

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

La glycation, un mécanisme associé au diabète et au vieillissement

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 3 Juin 2016

par

FOURNET Maxime

Né le 10 janvier 1991 à Tulle

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Alexis DESMOULIERE, Professeur de physiologie Président
M. David LEGER, Maître de conférences en biochimie et biologie moléculaire Juge
M. Frédéric BONTE, Docteur en sciences pharmaceutiques, Directeur de la prospective scientifique, LVMH recherche Juge



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

La glycation, un mécanisme associé au diabète et au vieillissement

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 3 Juin 2016

par

FOURNET Maxime

Né le 10 janvier 1991 à Tulle

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. Alexis DESMOULIERE, Professeur de physiologiePrésident
M. David LEGER, Maître de conférences en biochimie et biologie moléculaire Juge
M. Frédéric BONTE, Docteur en sciences pharmaceutiques, Directeur de la prospective scientifique, LVMH recherche 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

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

SAINT-MARCOUX Franck TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe 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

DELEBASSEE Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

GRIMAUD Gaëlle CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT

JAMBUT Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARION-THORE Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MERCIER Aurélien PARASITOLOGIE

MILLOT Marion PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

PASCAUD Patricia PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES

POUGET Christelle CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

TROUILLAS Patrick BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël ANGLAIS

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE

FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016) CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

Remerciements

Je remercie tout particulièrement mon directeur de Thèse Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIERE, pour m'avoir guidé dans mon travail, pour son soutien, ses conseils, son investissement et ses nombreuses relectures. Je tiens également à le remercier pour son enseignement agréable au cours de mes années d'études.

J'adresse un grand remerciement au membre du jury Monsieur Frédéric BONTE, pour ses encouragements et pour m'avoir fait l'honneur de faire parti de mon jury de Thèse.

Je remercie très chaleureusement le membre du jury Monsieur David LEGER, pour son enseignement à la faculté de Pharmacie de Limoges et pour m'avoir fait l'honneur de faire parti de mon jury de Thèse.

Papa, Maman, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi. Etienne, Valentine, Yoann, Gabriel, Tonton et Papi, merci pour votre soutien qui m'a été indispensable. Je suis heureux de vivre à vos côtés, je vous aime tous.

Lise, merci à toi et à toute ta famille pour votre aide et vos nombreux encouragements. Je te remercie pour ta bienveillance et ton joli sourire qui ne te quitte que rarement, ils sont pour moi le meilleur des moteurs. Tu seras un excellent médecin, je serais heureux et honoré de collaborer avec toi.

2.5.2. La formation d'un stress oxydant par stimulation du récepteur RAGE	40
2.5.3. Les mécanismes délétères de l'oxydation couplée à la glycation	46
2.5.4. La glycation et l'oxydation, deux mécanismes délétères proches, associés et qui s'auto-entretiennent.....	47
3. Le processus de glycation endogène au sein de quelques pathologies.....	49
3.1. Le rôle de la glycation dans les complications diabétiques	49
3.1.1. Les complications cardiovasculaires liées au diabète.....	49
3.1.2. Le pied diabétique.....	70
3.2. La glycation endogène et le vieillissement	72
3.3. L'implication de la glycation dans la maladie d'Alzheimer	82
3.3.1. La physiopathologie de la maladie	82
3.3.2. L'hypothèse de la contribution des glucides dans la maladie d'Alzheimer.....	84
3.3.3. Les AGE et leur neurotoxicité dans la maladie d'Alzheimer	85
3.3.4. La glycation, parmi les causes de la maladie d'Alzheimer ?.....	89
4. L'identification, la localisation et le dosage des AGE endogènes.....	91
4.1. L'identification et la localisation des AGE endogènes.....	91
4.2. Le dosage des AGE endogènes et ses intérêts	93
4.2.1. Le suivi du patient diabétique par le dosage de l'HbA1c	93
4.2.2. Le dosage d'autres produits d'Amadori chez le diabétique	96
4.2.3. Le dosage sanguin des produits intermédiaires de glycation, des AGE et des sRAGE.....	96
4.2.4. Le dosage tissulaire des AGE	98
5. La glycation exogène et ses effets délétères	102
5.1. La réaction de Maillard, formation de produits « désirables » et « indésirables ».....	102
5.2. L'étude de la toxicité des AGE exogènes.....	104
5.2.1. Le parcours des AGE exogènes et leur probable accumulation tissulaire	104
5.2.2. La toxicité d'un AGE exogène : la carboxyméthyllysine	106
5.2.3. La toxicité de l'acrylamide.....	107
5.3. Les moyens de prévention d'exposition à la glycation exogène	109
6. Les conseils du pharmacien dans le cadre de la prévention de la glycation et les perspectives thérapeutiques	112
6.1. Les conseils du pharmacien et la prévention de la glycation.....	112
6.2. Les thérapeutiques de la glycation	113
6.2.1. Les inhibiteurs de la formation des AGE	113
6.2.2. Les « cross-link breakers »	114
6.2.3. Les inhibiteurs de l'activation du RAGE	115

6.2.4. Les autres molécules s'opposant aux effets de la glycation	115
Conclusion.....	117
Bibliographie.....	118
SERMENT DE GALIEN	146

Liste des abréviations

A β : bêta-amyloïde

ADN : acide désoxyribonucléique

AGE : advanced glycation end-products

AGE-R : AGE-récepteur (AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3)

ALAT : alanine aminotransférase

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

APP : amyloid precursor protein

ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ASAT : aspartate aminotransférase

AVC : accident vasculaire cérébral

BACE1 : beta-site APP-cleaving enzyme 1

BHE : barrière hémato-encéphalique

BMP-7 : bone morphogenetic protein-7

CEL : N ϵ -(carboxyéthyl)lysine ou plus simplement carboxyéthyllysine

CML : N ϵ -(carboxyméthyl)lysine ou plus simplement carboxyméthyllysine

CRP : protéine C-réactive

CTGF : connective tissue growth factor

Cu/Zn-SOD : cuivre/zinc-superoxyde dismutase

DCCT : The Diabetes Control and Complications Trial (une étude réalisée chez le diabétique de type 1)

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

DN-RAGE : dominant negative-RAGE

EFSA : European Food Safety Authority

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

eNOS : endothelial nitric oxide synthase

ERO : espèce réactive de l'oxygène

FN3K : fructosamine-3-kinase

GOLD : glyoxal-lysine dimère

Hb : hémoglobine (HbA1c : hémoglobine glyquée A1c...)

HDL : high-density lipoprotein

HIF-1 : hypoxia-inducible factor-1

HMGB : high-mobility group box (HMGB-1 : high-mobility group box-1 ou amphotérine)

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IFCC : International Federation of Clinical Chemistry

Ig : immunoglobuline (IgM, IgG)

IGF : insulin-like growth factor (IGF-1)

IL : interleukine (IL-1 α , IL-6)

IMS : ischémie myocardique silencieuse

LDL : low-density lipoprotein

LRP-1 : LDL receptor-related protein-1

MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1

MMP : métalloprotéase (MMP-1, MMP-2, MMP-9...)

Mn-SOD : manganèse-superoxyde dismutase

MOLD : méthylglyoxal-lysine dimère

MSR : macrophage scavenger receptor (MSR-A : MSR de classe A ; MSR-B : MSR de classe B)

NF-kB : nuclear factor-kappa B

Lymphocyte NK : lymphocyte natural killer

NO : monoxyde d'azote

OMS : Organisation mondiale de la santé

PGI₂ : prostacycline

RAGE : receptor for advanced glycation end-products

SOD : superoxyde dismutase

sRAGE : soluble receptor for advanced glycation end-products

TGF- β : transforming growth factor-beta

TNF- α : tumor necrosis factor-alpha

UHT : upérisation à haute température

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study (une étude réalisée chez le diabétique de type 2)

UV : rayon ultraviolet (UVA et UVB)

VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule-1

VEGF : vascular endothelial growth factor

Introduction

Le chimiste français Louis-Camille Maillard, alors qu'il travaillait sur la synthèse des protéines par chauffage, nota que le mélange de sucres et de protéines exposé à de fortes températures réagissait et produisait un brunissement. Il entreprit alors des recherches et publia en 1912 un article qui décrit le mécanisme de la modification de protéines suite à la fixation de sucre. Cet ensemble de réactions que l'on englobe sous le terme de « réaction de Maillard » est le principal responsable de la formation de pigments et d'arômes lors de la cuisson des aliments. Déjà à cette époque, en scientifique visionnaire, Maillard envisageait que cette réaction était impliquée dans différents domaines tels que la physiologie, la pathologie humaine ou encore l'agronomie. Différents scientifiques ont ensuite poursuivi l'étude de ces réactions tels qu'Amadori à la fin des années 20 ou encore Hodge au début des années 50.

Ce fut par la découverte de l'hémoglobine glyquée en 1955, première molécule identifiée comme étant modifiée par le sucre sanguin, que l'on découvrit que la réaction de Maillard avait aussi lieu dans le corps. Ainsi, l'ingestion de sucre est à l'origine de la glycation, terme utilisé par les biologistes pour désigner la réaction de Maillard *in vivo*. L'intérêt suscité par cette réaction fut grandissant ces dernières années, et la glycation intéresse encore actuellement de nombreux scientifiques partout dans le monde (TESSIER, 2012).

La réaction de glycation est en fin de compte peu connue du grand public, mais elle fait pourtant partie des mécanismes fondamentaux impliqués dans le vieillissement, avec l'oxydation et le déclin hormonal. Par ailleurs, si les produits de glycation se forment chez le sujet sain et participent au vieillissement physiologique de l'organisme, nous verrons que l'hyperglycémie prolongée du diabète augmente la formation de ces produits, générant des mécanismes toxiques plus importants. L'ingestion de produits glyqués formés dans l'alimentation pourrait aussi avoir des répercussions sur notre santé. Nous étudierons dans ce manuscrit les mécanismes de la réaction de glycation ainsi que les différents processus délétères engendrés par la réaction endogène. Nous aborderons ensuite les différents dysfonctionnements provoqués par la glycation lors du diabète ou du vieillissement. Nous verrons que l'étude et l'utilisation des produits glyqués endogènes pourrait permettre le suivi du vieillissement normal ainsi que la prévention et le suivi des complications diabétiques et du vieillissement pathologique. Enfin, nous discuterons du rôle de la glycation qui a lieu en dehors du corps, notamment lors de la préparation des aliments.

Note bibliographique de l'introduction :

TESSIER F. Lettre scientifique numéro 10, Conférence du 22 novembre 2012 du Fonds français pour l'alimentation et la santé « La réaction de Maillard ». [En ligne]. Disponible : http://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2013/02/Lettre-scientifique-du-Fonds-N%C3%82%C2%B010_1120121.pdf. [Consulté le 4/11/2015]

1. Les mécanismes généraux de la glycation exogène et endogène

Notons que le terme de « glycation » est davantage utilisé par les biologistes pour décrire la réaction qui a lieu dans le corps, et que celui de « réaction de Maillard » est plus utilisé pour celle qui se déroule en dehors de l'organisme. J'utiliserai à l'avenir, les termes de glycation endogène et de glycation exogène afin de différencier plus simplement la réaction ayant lieu dans et en dehors du corps.

La glycation est une réaction non enzymatique qui se produit entre un glucide et une molécule disposant d'un groupement amine libre, telle qu'une protéine. Cette réaction, qui a lieu spontanément dans l'organisme, est irréversible et cumulative. Tous les intermédiaires métaboliques formés sont réactifs. C'est un processus physiologique et pathologique qui aboutit à la formation de protéines glyquées ; il est tout à fait différent de la glycation dite enzymatique qui est un processus physiologique permettant la formation des glycoprotéines (1).

En dehors du corps, cette réaction est responsable du brunissement des aliments lors de leur cuisson, apportant ainsi couleurs et arômes et enrichissant le goût et l'attractivité de l'aliment cuit : poulet rôti, frites, chips...(2).

La réaction de glycation, qu'elle se passe dans l'organisme ou en dehors, mène à la formation de produits glyqués qui, nous le verrons, peuvent être à l'origine de processus pathologiques (*figure 1*). La glycation endogène est physiologique, c'est-à-dire qu'elle a lieu à un niveau basal chez tout un chacun, participant ainsi à l'inéluctable vieillissement tissulaire. Mais, elle a aussi été assez récemment identifiée comme étant impliquée dans de nombreuses pathologies chez le patient diabétique et non diabétique. Et bien sûr, lors d'un diabète de type 2, la glycation est augmentée. En effet, les protéines du corps sont en contact avec des concentrations sanguines en glucose importantes (hyperglycémie chronique), la glycation en est donc accélérée. C'est pour cette raison que la glycation est impliquée dans les différentes complications observées au cours du diabète (1)(3)(4)(5)(6).

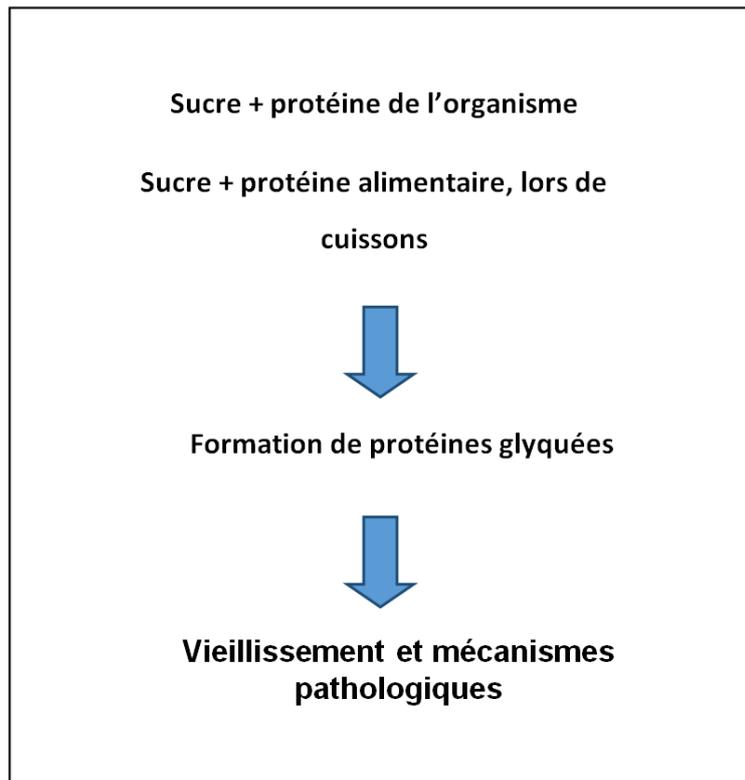


Figure 1 : Le mécanisme simplifié du phénomène de glycation

1.1. Les grandes étapes de la réaction de glycation exogène

La réaction de glycation exogène est donc une réaction ayant lieu dans un aliment, le plus souvent lors de la cuisson.

