 10/03/11.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.10.3.html#ID-67>

50-Site de la faculté de médecine de JUSSIEU. Chapitre 6.1, la neuropathie diabétique. Consulté le 03/05/11.

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.html>

51-D. RACCAH. Physiopathologie des neuropathies diabétiques. Exploration fonctionnelle des atteintes périphériques. Diabète et métabolisme. 1998, 24, 73-78.

52-A. ASBURY. Proximal diabetic neuropathy. Ann neurol. 1977, 2, 179-180.

53- G. SAID. Neuropathies diabétiques. Neurologie, 2009, 17, 109-110.

54-A. J. SINCLAIR. Diabète vieillissement et vulnérabilité. Unité de recherche sur le diabète, département de gériatrie et gérontologie, université de Warwick, Grande Bretagne. 2002, 92-98.

55-M. BUYSSCHAERT. Chapitre 11 Complications. Diabétologie clinique. Editions De Boeck et Larcier. 2006.

56-J.F. GAUTIER, B. CAHAGNE, G. EDAN, N. BALARAC, S. HALIMI et H. ALLANNIC. Neuropathie diabétique périphérique. Diabètes et métabolismes. 1997, 23, 335-343.

57- H. VAN DAMME, R. LIMET. Le pied diabétique. Revue médicale Liège. 2005, 516-524.

58-A. LEMAIRE, B. ALEXANDRE. Dysfonction érectile chez les diabétiques. La presse médicale. 2005, 13, 21-23.

59-K. ROSILIO JOURNO. Place de la neuropathie pénienne dans la dysfonction érectile chez le patient diabétique. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine (univ. Paris 12). 2008, 11-13.

60-S. BENAMOR, P. SENET, O. CHOSIDOW. Manifestations cutanéomuqueuses du diabète. Encyclopédie médico-chirurgicale. 2002, 98-866-A-10, 6p.

61-M. MOUTSCHEN. Anomalies des cellules de l'immunité naturelle et risque infectieux chez le patient diabétique. Revue médicale de Liège. 2005, 60, 541-544.

62-A. PERNER, S. E. NIELSEN et J. RASK-MADSEN. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. Intensive Care Med. 2003, 29, 642-645.

63-K. COLLINSON, R. PARHAR, S. SALEH, B. MEYER, A. KWAASI, M. HAMMAMI, A. M. SCHMIDT, D. STERN et F. AL-MOHANNA. RAGE-mediated neutrophil dysfunction is evoked by advanced glycation end products (AGEs). J. Leukoc Biol, 2002, 71, 433-444.

64-A. J. SINCLAIR. Diabète vieillissement et vulnérabilité. Unité de recherche sur le diabète, département de gériatrie et gérontologie, université de Warwick, Grande Bretagne. 2002, 92-98.

- 65-E. BOULANGER, F. PUISIEUX, C. GAXATTE, J. L. WAUTIER. Vieillessement : rôle et contrôle de la glycation. *La revue de médecine interne*. 2007, 28, 832-840.
- 66-K. M. DESSAI, T. CHANG, H. WANG, A. BANIGESH, A. DHAR, J. LIU, A. UNTEREINER, L. WU. Oxidative stress and aging: is methylglyoxal the hidden enemy?. *Canadian Journal Physiology*. 2010, 88, 273-284.
- 67-V. B. C. JUNQUEIRA, S. B. M. BARROS, S. S. CHAN, L. RODRIGUES, L. GIAVAROTTI, R. L. ABUD et G. P. DEUCHER. Aging and oxidative stress, *Mol. Aspects Med*. 2004, 25, 5-16.
- 68-A. RAY, R. SEMBA, J. WALSTON, L. FERRUCCI, A. CAPPOLA, M. RICKS, Q.-L. XUE et L. FRIED. Low selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community: the women's health and aging studies. *J. Nutr*. 2006, 136, 172-176.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

TITRE :

Les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2.

RESUME :

Une première partie de la thèse décrit les différentes voies du métabolisme glucidique exacerbées par l'hyperglycémie chronique. Nous y retrouvons la formation des AGE et leurs mécanismes toxiques, le stress oxydant, la voie des hexosamines et de la protéine kinase C.

Une deuxième partie décrit les différents mécanismes toxiques de l'hyperglycémie sur le corps humain. On y distingue la macroangiopathie, la microangiopathie, la neuropathie diabétique et le risque infectieux.

Une dernière partie rapproche les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique et le phénomène de vieillissement chez l'être humain.

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie par Régis BERTRY.

MOTS CLES : Hyperglycémie, diabète, AGE, RAGE, ERO, hexosamines, macroangiopathie, microangiopathie, neuropathie, méthylglyoxal.