Cette réaction se compose de trois étapes principales :

- étape initiale : liaison du glucide à une fonction amine libre ;
- étape intermédiaire : transformation des produits d'Amadori et d'Heyns-Carson à l'origine de nombreuses molécules aux propriétés diverses ;
- étape finale : polymérisation de diverses molécules pour former des mélanoidines (2)(7).

1.1.1. L'étape initiale

On observe, pour commencer, la formation non enzymatique d'une liaison covalente entre le groupement carbonyle d'un sucre réducteur aldose ou cétose et le groupement amine libre d'un acide aminé (acide aminé isolé ou constitutif d'une protéine) ou de toute autre molécule comprenant une fonction amine libre. A la suite de cette première réaction, on obtient un produit hautement instable en solution aqueuse qui devient une base de Schiff après la perte d'une molécule d'eau (7). La vitesse de formation des bases de Schiff est rapide (2). Ces réactions sont réversibles, c'est-à-dire qu'en milieu acide, le sucre et la protéine peuvent être de nouveau reformés (7).

Cependant, des produits plus stables peuvent être générés après isomérisation irréversible de la base de Schiff (*figure 2*). Il en résulte différents produits : les produits d'Amadori (formés à partir d'aldoses) et les produits d'Heyns-Carson (formés à partir de cétoles). Cet ensemble de produits peut dans certains aliments comme le lait, et sous certaines conditions douces de chauffage, représenter l'étape ultime de la réaction de Maillard. Les produits issus des réarrangements d'Amadori et d'Heyns-Carson ne sont pas directement responsables des couleurs et des saveurs de l'aliment chauffé. Néanmoins, de par leur formation utilisant des protéines, ces produits réduisent la disponibilité de certains acides aminés essentiels (2).

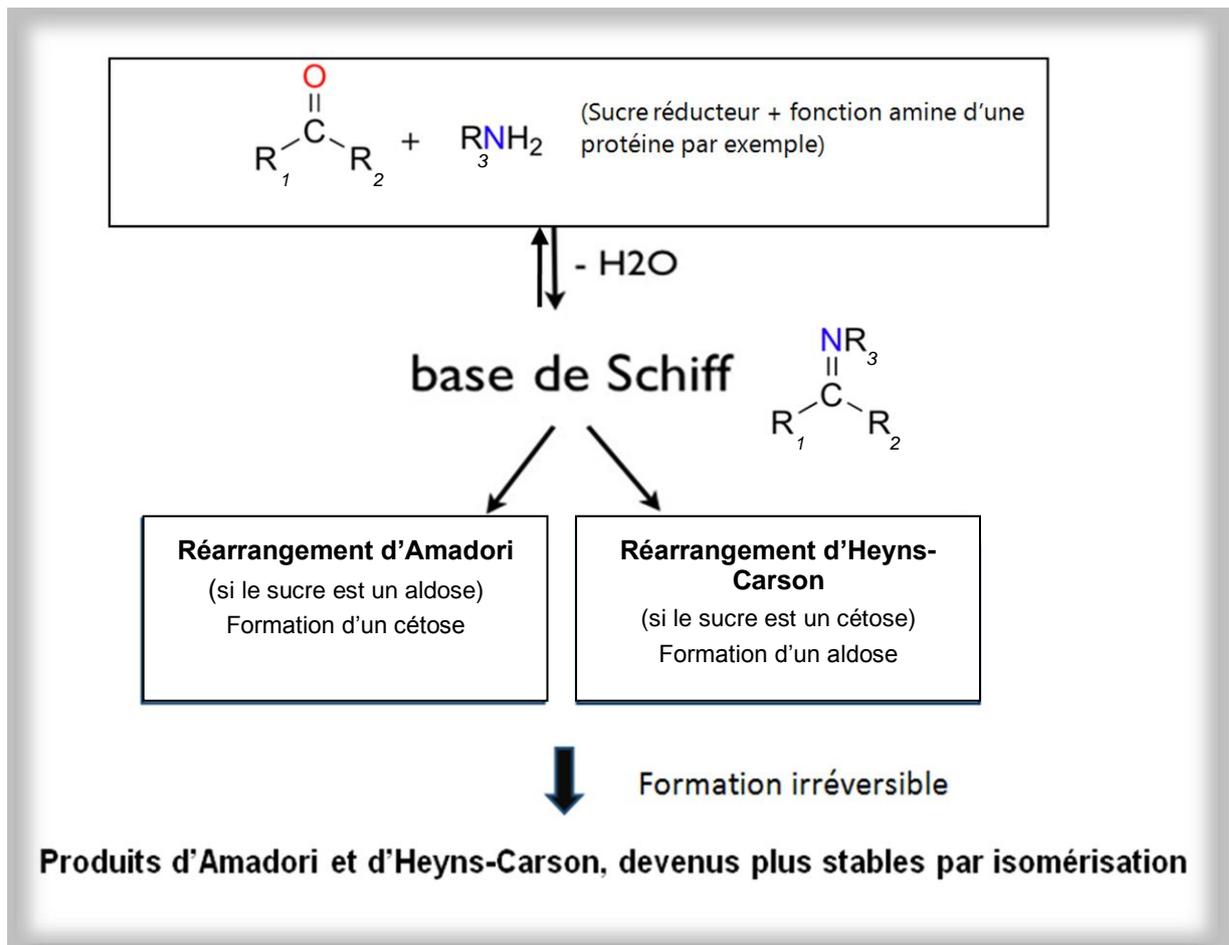


Figure 2 : La formation de la base de Schiff et le réarrangement d'Amadori et d'Heyns-Carson (7)

1.1.2. L'étape intermédiaire : transformation des produits d'Amadori et d'Heyns-Carson

Ces produits, formés irréversiblement, vont pouvoir subir diverses réactions complexes que l'on peut résumer en trois voies distinctes : des réactions de scission, de déshydratation modérée et forte.

1.1.2.1. Les réactions de scission

Ces réactions consistent en une coupure des produits d'Amadori et d'Heyns-Carson obtenus. Il peut y avoir par exemple une rétroaldolisation qui fournit une série de composés carbonylés et aldéhydiques, dont le glycéraldéhyde, le formaldéhyde ou le glyoxal. Ces

molécules peuvent à leur tour entrer en réaction avec un acide aminé pour former de nouveaux produits de la réaction de Maillard.

Parmi ces composés formés par scission, on compte des molécules intermédiaires importantes qui sont également formées par la glycation endogène : on les nomme produits intermédiaires de glycation. Ces molécules sont des aldéhydes réactifs tels que le glyoxal et le méthylglyoxal (8)(9). Les produits intermédiaires de glycation peuvent continuer à réagir dans l'aliment pour former des produits finaux de glycation nommés AGE (advanced glycation end-products). Ce terme d'AGE désigne les produits finaux formés par la glycation endogène. Un AGE peut aussi être produit par la glycation exogène et être retrouvé dans des aliments (7)(10). On pense notamment à la CML (N ϵ -(carboxyméthyl)lysine), un AGE (produit final de glycation endogène) qui est aussi retrouvé dans la croûte du pain (11). Je désignerai lors de la suite de ce manuscrit la N ϵ -(carboxyméthyl)lysine sous le terme plus simple de carboxyméthyllysine.

1.1.2.2. La déshydratation forte

A pH acide, une déshydratation forte est favorisée. La réaction commence par une énoisation entre les carbones 1 et 2 du sucre et la libération de l'acide aminé. Ensuite, d'autres modifications dont la perte d'une molécule d'eau donnent un composé dicarbonylé insaturé qui par cyclisation aboutit aux furfuraldéhydes, dont fait partie le 5-hydroxyméthylfurfural. Cette molécule (*figure 3*) est retrouvée dans les jus de fruit, et sa concentration dépend de l'importance du traitement thermique (7)(12)(13).

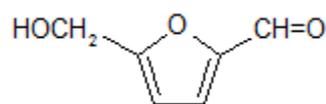


Figure 3 : La structure du 5-hydroxyméthylfurfural

1.1.2.3. La déshydratation modérée

A pH neutre ou légèrement alcalin, cette réaction de déshydratation modérée est favorisée. Elle consiste en une énoisation entre les carbones 2 et 3 puis en une perte du résidu aminé.

Un composé intermédiaire est produit, c'est une réductone (une molécule ayant deux fonctions cétones) responsable du caractère autocatalytique de la réaction de Maillard via la dégradation de Strecker. Cette réductone se décompose de manière complexe en une grande variété de composés à fonctions carbonyles : furanone, cyclopentanone, isomaltol... (12). La synthèse de réductones lors de la déshydratation forte est également décrite dans certaines références bibliographiques (12)(13).

1.1.2.4. La dégradation de Strecker

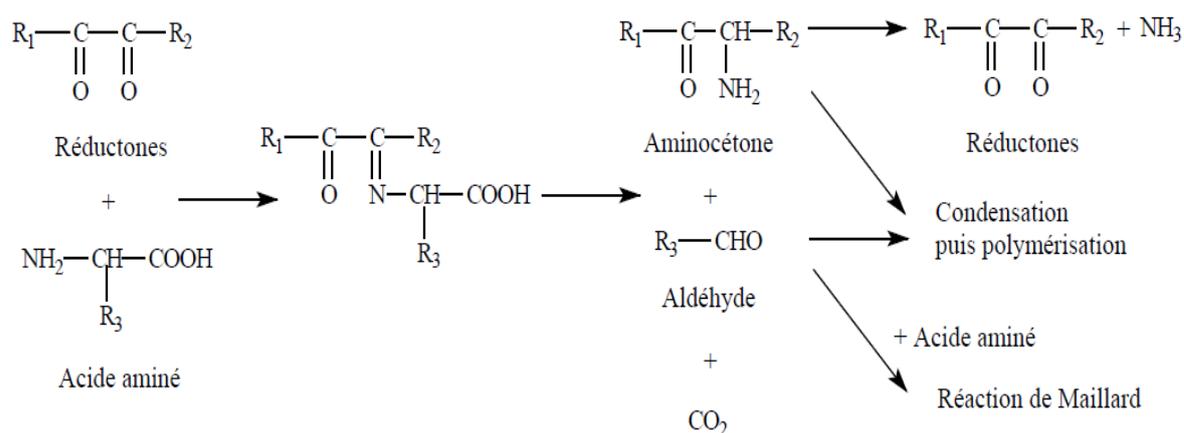


Figure 4 : La dégradation de Strecker (7)

La réaction de déshydratation modérée forme des réductones, véritables plaques tournantes de la réaction de Maillard, qui vont subir la dégradation de Strecker. Cette réaction est une dégradation oxydative d'un acide aminé sous l'action des réductones (9). C'est une réaction autocatalytique car les réductones formées réagissent avec les acides aminés des protéines selon le même schéma que la réaction initiale de Maillard (*figure 4*). Les aminocétone obtenues peuvent subir une désamination formant de nouveau une réductone capable de réagir avec un acide aminé. Les aldéhydes de Strecker peuvent également réagir avec un acide aminé selon la réaction de Maillard. C'est donc une réaction en chaîne qui augmente considérablement le brunissement et qui détruit les acides aminés (7). La dégradation de Strecker forme principalement des aldéhydes (*figure 5*) et, par condensation de diverses molécules, des hétérocycles de toute nature (oxygénés, azotés, soufrés...) (2)(9).

ACIDES AMINÉS	ALDÉHYDES FORMÉS	NOTES AROMATIQUES	
		à 100 °C	à 180 °C
Glycine	Formaldéhyde	Caramel	Sucre brûlé
Alanine	Acétaldéhyde	Caramel	Sucre brûlé
Valine	Isobutyraldéhyde	Pain de seigle	Chocolat fort
Leucine	Isovaléraldéhyde	Sucré, chocolat	Fromage brûlé
Isoleucine	2-méthyl-butyraldéhyde	Moisi, fruité	Fromage brûlé
Sérine	Glycolaldéhyde		
Thréonine	Lactaldéhyde	Chocolat	Brûlé
Méthionine	Méthional	Pomme de terre	Pomme de terre
Phénylalanine	2-phényl-éthanal	Rose	Violette, lilas
Cystéine	Mercaptoacétaldéhyde ou acétaldéhyde et H ₂ S		

Figure 5 : Les aldéhydes issus de la dégradation de Strecker (9)

Les aldéhydes et hétérocycles formés ont des caractéristiques de saveurs très puissantes et sont des éléments essentiels dans le développement des arômes qui apparaissent dans certains aliments cuits ou rôtis (2)(9).

Par exemple : Suite à la réaction de Strecker, des pyrazines peuvent être formées. Ce sont des substances aromatiques très actives qui sont présentes dans les aliments auxquels elles donnent leur arôme particulier. La diméthylpyrazine (*figure 6*) est ainsi l'arôme des pommes chips (12).

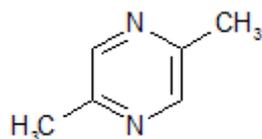


Figure 6 : La structure de la diméthylpyrazine

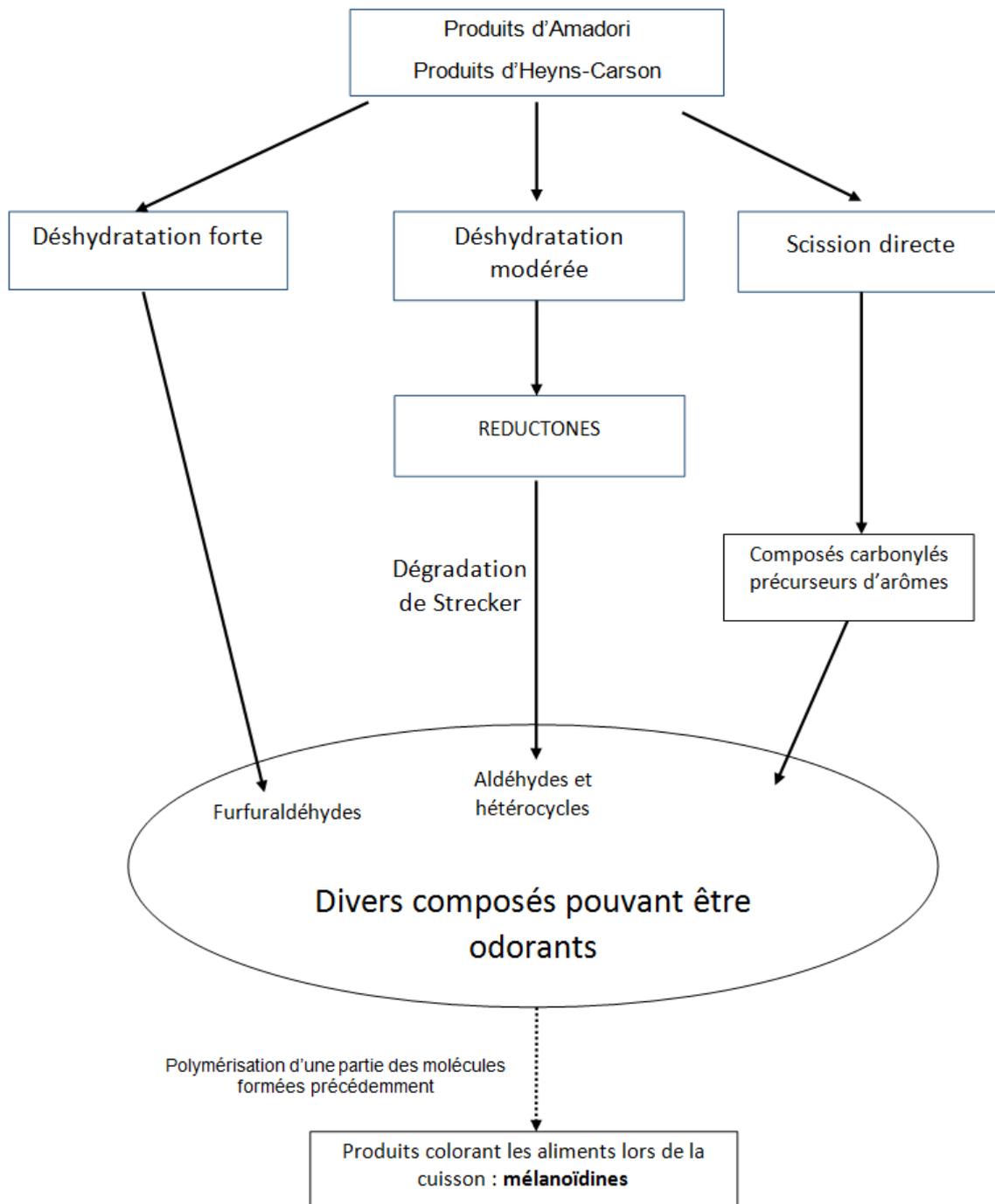


Figure 7 : Schéma simplifié des transformations des produits d'Amadori et d'Heyns-Carson conduisant à la formation d'arômes et de couleurs (adapté de (13)(14))

1.1.3. L'étape finale

Les étapes précédentes ont généré de nombreux produits, et notamment, des produits aussi formés par la glycation endogène, c'est-à-dire les produits que l'on nomme produits intermédiaires de glycation ainsi que les AGE (*figure 8*).

La polymérisation de différentes molécules initialement synthétisées (principalement celle de composés carbonyles insaturés et d'hétérocycles tels que le furfural) représente l'étape finale de la réaction. Il se forme alors des mélanoïdines, des polymères bruns de haut poids moléculaire et insolubles dans l'eau qui constituent les pigments bruns des aliments cuits. A ce jour, ces molécules sont encore peu connues, que ce soit concernant leurs structures, leurs propriétés ou la chimie de leur formation (2)(9).

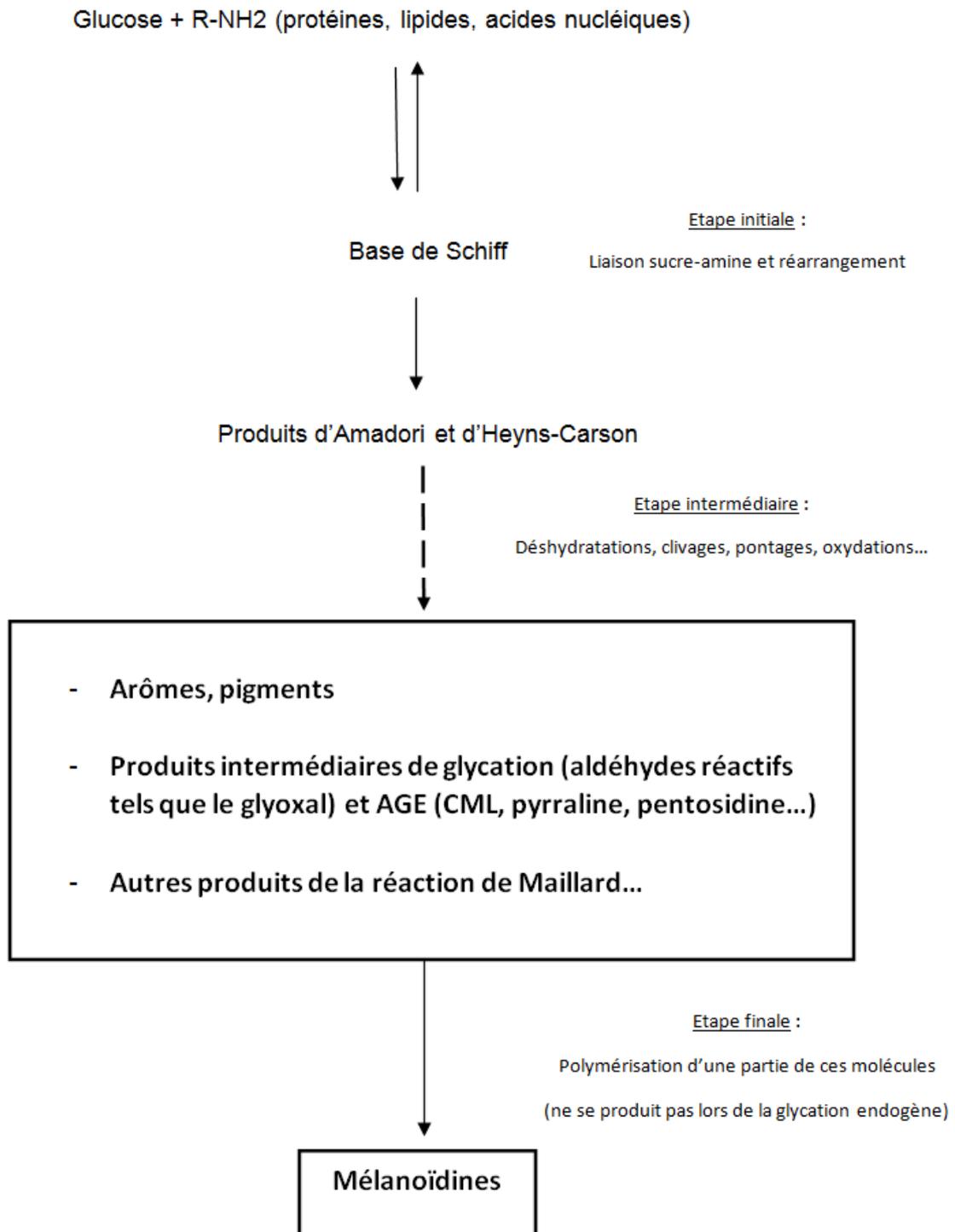


Figure 8 : Résumé de la réaction de Maillard (1)(10)

1.1.4. Le résultat de la réaction de Maillard

Suite aux différentes réactions ayant lieu lors de la réaction de Maillard, nous obtenons les produits de la réaction de Maillard (*figure 9*) dont la composition qualitative et quantitative dépend du degré d'avancement de la réaction qui est lui-même influencé par les conditions de réaction. Notons que seulement 10% des produits de la réaction de Maillard sont connus à ce jour (15). Parmi eux, on compte :

- des molécules colorées : les mélanoidines et des molécules à chaînes plus courtes et de plus bas poids moléculaire ;
- des produits volatils et odorants recherchés lors de la cuisson des aliments : notamment des aldéhydes et des hétérocycles ;
- d'autres produits de la réaction de Maillard qui, une fois formés par la cuisson et ingérés, peuvent exercer une action délétère (AGE, produits intermédiaires de glycation, acrylamide, furanes...) (2)(16).

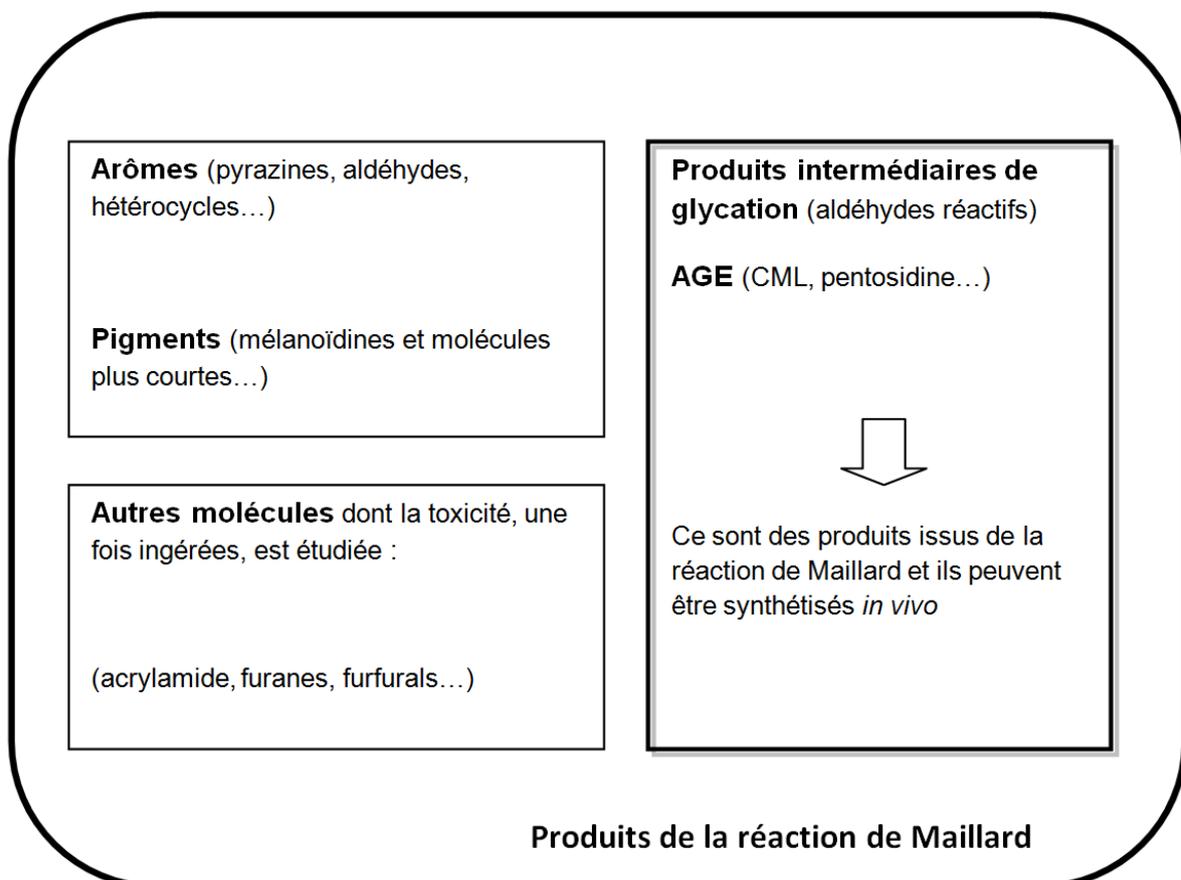


Figure 9 : Les différents sous-groupes de produits de la réaction de Maillard retrouvés variablement dans l'alimentation suivant l'aliment et le degré d'avancement de la réaction (10)

Les produits de la réaction de Maillard qui nous intéressent ici sont les produits intermédiaires de glycation qui sont des produits hautement réactifs et les AGE qui sont à l'origine, entre autres, de mécanismes inflammatoires une fois dans l'organisme. Ces produits, une fois ingérés, s'ajouteraient aux produits de glycation formés à l'intérieur du corps et participeraient au vieillissement de l'organisme et au développement de pathologies. Nous étudierons à la fin du manuscrit l'impact sur la santé de l'ingestion de ces produits de glycation exogène (10).

1.2. La réaction de glycation endogène

1.2.1. La formation des produits intermédiaires de glycation et des AGE

Les réactions de glycation endogène et exogène sont similaires. Cependant, *in vivo*, elles se réalisent à la température du corps et sont donc moins intenses et favorisées que lors d'une cuisson d'aliment (10). La réaction de glycation endogène fait essentiellement intervenir le glucose, le sucre réducteur le plus présent dans l'organisme, et les fonctions amines libres trouvées dans l'organisme (notamment portées par les acides aminés lysine et arginine des protéines).

Là encore, les réactions sont nombreuses et complexes (*figure 11*). La première étape est courte (quelques heures), et elle se traduit par la condensation du groupement aminé et du groupement carbonyle du sucre pour former une base de Schiff. En quelques jours, un réarrangement est à l'origine des produits d'Amadori (17). Par la suite, le résidu glucidique fixé à la protéine va subir différentes transformations, oxydatives ou non. Ainsi, une partie du résidu va se détacher formant des produits intermédiaires de glycation : les aldéhydes glyoxal et méthylglyoxal ainsi que la 3-désoxyglucosone (18).

Ces molécules intermédiaires sont très réactives et sont à l'origine d'un stress carbonyle qui peut amplifier un syndrome inflammatoire et de stress oxydant (19)(20). Ce terme de stress carbonyle englobe les effets délétères des molécules carbonylées ou dicarbonylées (glyoxal, méthylglyoxal ainsi que la 3-désoxyglucosone et la CML) qui ont tendance à s'accumuler dans le corps lors d'un diabète ou d'une insuffisance rénale (21)(22). De plus, les produits intermédiaires de glycation jouent un rôle majeur dans la propagation de la réaction de glycation. En effet, une fois libérés, ils vont pouvoir se fixer à d'autres protéines assurant la dispersion de la glycation et générant de nouveaux composés plus complexes, les AGE (les produits terminaux de la réaction de glycation). Par exemple,

le méthylglyoxal (*figure 10*) va pouvoir se fixer à une protéine ayant une lysine libre pour former l'AGE nommé Nε-(carboxyéthyl)lysine ou plus simplement carboxyéthyllysine (CEL) (23).

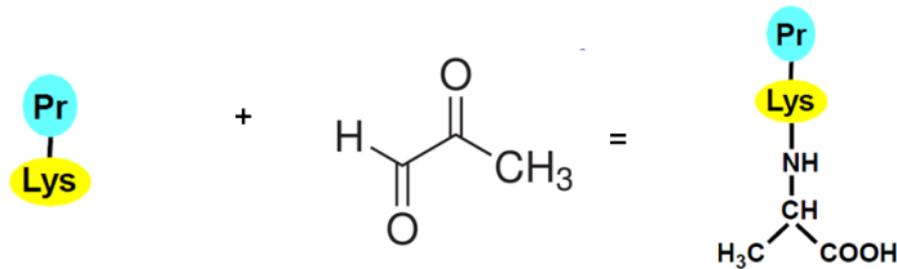


Figure 10 : La réaction du méthylglyoxal avec une protéine pour former la carboxyéthyllysine (18)

Notons que les produits d'Amadori peuvent également aboutir à des AGE en évoluant suite à différentes réactions, sans passer par le biais de produits intermédiaires (18).

Le stade final des AGE est atteint en quelques semaines voire quelques mois (*figure 11*). Ce stade n'est pas dépassé, c'est-à-dire que la réaction *in vivo* ne donne pas naissance à des molécules plus complexes telles que les mélanoïdines, qui ont besoin de températures beaucoup plus importantes et donc d'un traitement thermique pour être formées (10).

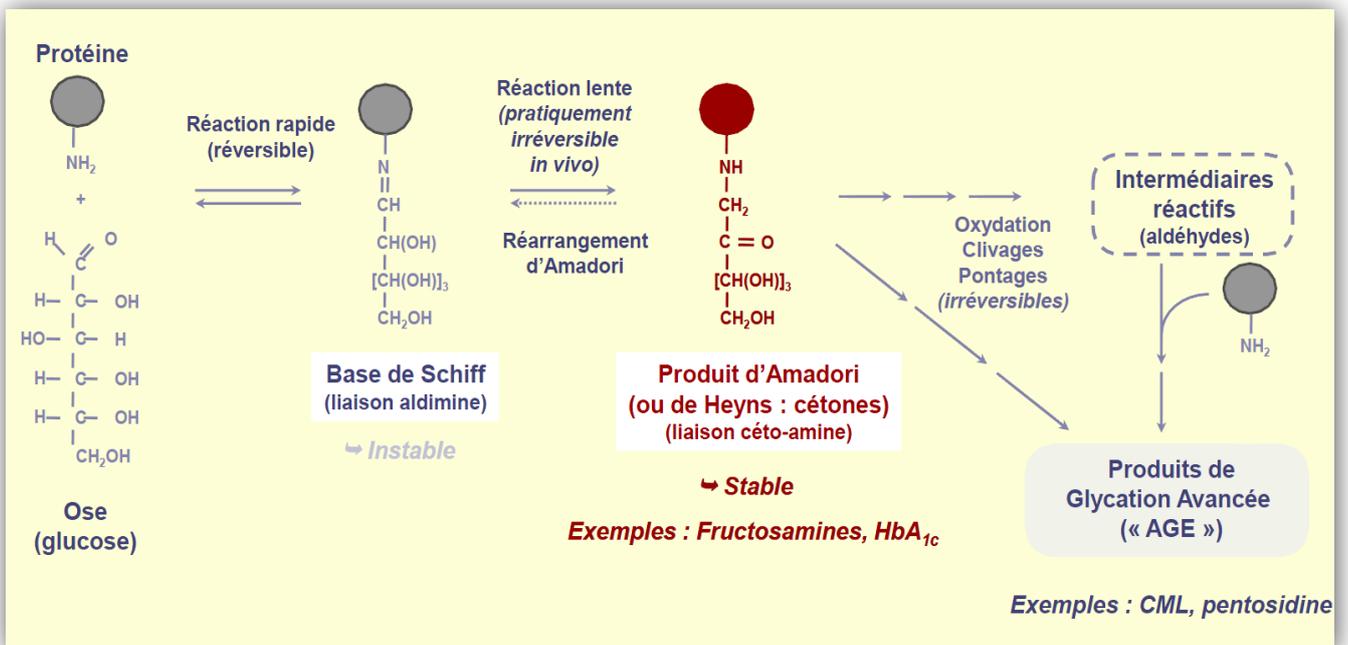


Figure 11 : La réaction de glycation *in vivo* (24)

1.2.2. Les différentes voies de formation *in vivo* des AGE

On peut noter que les intermédiaires réactifs dont nous venons de parler sont « au carrefour » de différentes voies métaboliques. En effet, il se trouve que la voie des polyols, la glycolyse, l'auto-oxydation du glucose ainsi que la peroxydation lipidique sont à l'origine de ces mêmes intermédiaires de glycation (*figure 12*). Ainsi produits, ces derniers vont réagir comme dans la glycation, par exemple avec un acide aminé lysine d'une protéine et former des AGE (CML, CEL, pyrraline) et cela sans glycation préalable. C'est pour cela que le terme AGE regroupe l'ensemble des AGE *stricto sensu* produits par glycation auquel on ajoute les produits avancés formés par les quatre voies citées précédemment. En effet, certains AGE comme la CML peuvent aussi être formés uniquement par oxydation au cours de la peroxydation lipidique. C'est ainsi que les AGE vont avoir une « expression pathologique » variable :

- dans le diabète sucré, l'hyperglycémie engendre une hyperglycation source de complications multiples ;
- dans l'insuffisance rénale ou d'autres pathologies non diabétiques, les AGE sembleraient avoir pour origine davantage l'oxydation que la glycation, et il y a dans ce cas absence d'hyperglycation. En effet, il ne faut pas oublier que la glycation se produit à un niveau basal chez une personne non diabétique et a pour conséquence l'accumulation irréversible (plus lente que chez un patient diabétique) de produits de glycation toxiques. De plus, comme nous le verrons, la glycation et l'oxydation sont deux processus imbriqués (18).

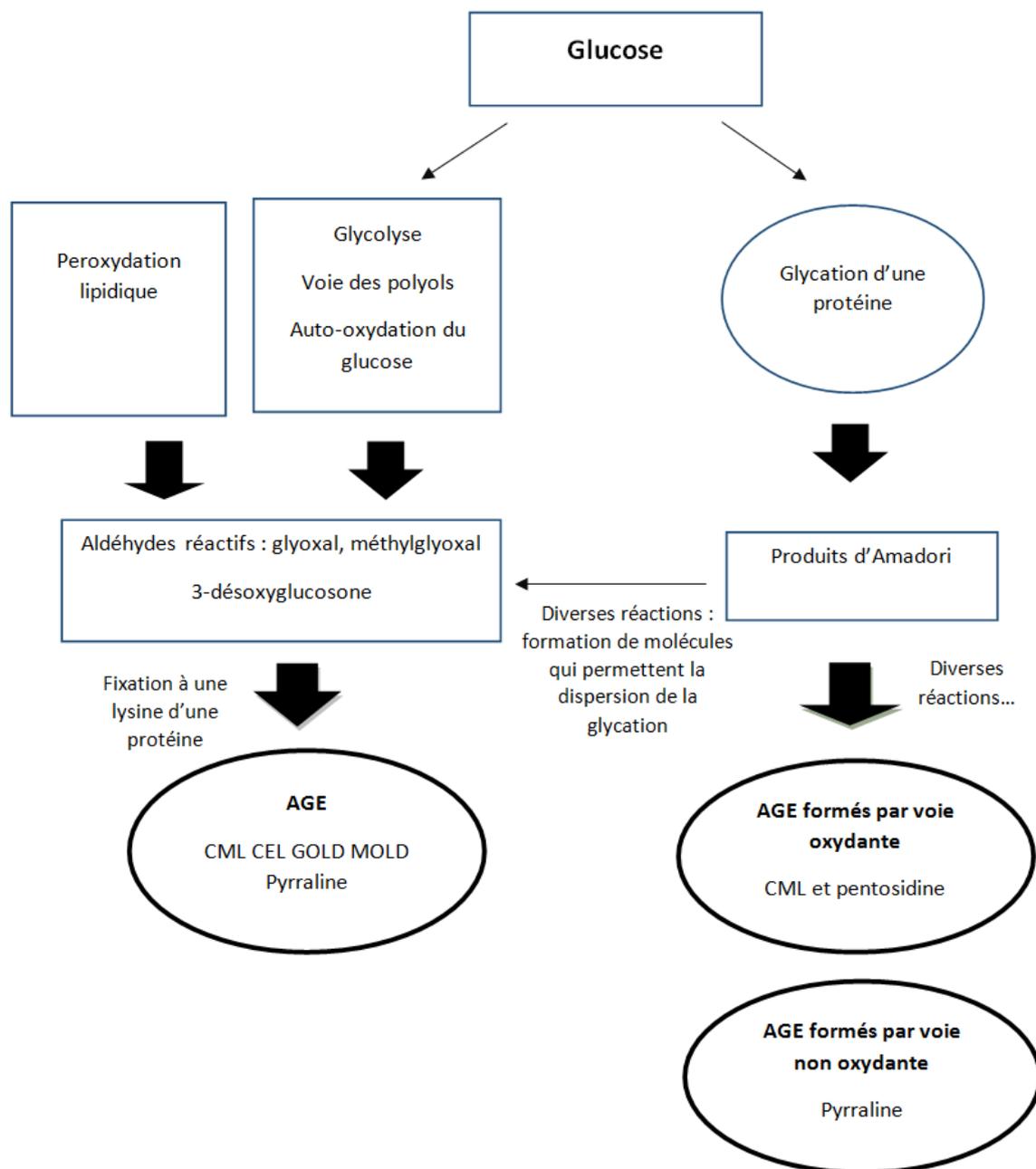


Figure 12 : L'ensemble des AGE formés dans l'organisme à partir de la glycation et de quatre autres voies métaboliques (15)(18)(25)

Etudions maintenant les facteurs qui influencent la réaction de glycation.

1.3. Les facteurs influençant la glycation

1.3.1. Les conditions réactionnelles

Tout d'abord, la réaction de glycation est favorisée en présence d'une quantité faible en eau car l'étape initiale de la réaction est une déshydratation. Cependant, inversement, de trop faibles teneurs en eau réduisent la solubilité des réactifs et inhibent la réaction.

La réaction de Maillard est favorisée par des milieux alcalins, ceci étant lié à l'augmentation de la réactivité de l'amine libre de la protéine sous la forme basique (7). Par ailleurs, le pH favorise ou inhibe certaines étapes de la réaction. C'est ainsi que des pH élevés favorisent l'énolisation 2,3 formant des pyrazines alors que des pH bas favorisent l'énolisation 1,2 qui conduit à la formation du furfural et de ses dérivés (7)(13).

La réaction de glycation peut avoir lieu à diverses températures, depuis des températures faibles inférieures à zéro degré jusqu'aux températures importantes que l'on peut retrouver lors de cuissons. Seulement, nous pouvons remarquer que la vitesse de réaction est fortement influencée par la température : la réaction est très ralentie en dessous de zéro degré, puis la vitesse de réaction augmente de façon exponentielle avec la température. Une expérience de glycation de la caséine en présence de glucose a montré une vitesse de réaction multipliée par quarante mille lors du passage de la température zéro degré à celle de quatre-vingts degrés. La durée d'exposition à ces températures influence également la glycation, et elle s'intensifie lorsque la durée du chauffage augmente (9)(13). La température influe aussi la nature des composés formés. Par exemple, de fortes températures lors de cuissons participent à la formation de mélanoïdines, produits qui ne peuvent pas être synthétisés à trente-sept degrés par la réaction de glycation endogène (10).

Certaines molécules peuvent jouer le rôle d'activateurs ou d'inhibiteurs de la réaction. C'est le cas des métaux qui sont pour la plupart favorables au développement de la réaction de Maillard par stimulation des réactions d'oxydation, hormis l'étain et le manganèse qui sont, eux, inhibiteurs. Les composés qui ont la capacité de bloquer la fonction carbonyle ou amine ont également un rôle inhibiteur (9). De plus, Yen et Lai ont montré en 1987 que la présence d'antioxydants comme l'alpha-tocophérol ou l'antioxydant synthétique butylhydroxyanisole au sein du milieu réactionnel diminue la réaction de glycation (26).

Les conditions réactionnelles, que l'on peut associer aux conditions de cuisson lors de la glycation exogène, ont donc leur importance dans le développement ou l'atténuation de la réaction de Maillard.

1.3.2. La nature et la quantité des réactifs

Pour commencer, les caractéristiques du réactif aminé influencent la réaction de glycation. Comme dans de nombreuses réactions, ce sont différents paramètres qui entrent en jeu, à savoir le nombre de sites réactifs, l'encombrement spatial, l'environnement de la réaction... Dans le cas d'une protéine, les fonctions amines des différents acides aminés participent aux liaisons peptidiques. C'est ainsi que seuls les acides aminés en position N-terminale ou ceux ayant une fonction aminée en position latérale (lysine, arginine, histidine) sont des cibles de la glycation. Les acides aminés basiques sont susceptibles de réagir davantage bien qu'il semble difficile de dresser une relation structure-activité (13).

Diverses études ont permis de classer les acides aminés selon l'intensité de brunissement d'un modèle équimolaire glucose/acide aminé. Ainsi, le groupe d'acides aminés comprenant la lysine, le tryptophane, la glycine et la tyrosine est le plus réactif tandis que les modèles à base de thréonine, d'acide aspartique et glutamique ainsi que de cystéine montrent la plus faible intensité de brunissement (27). Cependant, d'autres mesures prenant en compte la vitesse de disparition de l'acide aminé peuvent aboutir à des résultats différents. En effet, la thréonine serait l'un des plus réactifs malgré l'induction d'un faible brunissement lors de la réaction de Maillard (13)(28).

Par ailleurs, la concentration de la protéine est un facteur clé, et on peut aisément comprendre que plus la protéine sera présente en grande quantité, plus elle sera glyquée. Ensuite, un autre point concernant la protéine est important, notamment lors de la glycation endogène. C'est la cinétique de dégradation de la protéine : les protéines à longue durée de vie sont davantage sensibles à la glycation. En effet, chez les protéines à durée de vie courte, la glycation va se traduire par la formation de produits précoces de glycation tels que les produits d'Amadori, ceci à cause d'un turn-over rapide qui ne permet pas la formation lente des AGE (longue de plusieurs semaines à plusieurs mois). Ainsi, parmi les protéines glyquées les plus connues, l'hémoglobine glyquée HbA1c et les fructosamines sont seulement des produits d'Amadori. Au contraire, la longue durée de vie de certaines protéines comme le collagène de type I, permet une réaction de glycation complète aboutissant à la formation des AGE (7)(23)(29)(30).

Ensuite, la taille des oses influence aussi la glycation. En effet, il s'avère que la réactivité des glucides diminue avec l'augmentation de leur taille : les pentoses sont ainsi plus réactifs que les hexoses. De plus, le glucose est l'un des oses les moins réactifs, ce qui a l'avantage de limiter les effets délétères causés par l'ose le plus abondant chez l'Homme. La faible réactivité du glucose proviendrait de la grande stabilité de sa structure cyclique (9) (31)(32).

Les autres facteurs majeurs concernant les glucides sont la quantité de glucides et la durée d'exposition à ces sucres (18)(33). Une hyperglycémie chronique telle qu'on peut la retrouver dans le diabète, favorise les différentes étapes de la réaction, entraînant la formation de quantités importantes de produits d'Amadori et par la suite la production et l'accumulation d'AGE (18). En dehors de l'hyperglycémie chronique, l'omniprésence des glucides dans le cadre d'une alimentation variée, équilibrée ou non, expose à une continuelle ingestion de sucre. La glycation est donc un phénomène cumulatif qui conduit à la production et au stockage de plus en plus de produits glyqués au fil des années. Les hyperglycémies aiguës qui sont provoquées lors de l'ingestion d'aliments riches en sucres simples (gâteaux, pâtisseries...) sont susceptibles d'accentuer le phénomène. Par ailleurs, les états pré-diabétiques (hyperglycémie modérée à jeun et intolérance au glucose) qui correspondent à un état intermédiaire entre une homéostasie du glucose normale et le diabète de type 2 avéré, exposent aussi l'organisme à des glycémies élevées qui peuvent favoriser la glycation (34)(35).

Nous remarquons ainsi que ressortent deux facteurs clés qui influencent le développement des effets délétères de la glycation endogène. Tout d'abord, la présence d'une hyperglycémie (et sa durée) : l'hyperglycémie est chronique chez le diabétique et donc favorise la glycation de façon importante. Ensuite, il y a la durée de la réaction de glycation, qui, nous l'avons déjà mentionné, est une réaction irréversible et cumulative ayant lieu à un niveau basal tout au long de la vie. En effet, si l'exposition au sucre est moins importante chez le sujet non diabétique, elle est néanmoins continuelle, la formation et l'accumulation de produits glyqués sont donc inévitables et participent ainsi au vieillissement naturel de l'organisme (18)(33).

Voyons maintenant quels sont les effets néfastes de la glycation endogène.

2. L'implication des produits de glycation endogène dans des mécanismes délétères

2.1. Les différents éléments subissant la glycation

La glycation concerne toutes les protéines de l'organisme, qu'elles soient tissulaires ou circulantes, extracellulaires ou intracellulaires. Ainsi, on retrouve l'hémoglobine, l'albumine, l'insuline, les immunoglobulines (Ig), les LDL (low-density lipoprotein), le collagène... Parmi les protéines les plus touchées, on retrouve celles qui sont directement en contact avec le glucose sanguin : l'albumine, l'insuline, l'hémoglobine, les immunoglobulines, les lipoprotéines ou encore le fibrinogène. D'autres molécules comportant des groupements aminés sont également des cibles pour la glycation telles que l'ADN (acide désoxyribonucléique) (1)(17)(29).

Rappelons que les molécules à durée de vie longue sont particulièrement exposées à la glycation : c'est sur ces protéines que les AGE s'accumulent le plus. Le caractère potentiellement délétère de la protéine suite à sa glycation est donc dépendant de sa durée de vie. Si la glycation des protéines à durée de vie courte est peu significative, les protéines à durée de vie importante pourront évoluer suite à leur glycation jusqu'à la formation des AGE, produits difficilement éliminables par l'organisme et qui participent de façon majeure à la glucotoxicité. On pense par exemple aux protéines de la matrice extracellulaire telles que les différents types de collagènes ou encore l'élastine, des molécules qui possèdent des durées de vie allant de quelques mois à quelques années (7)(23)(30).

2.2. Les produits de glycation endogène, des produits réactifs et toxiques

Les AGE forment un ensemble hétérogène de molécules plus ou moins toxiques aux caractéristiques structurales et métaboliques diverses. Ces molécules brunes ne sont pas encore toutes caractérisées à l'heure actuelle. Nous pouvons noter que certaines d'entre elles sont fluorescentes.

Il est important de connaître les propriétés de base des AGE qui sont à l'origine des processus délétères que je développerai plus tard.

Tout d'abord, certains produits de glycation forment des liaisons croisées intermoléculaires, ce sont des produits pontants. En fait, la formation de ces produits de glycation nécessite deux acides aminés différents qui peuvent provenir de deux protéines différentes. Ainsi, c'est la formation du produit glyqué en elle-même qui va permettre la formation d'une liaison entre deux molécules. Par exemple, la formation de la pentosidine nécessite un acide aminé lysine et un acide aminé arginine qui peuvent provenir de deux protéines différentes (*figure 13*). La formation de liaisons intramoléculaires est également possible. Ces produits pontants forment alors des agrégats de protéines qui s'accumulent dans l'organisme.

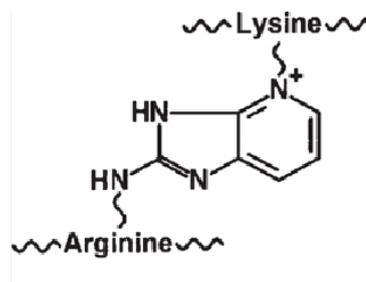


Figure 13 : La pentosidine, un AGE pontant

D'autres produits de glycation, comme le glyoxal, le méthylglyoxal ou la 3-désoxyglucosone, ont la capacité d'induire des réactions oxydatives qui ne sont pas sans effets sur l'organisme. On peut ainsi noter que ces trois molécules sont impliquées dans la propagation à la fois de la glycation et de l'oxydation.

Par ailleurs, certains produits de glycation ont la capacité d'activer des cellules inflammatoires en stimulant le récepteur des AGE appelé RAGE (receptor for advanced glycation end-products) (18).

Nous allons maintenant étudier les conséquences de la glycation.

2.3. Les conséquences de l'altération structurale des protéines, des lipoprotéines et de l'ADN lors de leur glycation

2.3.1. L'action sur les protéines

La fixation du glucide sur une protéine va modifier sa structure et ses caractéristiques physiques. Ainsi, la protéine va perdre une partie de ses propriétés (propriétés mécaniques,

propriétés chimiques...) et ses fonctions seront altérées. Elle pourra devenir résistante à certaines enzymes dont elle était auparavant le substrat, ce qui provoque son accumulation. Les protéines glyquées de la matrice extracellulaire deviennent moins sensibles à la protéolyse ; par exemple, les fibres de collagène glyquées au sein de la paroi artérielle deviennent résistantes aux enzymes qui sont responsables de son remodelage, ainsi, ces protéines s'accumulent provoquant l'épaississement irréversible de la paroi vasculaire (29)(36).

Au sein des tissus, la glycation est à l'origine d'agrégats protéiques dus à des liaisons qui opèrent par trois mécanismes distincts. Le premier mécanisme est la formation de liaisons covalentes entre produits terminaux de glycation. Le deuxième mécanisme est l'oxydation des groupements soufrés (groupements sulfhydriles) en ponts disulfures qui forment des liaisons entre protéines. La glycation peut également générer la formation de nouveaux groupements réactifs au sein d'une protéine, permettant le troisième mode d'agrégation protéique. C'est le cas des protéines plasmatiques qui se fixeront alors sur ces nouveaux sites réactifs formant des agrégats protéiques au niveau de la membrane basale. Ce dernier mécanisme favorise notamment la formation de liaisons croisées au niveau de la paroi vasculaire entre les AGE, le collagène et diverses molécules telles que l'albumine, les immunoglobulines G ou encore les LDL (37)(38). N'oublions pas que les AGE pontants permettent aussi des liaisons entre différentes protéines. L'ensemble de ces modes de liaison reliant différentes molécules entre elles, sont des liaisons que l'on appelle cross-links (*figure 14*). Ces liaisons permettent la réticulation des protéines ou cross-linking (leur assemblage), un phénomène qui a lieu au sein de la matrice extracellulaire et qui augmente ainsi considérablement la rigidité de sa structure (39).

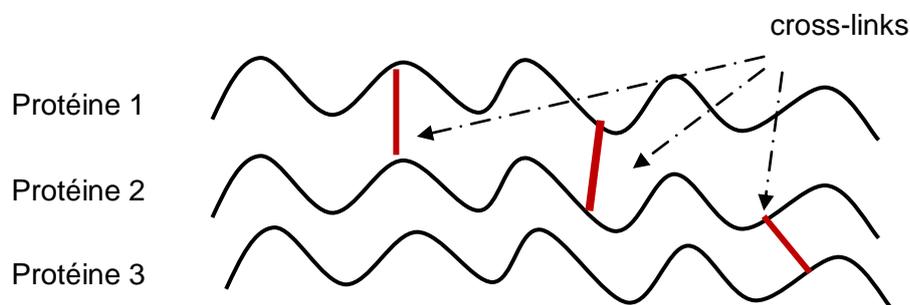


Figure 14 : Les liaisons cross-links permettant la réticulation de protéines

Ensuite, la glycation peut provoquer une inhibition des effets biologiques de certaines protéines : c'est le cas des hormones (insuline), des facteurs de croissance ainsi que des peptides à activité antibactérienne tels que le lysozyme ou la lactoferrine (18).

Exemple de la glycation de l'insuline

L'insuline est l'hormone hypoglycémisante de l'organisme. Nous savons que le diabète de type 2 débute par une baisse d'efficacité de l'insuline. La résistance de l'organisme à l'activité de l'insuline, l'insulinorésistance, est due entre autres à l'utilisation préférentielle des acides gras par les cellules vis-à-vis du glucose. L'organisme compense alors la baisse d'efficacité de l'insuline en augmentant sa sécrétion. Ainsi, par la suite, la production d'insuline devient insuffisante.

La glycation participe aux mécanismes d'insulinorésistance, et nous pouvons noter que la glycation de l'insuline au niveau des cellules pancréatiques ou même dans le sang diminue sa capacité à maintenir l'homéostasie du glucose et à stimuler la lipogenèse (29)(40)(41). Enfin, plusieurs études ont montré que l'action de l'albumine glyquée ou même encore du méthylglyoxal (un produit intermédiaire de glycation) diminue les réponses biologiques induites par la fixation de l'insuline à son récepteur au niveau de la cellule cible (1)(42)(43).

La glycation participerait aussi à la diminution de la sécrétion d'insuline. En effet, les AGE agiraient directement au niveau du pancréas et induiraient des conditions oxydantes qui participeraient à des dysfonctionnements et à la mort de cellules bêta, les cellules productrices d'insuline (41)(44)(45). Tous ces éléments participent alors au maintien de l'hyperglycémie chronique du diabétique de type 2, qui entraîne à son tour, la synthèse croissante de protéines glyquées pathologiques (*figure 15*).

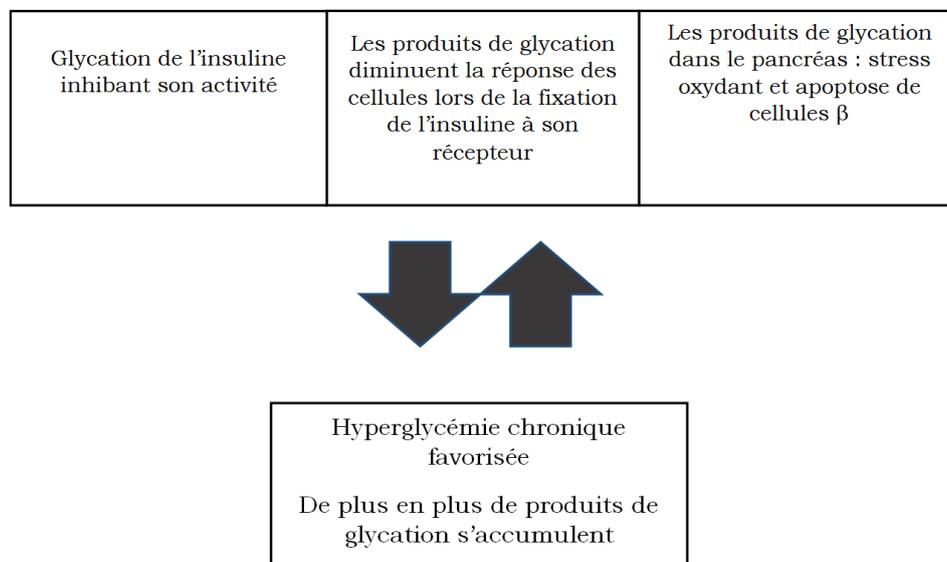


Figure 15 : Le maintien de l'hyperglycémie chronique par la glycation lors du diabète de type 2

2.3.2. L'action sur les enzymes

La glycation des enzymes induit des modifications qui altèrent leur activité enzymatique. En effet, cela peut être lié aux changements conformationnels associés à la glycation, à l'agrégation des protéines ou encore à une glycation proche du site actif de l'enzyme (29). De nombreuses enzymes sont cibles de glycation, ce qui n'est pas sans conséquences sur l'organisme. On peut citer la paraoxonase, une enzyme plasmatique associée aux HDL (high-density lipoprotein) qui prévient l'oxydation des LDL et qui neutralise les phospholipides oxydés. Son activité s'opposant à la formation de la plaque athéromateuse est inhibée lors de sa glycation, favorisant ainsi une hypertension ou même des accidents vasculaires thrombotiques (46)(47). La glycation inhibe aussi l'activité d'enzymes aminotransférases telles que l'ALAT (alanine aminotransférase) ou encore l'ASAT (l'aspartate aminotransférase)...

De plus, la glycation enzymatique va diminuer le fonctionnement de processus physiologiques antioxydants. Cela provient d'abord de la glycation d'enzymes antioxydantes telles que la cuivre/zinc-superoxyde dismutase (18)(48). De plus, une autre enzyme glyquée, la glutathion réductase produit une quantité moins importante en glutathion intracellulaire qui, rappelons-le, est une molécule antioxydante et détoxifiante majeure (49)(50).

2.3.3. L'action sur l'ADN

Les produits glyqués sont susceptibles de réagir avec les groupements aminés des nucléotides. Ces modifications peuvent provoquer des coupures au sein du brin d'ADN ou des mutations aboutissant à des protéines anormales. La glycation de l'ADN participerait à des dysfonctionnements associés au vieillissement (19)(51). Par exemple, l'exposition *in vitro* de fibroblastes cutanés au méthylglyoxal ou au glyoxal a mis en évidence une diminution de la croissance cellulaire en lien avec la formation de cross-links ADN-protéines et avec la rupture de l'ADN (48)(52). Par ailleurs, la glycation de l'ADN pourrait participer aux embryopathies diabétiques (37)(53).

2.3.4. L'altération du système immunitaire

Les immunoglobulines (ou anticorps) sont parmi les protéines les plus concernées par la glycation. Certaines classes d'immunoglobulines sont plus touchées que d'autres. En

effet, la glycation des IgM est deux fois plus importante que celle des IgG, en raison d'une composition différente en acides aminés (17). La glycation des immunoglobulines n'est pas sans conséquences ; ainsi, des études ont démontré que la glycation des IgG entraîne une diminution de leur efficacité par l'atteinte de la fonction du fragment Fc par exemple concernant l'activation du complément (54). Ce processus pourrait participer à la mise en place de l'immunodépression du sujet diabétique qui est responsable d'une plus grande vulnérabilité aux infections. Néanmoins, il semble que cette faiblesse immunitaire soit davantage la conséquence de la diminution de deux sous-types de cellules NK (natural killer), lymphocytes qui phagocytent des agents pathogènes. Ces cellules seraient également moins fonctionnelles (55)(56).

La glycation d'une protéine modifie sa composition lui apportant un caractère immunogène. Le système immunitaire par le biais des anticorps, va alors se diriger contre cette protéine modifiée. C'est ainsi que l'on a pu mettre en évidence chez des patients diabétiques, tout comme chez des sujets sains, des anticorps dirigés contre des AGE (57). Par exemple, des anticorps IgG glyqués ainsi que les auto-anticorps IgM dirigés contre eux semblent être impliqués dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (58)(59).

Par ailleurs, les auto-anticorps vont ainsi se fixer aux AGE circulants et former des complexes immuns qui sont retrouvés en quantité importante dans le sang du patient diabétique (57). Les complexes anticorps-LDL glyquées participent au phénomène d'athérosclérose, processus à la base des complications angiopathiques chez les diabétiques (60)(61).

2.3.5. L'action sur les lipoprotéines

Les LDL glyquées sont particulièrement retrouvées chez le patient diabétique. Leur glycation est souvent accompagnée d'une oxydation qui contribue à l'accumulation de LDL oxydées pro-athérogènes dans le sang (37). Cette fixation de résidus glucidiques diminue la reconnaissance des LDL par leurs récepteurs habituels. De ce fait, les macrophages fixent ces LDL glyquées via leurs récepteurs MSR (macrophage scavenger receptors) et se différencient en cellules spumeuses, cellules qui participent au développement de la plaque d'athérome. De plus, la modification des LDL causée par leur glycation, donne à ces lipoprotéines un caractère immunogène qui conditionne leur accumulation dans le plasma par la formation de complexes immuns. Par ailleurs, les HDL sont aussi les cibles de la glycation, elle entache leur reconnaissance par les membranes cellulaires ; le transport du cholestérol vers les HDL est donc amoindri. L'efflux bénéfique du cholestérol des tissus vers

le foie est donc susceptible d'être diminué (62). N'oublions pas que l'activité de la paraoxonase, enzyme prévenant la formation de la plaque d'athérome, est diminuée lors de sa glycation (46)(63).

Ainsi, la glycation des LDL, des HDL et de l'enzyme paraoxonase participe au développement de l'athérosclérose.

2.4. L'accumulation des produits terminaux de glycation malgré des systèmes endogènes antiglycation

Il est nécessaire de rappeler que la réaction de glycation est une réaction qui a lieu en plusieurs étapes, conduisant d'abord à la formation réversible de bases de Schiff, puis se poursuivant par la formation irréversible de produits intermédiaires réactifs jusqu'à aboutir au stade AGE. Nous allons étudier ici les processus qui essaient de s'opposer à l'accumulation inéluctable des AGE.

Les protéines modifiées par glycation, tout comme celles modifiées par oxydation, sont des protéines anormales qui sont prises en charge, à l'intérieur de la cellule, par le protéasome, un complexe protéique protéolytique. Seulement, il s'avère que les AGE inhibent son activité, ce qui contribue à l'accumulation intracellulaire des AGE et d'autres protéines endommagées (64). Par ailleurs, quelques hypothèses portent sur de possibles mécanismes de réparation des protéines glyquées. Il existerait alors deux systèmes intracellulaires antiglycation qui permettraient la reformation de la protéine initiale. Néanmoins, ils n'agiraient que sur des produits d'Amadori et ne seraient pas efficaces sur les produits terminaux de glycation, les AGE. Le premier mécanisme, appelé transglycation, permettrait de détacher la partie glucidique fixée à la protéine glyquée et de la transférer, sans intervention enzymatique, vers un nucléophile intracellulaire composé d'acides aminés libres. Ainsi, ce transfert permettrait de reformer la protéine initiale. Notons que ces agents nucléophiles possèdent ainsi une action antiglycation, avec parmi eux, le glutathion ou encore la carnosine. D'autres molécules telles que la pyridoxamine ou encore la taurine s'opposeraient aussi à la glycation par différentes actions moléculaires. Le second mécanisme de réparation protéique fait intervenir la fructosamine-3-kinase (FN3K), une enzyme qui permet de catalyser la réparation des produits glyqués intermédiaires fructoselysines. L'enzyme FN3K limite par exemple la formation de l'hémoglobine glyquée dans les érythrocytes (65).

Les protéines glyquées intracellulaires ne sont pas pour autant évacuées par la cellule. Elles persistent alors et « encrassent » les cellules des différents tissus. La glycation intracellulaire cumulative provoque une série de dysfonctionnements pouvant conduire à l'apoptose cellulaire (66).

Les produits glyqués tissulaires extracellulaires peuvent aussi être clivés par des protéases. Les macrophages et probablement d'autres cellules phagocytaires auraient par ailleurs une importance particulière dans la dégradation des AGE : ils les internaliseraient et les dégraderaient en produits glyqués de plus petite taille. Ces petites molécules passent ensuite dans la circulation sanguine et sont partiellement éliminées dans l'urine (17)(31)(67)(68). Cette excrétion rénale est directement dépendante des fonctions rénales ; ainsi, les particules sanguines glyquées s'accumulent dans le sang et les tissus lors de maladies rénales chroniques. La concentration des AGE plasmatiques est d'ailleurs jusqu'à quarante fois plus élevée chez le sujet en hémodialyse que chez le patient sain (68)(69)(70). De plus, comme nous l'avons déjà dit, les enzymes de remodelage de la matrice extracellulaire sont moins efficaces vis-à-vis des protéines glyquées, comme cela peut être le cas pour les métalloprotéases avec le collagène glyqué (30).

Pour ce qui est des produits glyqués circulants, ils sont pris en charge par un système d'élimination des AGE qui se situe au niveau du foie. Ce sont différentes cellules hépatiques qui entrent en jeu, à savoir les cellules sinusoïdales hépatiques et les cellules de Kupffer (les macrophages résidents du foie). Le catabolisme des AGE est réalisé par l'endocytose des AGE, elle-même médiée par les récepteurs MSR des macrophages. Il a été démontré chez la souris que ce processus d'élimination hépatique est lent et que son efficacité diminue tôt dans la vie, dès la puberté (37)(71)(72).

Notons que nous ne connaissons pas encore précisément l'ensemble des mécanismes antiglycation (68). Cependant, nous pouvons dire que malgré l'existence de systèmes de défense, l'organisme ne peut totalement se « débarrasser » des produits glyqués. Ainsi s'accumulent des produits réactifs qui participent à la formation d'importantes liaisons intermoléculaires, qui activent des cellules inflammatoires et qui favorisent des réactions oxydantes. Par ailleurs, on peut comprendre que les patients diabétiques, étant sujets à une hyperglycémie chronique, produisent et accumulent davantage ces AGE (73). Le sujet insuffisant rénal va lui moins bien éliminer les produits de glycation (17). De plus, le sujet âgé subit les effets délétères de la glycation car, tout au long de sa vie, ses tissus ont accumulé des produits glyqués formés par une glycation basale.

Les effets néfastes de la glycation sont également causés par l'induction d'un stress oxydant.

2.5. La glycation et l'oxydation, deux mécanismes associés participant aux complications diabétiques et au vieillissement

2.5.1. La formation d'un stress oxydant par production de molécules pro-oxydantes lors de la glycation

Toutes les étapes de la glycation génèrent des radicaux libres, depuis les étapes initiales, en passant par les étapes intermédiaires, jusqu'aux étapes finales. De nombreuses molécules pro-oxydantes sont synthétisées avec parmi elles les aldéhydes réactifs glyoxal, méthylglyoxal, mais aussi la 3-désoxyglucosone dont on a déjà parlé. Ce sont alors de nombreux produits de glycation tels que les produits d'Amadori ou des produits terminaux qui réagissent avec l'oxygène en produisant d'importantes quantités de radicaux libres. Mais, les produits de glycation favorisent également l'oxydation par l'intermédiaire d'un récepteur cellulaire (31).

2.5.2. La formation d'un stress oxydant par stimulation du récepteur RAGE

2.5.2.1. Les différents récepteurs des AGE

Les produits terminaux de glycation vont être reconnus par des récepteurs membranaires présents au niveau de nombreuses cellules de l'organisme. Différents travaux ont permis d'isoler et de comprendre les fonctions de ces protéines réceptrices.

Le RAGE est le récepteur le plus connu. C'est un récepteur transmembranaire et multi-ligands de 45 kDa appartenant à la superfamille des immunoglobulines. On le retrouve à la surface de différentes cellules : les cellules endothéliales, les lymphocytes, les monocytes, les fibroblastes, les polynucléaires neutrophiles, les neurones, les cellules musculaires lisses, les péricytes des capillaires... Le RAGE est le seul récepteur des AGE capable d'induire une transduction du signal intracellulaire qui, nous le verrons par la suite, est à l'origine de différents effets délétères. Ce récepteur se compose d'un domaine extracellulaire formé d'un domaine variable V qui fixe les ligands et de deux domaines constants C et C', d'un domaine transmembranaire et d'un court domaine cytoplasmique indispensable pour la transduction (*figure 16*) (17)(18)(74)(75).

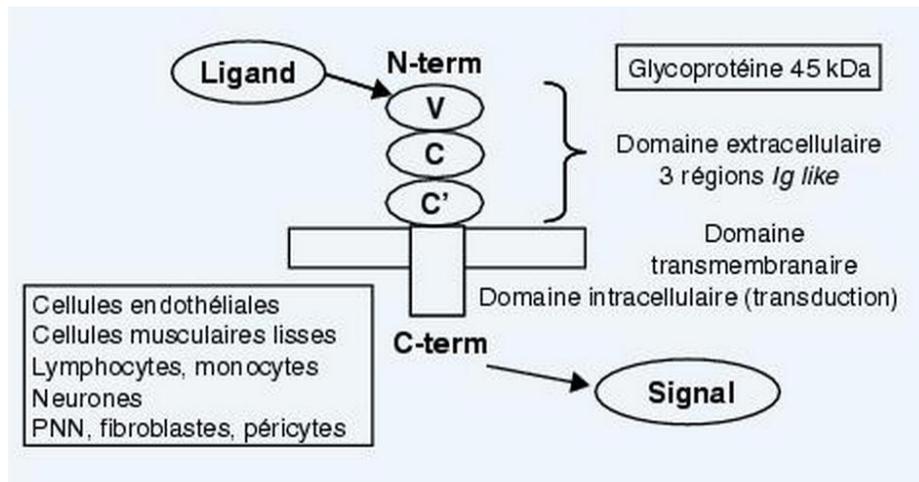


Figure 16 : La composition du récepteur RAGE (31)

Le RAGE comporte plusieurs isoformes qui sont des formes tronquées du récepteur RAGE complet. Il existe des isoformes que l'on peut retrouver dans la circulation sanguine, dépourvues des segments transmembranaires et intracellulaires. Ces isoformes sont appelées sRAGE (soluble receptor for advanced glycation end-products) et ce terme regroupe l'ensemble des formes circulantes de RAGE (*figure 17*). Il y a deux types de sRAGE : les récepteurs circulants issus du clivage protéolytique d'un RAGE complet (catalytic RAGE) et ceux provenant de l'épissage alternatif de l'ARNm d'un RAGE complet (endogenous secretory RAGE) (18)(75). Les sRAGE sont donc circulants et se lient aux AGE, permettant ainsi de limiter le rôle pathologique associé à la fixation des AGE au RAGE. Il semblerait que ces récepteurs solubles agissent tels des leurres en se fixant aux ligands plus facilement que le RAGE complet. L'utilisation expérimentale du sRAGE recombinant (synthétisé *in vitro*) chez l'animal bloque ainsi le développement de différentes pathologies telles que des maladies cardiovasculaires, des dysfonctions cérébrales ou même des cancers (76). D'après quelques études, le patient diabétique de type 2 aurait un taux circulant de sRAGE plus faible que l'individu sain, le sujet diabétique serait ainsi davantage vulnérable aux dégâts engendrés par les AGE (37).

Il existe encore une autre isoforme, une forme tronquée du récepteur RAGE cette fois-ci dépourvue du seul segment intracellulaire (*figure 17*). Ce récepteur nommé DN-RAGE (dominant negative-RAGE) ne permet pas de transduction du signal. Il semble cependant inhiber la stimulation du récepteur RAGE complet : cela a été prouvé lors d'une expérience d'augmentation de l'expression du DN-RAGE membranaire (74)(77).

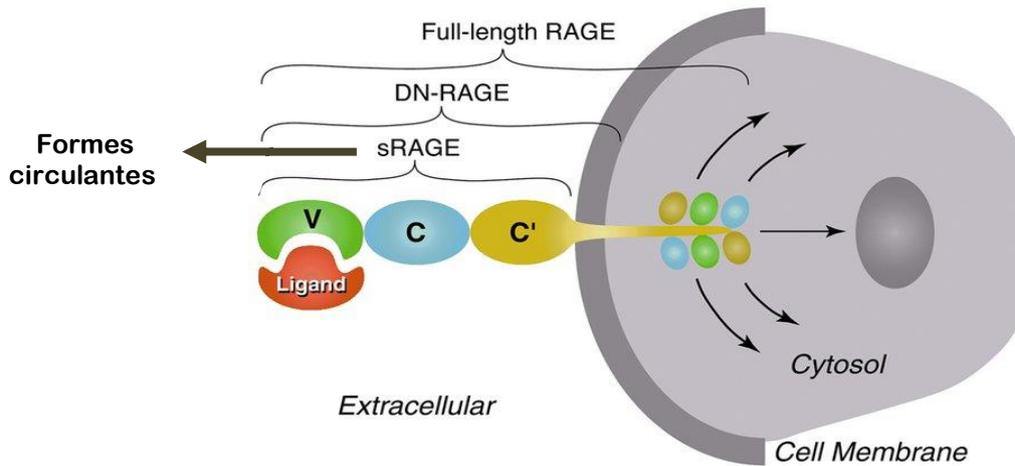


Figure 17 : Les différentes isoformes du récepteur RAGE : le RAGE complet (full-length RAGE), le DN-RAGE forme dépourvue du segment intracellulaire, les sRAGE formes circulantes dépourvues des segments transmembranaires et intracellulaires

(74)

Si le RAGE fixe préférentiellement les AGE, notamment la carboxyméthyllysine (AGE le plus fréquent *in vivo*), ce récepteur est multi-ligands et peut également être activé par d'autres molécules (*figure 18*) telles que :

- la famille des protéines S100/calgranulines qui comprend des polypeptides pro-inflammatoires et pro-oxydants ;
- le peptide bêta-amyloïde, impliqué dans la maladie d'Alzheimer. C'est le produit de clivage de la protéine APP (amyloid precursor protein) ;
- la protéine HMGB-1 (high-mobility group box-1) ou amphotérine, une protéine nucléaire sécrétée par certaines cellules lors de leur stimulation ou en situation de stress. L'amphotérine est fortement exprimée dans le système nerveux central lors de sa différenciation et maturation. Sa fixation au RAGE favoriserait la croissance et le caractère invasif des tumeurs gliales (tumeurs cérébrales) (17)(29)(37).

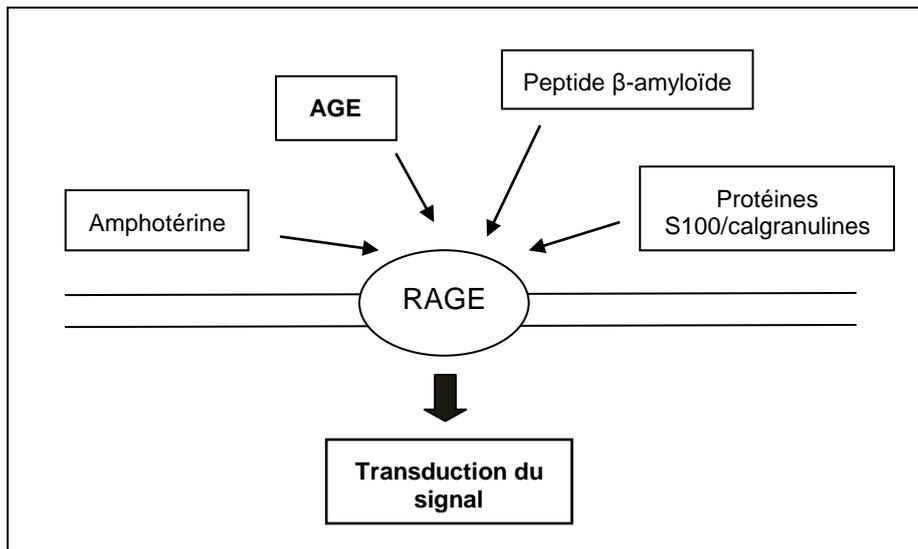


Figure 18 : La transduction du signal lors de l'activation du RAGE par ses différents ligands

Le récepteur RAGE est présent à un faible taux dans les différents tissus adultes, hormis dans les tissus du poumon et de la peau où il est exprimé abondamment. Néanmoins, une augmentation de la concentration de ses ligands, telle que l'on peut la retrouver lors de l'accumulation des AGE, induit une augmentation de son expression transmembranaire (75)(78). Ceci est associé à l'induction de l'expression du gène codant pour le RAGE lors de la fixation d'un ligand (79).

D'autres récepteurs peuvent fixer les AGE mais eux n'induisent pas une transduction du signal : il y a les récepteurs MSR-A et MSR-B (macrophage scavenger receptors de classe A et B) et les récepteurs AGE-R1, AGE-R2 et AGE-R3 (AGE-récepteurs 1, 2 et 3) (figure 19). Le récepteur MSR-A ou encore la protéine CD36 de la famille des récepteurs MSR-B sont des récepteurs situés à la surface des macrophages, ils tiendraient un rôle de médiateur de l'endocytose des AGE. Par ailleurs, ces récepteurs internalisent les LDL oxydées déclenchant la différenciation du macrophage en cellule spumeuse, cellule qui participe à l'athérosclérose (80)(81). L'AGE-R1 formé de la protéine OST-48, l'AGE-R2 qui correspond à la protéine 80K-H, l'AGE-R3 soit la galectine-3 sont d'autres récepteurs des AGE. Ces trois récepteurs formeraient ensemble un complexe appelé « complexe AGE-récepteur » majoritairement situé à la surface des macrophages. Ce complexe semble participer à la détoxification des AGE en favorisant leur captation, leur endocytose et leur dégradation. Par ailleurs, une étude a démontré que les AGE fixés à ce complexe étaient ensuite dirigés vers des organites de type lysosome. Une autre étude, portant sur des cellules surexprimant AGE-R1, a montré une dégradation augmentée des AGE ainsi qu'une

diminution de la stimulation du RAGE, ce qui tend à donner à ces AGE-récepteurs un rôle protecteur vis-à-vis des AGE (82)(83)(84).

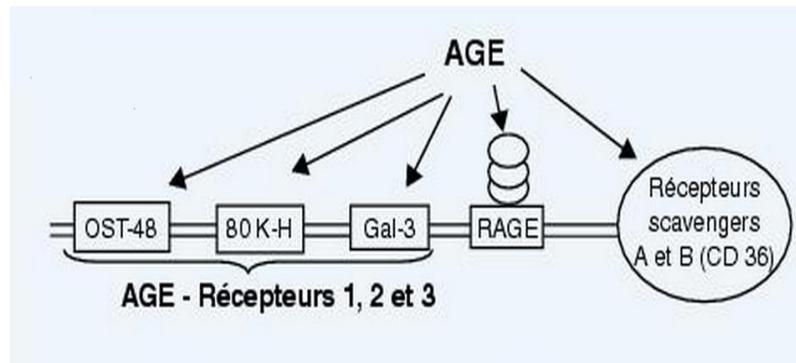


Figure 19 : Les différents récepteurs des produits terminaux de glycation (31)

2.5.2.2. La stimulation du RAGE et la production d'un stress oxydant

La fixation de l'AGE au RAGE va avoir des conséquences cellulaires par l'intermédiaire d'une série de voies de signalisation en cascade. Lors de cette fixation, la transduction fait tout d'abord intervenir des mécanismes oxydatifs avec formation d'ERO (espèces réactives de l'oxygène), autrement dit des radicaux libres responsables d'un stress oxydant intracellulaire. La transduction du signal se poursuit par l'activation des protéines p21 ras et MAP-kinases (*figure 20*) ainsi que du facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor-kappa B). Puis, en prenant l'exemple d'un RAGE présent sur une cellule endothéliale, le NF- κ B entre dans le noyau cellulaire et permet l'activation de différents gènes impliqués :

- dans l'expression du RAGE : c'est pour cela que l'accumulation de ses ligands au sein de l'organisme stimule l'expression de ce récepteur ;
- dans l'inflammation : comme les cytokines pro-inflammatoires (les interleukines IL-1 α et IL-6, le TNF- α pour tumor necrosis factor-alpha) ou les chimiokines telles que le MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) ;
- dans la coagulation (augmentation du facteur tissulaire qui induit un état pro-coagulant et diminution concomitante de l'activité du facteur anticoagulant nommé thrombomoduline) ;
- dans la vasoconstriction (endothéline-1) ;
- dans le recrutement de leucocytes et l'adhésion cellulaire (VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule-1). Les leucocytes ainsi recrutés libèrent des cytokines qui se révèlent être des ligands du récepteur RAGE (à savoir les protéines

S100/calgranulines ou encore des protéines HMGB). L'activation du RAGE et sa surexpression sont alors auto-entretenues, maintenant ainsi une réponse inflammatoire qui a tendance à s'installer dans la chronicité (22)(37)(85).

Pour résumer, au niveau vasculaire, ces interactions AGE/RAGE provoquent la formation de radicaux libres intracellulaires qui exercent une action délétère à cause de leur puissant pouvoir oxydant. De plus, ces radicaux libres jouent le rôle de second messager cellulaire participant au passage de la cellule à un état activé qui correspond à un état de production de cytokines, de facteurs de croissance, à l'expression de molécules d'adhérence, à l'enclenchement d'une activité pro-coagulante, à l'augmentation de la perméabilité vasculaire... Toutes ces conditions sont favorables à l'inflammation et à la détérioration vasculaire (36). L'activation d'un RAGE tissulaire (à la surface des neurones, des podocytes rénaux, des fibroblastes cutanés...) induit également les mêmes types de conditions pro-oxydantes et pro-inflammatoires (31).

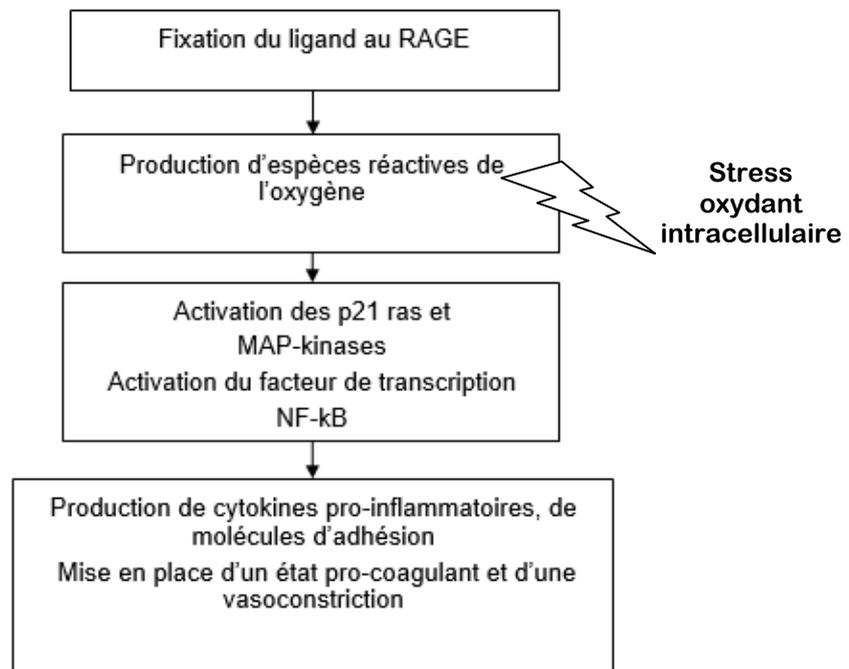


Figure 20 : Les conséquences fonctionnelles de la stimulation d'un RAGE

(adapté de (22))

L'activation du RAGE peut stimuler d'autres voies de signalisation telles que la voie JAK/STAT (85). Le RAGE est donc un médiateur de l'activité toxique des AGE et son activation est impliquée dans différentes pathologies. Une piste thérapeutique est donc étudiée en vue d'inhiber les effets des AGE : l'utilisation de molécules qui peuvent bloquer le récepteur RAGE (86).

2.5.3. Les mécanismes délétères de l'oxydation couplée à la glycation

Les réactions d'oxydation intracellulaires sont d'abord un mécanisme physiologique participant au fonctionnement normal de la cellule. On les retrouve, par exemple, au niveau des mécanismes de signalisation lors de la fixation d'une molécule sur son récepteur. On peut citer le monoxyde d'azote qui exerce des fonctions physiologiques dans le système immunitaire, vasculaire, neuronal et métabolique. D'autres composés, tels que l'anion superoxyde permettent d'exercer un équilibre entre la croissance, l'apoptose et la sénescence cellulaire (87). L'organisme dispose de moyens de défense antioxydants qui vont pouvoir lutter face à une augmentation de la production de radicaux libres, grâce à différents systèmes enzymatiques comme la cuivre/zinc-superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD), la manganèse-superoxyde dismutase (Mn-SOD), la superoxyde dismutase extracellulaire, la catalase et la glutathion peroxydase. D'autres systèmes de défense sont non enzymatiques, tels que la vitamine E ou la vitamine C (38).

En plus de ces fonctions physiologiques, les radicaux libres possèdent une activité toxique. Une surproduction de radicaux libres entraîne un déséquilibre responsable d'une agression appelée stress oxydant. En effet, ces ERO seront alors difficilement prises en charge par les systèmes de détoxification et elles pourront alors réagir avec de nombreuses macromolécules cellulaires en engendrant différentes modifications moléculaires délétères. Ce stress oxydant exerce une toxicité importante et diversifiée au niveau des différents tissus de l'organisme. Les radicaux libres participent à l'altération de l'ADN, à l'oxydation des lipoprotéines circulantes, à la dénaturation et à l'agrégation des protéines, à la désorganisation des structures membranaires. Les radicaux libres sont donc impliqués dans le processus de vieillissement ainsi que dans la physiopathologie de nombreuses maladies comme les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies dégénératives (87).

L'hyperglycémie chronique active, outre la glycation, d'autres mécanismes qui sont eux aussi à l'origine d'un stress oxydant : auto-oxydation du glucose, voie des polyols, voie de la protéine kinase C, surproduction de radicaux libres au niveau de la mitochondrie. Le stress oxydant est d'ailleurs mis en évidence lors des diabètes de type 1 et de type 2, d'une part par l'augmentation des marqueurs d'oxydation des cibles cellulaires (marqueurs de peroxydation lipidique ou d'oxydation des protéines...) et d'autre part, par la baisse, variable suivant les études, des différents systèmes de défense antioxydants (38). Le stress oxydant généré lors du diabète par diverses réactions y compris la glycation est donc lui aussi impliqué dans le développement des complications diabétiques (38)(88).

2.5.4. La glycation et l'oxydation, deux mécanismes délétères proches, associés et qui s'auto-entretiennent

Les altérations provoquées par la glycation et l'oxydation s'avèrent être très proches, et c'est ainsi que les changements conformationnels, les clivages et les produits formés sont identiques lors de la glycation ou de l'oxydation *in vitro* de l'albumine. De plus, il est intéressant de rappeler que la peroxydation lipidique et la glycation sont à l'origine de molécules communes : à savoir les très réactifs glyoxal, méthylglyoxal et 3-désoxyglucosone (figure 21). Ces trois molécules, positionnées en « véritable carrefour » entre glycation et oxydation, vont ensuite réagir et former différents AGE. Rappelons que le produit terminal de glycation CML peut aussi être formé par oxydation sans glycation préalable ou conjointe (19)(31).

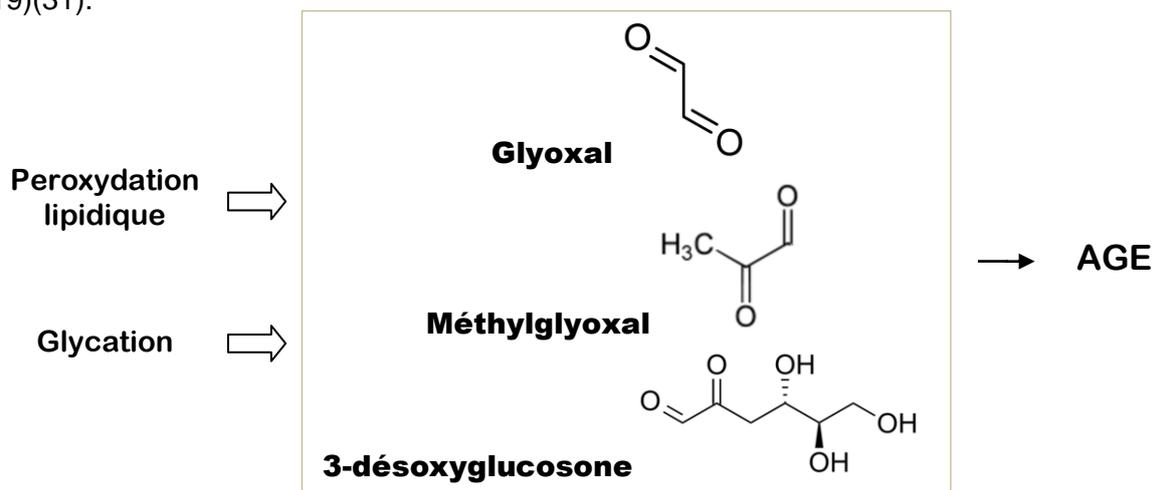


Figure 21 : Le glyoxal, le méthylglyoxal et la 3-désoxyglucosone : trois molécules dicarboxylées synthétisées par la peroxydation lipidique et la glycation

Ensuite, on peut remarquer que la glycation et l'oxydation sont en réalité deux mécanismes qui interviennent ensemble. En effet, comme nous l'avons dit un peu plus tôt, la plupart des étapes de la glycation s'accompagnent de réactions d'oxydation qui produisent de nombreux radicaux libres, à tel point que le processus global est souvent désigné par le terme de glycoxydation.

De plus, différents travaux ont pu démontrer que ces deux grands mécanismes se potentialisent (figure 22), ainsi la formation de certains AGE est limitée lors de l'instauration d'une prévention antioxydante. Inversement, la glycation favorise le stress oxydant par production de molécules pro-oxydantes et par la stimulation du RAGE (31)(89). La glycation et l'oxydation sont donc deux processus associés qui s'auto-entretiennent. Le développement de l'insulinorésistance associé au stress oxydant mais aussi à la glycation de

l'insuline participe au maintien d'une hyperglycémie chronique, toujours plus pourvoyeuse de glucides participant à la glycation (90).

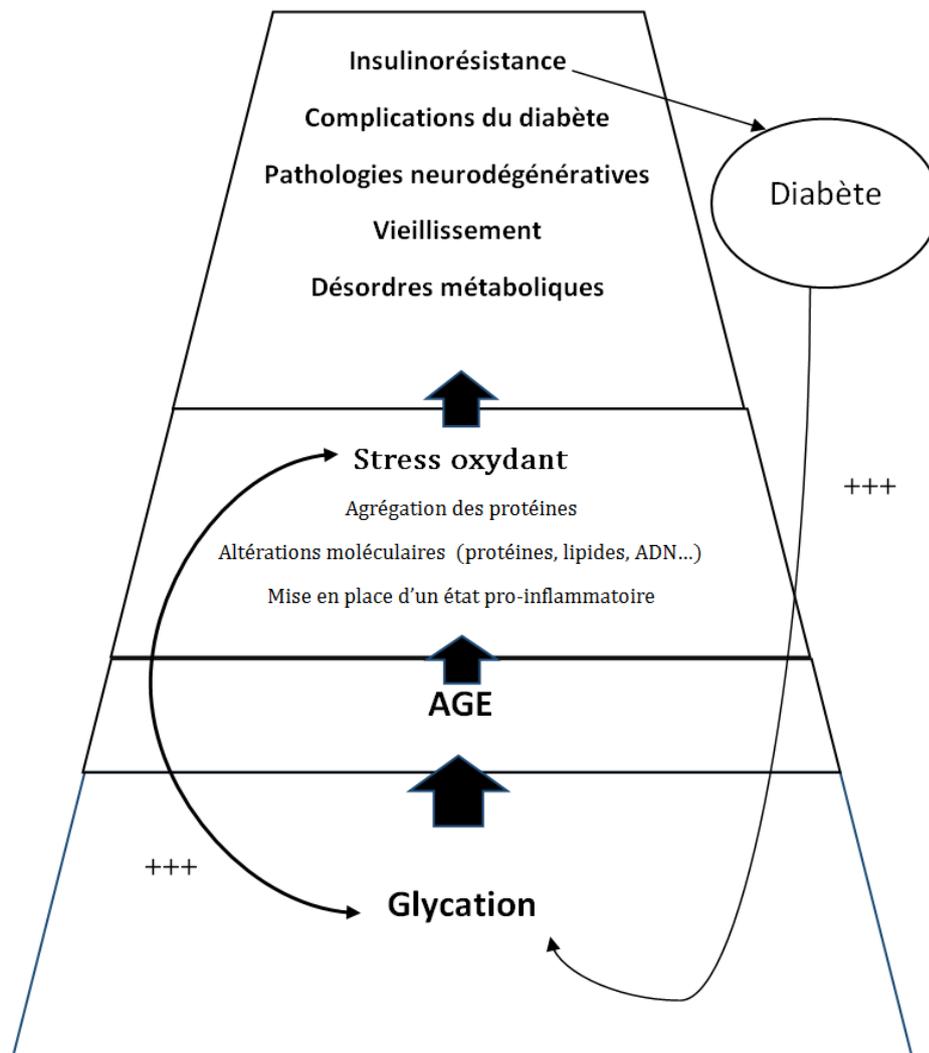


Figure 22 : Les différentes complications de la glycoxydation (adapté de (29))

Nous avons montré que la glycation provoque diverses altérations moléculaires, induit l'accumulation de protéines altérées et stimule la mise en place d'un stress oxydant et d'un état pro-inflammatoire. De son côté, le stress oxydant possède des effets complémentaires, proches et tout aussi néfastes. C'est ainsi que la glycoxydation est à l'origine d'une altération progressive des tissus qui participe au vieillissement ainsi qu'à l'installation de complications diabétiques et de maladies chroniques (29).

Nous allons maintenant étudier plus précisément le rôle de la glycation dans diverses pathologies.

3. Le processus de glycation endogène au sein de quelques pathologies

3.1. Le rôle de la glycation dans les complications diabétiques

Le diabète est une affection en elle-même asymptomatique qui, lorsque la prise en charge hygiéno-diététique et thérapeutique est insuffisante, s'installe progressivement et insidieusement jusqu'à la survenue des complications.

3.1.1. Les complications cardiovasculaires liées au diabète

Lors du diabète, l'hyperglycémie chronique stimule un ensemble de voies métaboliques indépendantes qui favorisent les dysfonctionnements vasculaires : la glycation, le stress oxydant, la voie des polyols, l'activation de la voie de la protéine kinase C, et l'activation de la voie des hexosamines. A côté de ces voies biochimiques, d'autres mécanismes associés au diabète, tels que l'altération des fonctions plaquettaires ou des propriétés de coagulation, participent également aux anomalies cardiovasculaires diabétiques (18)(91). Etudions plus précisément le rôle de la glycation dans la macroangiopathie et la microangiopathie diabétiques.

3.1.1.1. La macroangiopathie diabétique

Les lésions macrovasculaires ne sont pas spécifiques au diabète mais elles sont la principale cause de mortalité liée au diabète, qu'il s'agisse du diabète de type 1 ou de type 2. La macroangiopathie correspond à l'atteinte des grosses et moyennes artères, avec notamment l'aorte, les artères coronaires, la carotide, les artères des membres inférieurs. Ces atteintes dépendent essentiellement du phénomène d'athérosclérose associé au dépôt progressif de plaque d'athérome sur la paroi artérielle. Le processus d'athérosclérose est davantage fréquent et sévère chez le sujet diabétique.

Les artères de moyen et petit calibre subissent également une médiacalcosse, c'est à dire, une calcification de la média et de la limitante élastique interne (91)(92).

3.1.1.1.1. L'épidémiologie

65 à 80% des patients diabétiques meurent d'une pathologie cardiovasculaire avec au premier plan, l'ischémie myocardique qui représenterait environ 50% de ces décès. Les infarctus du myocarde sont à la fois plus fréquents et plus graves chez les diabétiques. Le diabète s'accompagne d'une surmortalité d'origine cardiovasculaire quelle que soit la population étudiée, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La relative protection cardiovasculaire de la femme non ménopausée vis-à-vis du risque coronarien disparaît avec le diabète (92)(93)(94). L'étude Multiple Risk Factor Intervention Trial indique que le risque cardiovasculaire chez un sujet diabétique est majoré d'un facteur 2 à 3 chez l'homme et de 3 à 5 chez la femme. Le risque d'artérite des membres inférieurs est lui multiplié par un facteur allant de 4 à 6 tandis que le risque d'amputation est multiplié par un facteur allant de 10 à 20. Par ailleurs, trois autres grandes études (Whitehall Study, Helsinki Policemen et Paris Prospective) ont montré que le risque cardiovasculaire existe également chez les sujets ayant une hyperglycémie au long cours ne relevant pas d'un diabète (95)(96). Ce risque est en fait présent avant la survenue du diabète de type 2, dès l'installation de l'insulinorésistance (96)(97). Ainsi l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a confirmé que, dès l'apparition du diabète de type 2, il existe déjà dans 10 à 20% des cas des complications cliniques d'athérosclérose (98).

Le diabète de type 2 est souvent associé à une hypercholestérolémie et à une hypertension, et l'impact cardiovasculaire de la seule hyperglycémie chronique est assez difficile à démontrer. Le lien entre hyperglycémie et macroangiopathie est d'ailleurs parfois sujet à débats. La difficulté vient du fait que les diabétiques de type 2 cumulent souvent les facteurs de risque cardiovasculaire qui sont parfois même installés avant l'apparition du diabète. Néanmoins, des études portant chez certaines populations diabétiques de type 2 comme les Indiens Pimas, génétiquement protégés de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension, montrent une augmentation du risque relatif cardiovasculaire. Des suivis réalisés sur des diabétiques de type 1 démontrent aussi une mortalité cardiovasculaire accrue chez les sujets diabétiques exempts de néphropathie diabétique (99). L'hyperglycémie chronique semble être un facteur de risque cardiovasculaire indépendant dont l'effet est majoré par d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'alcool, l'obésité (92)(100).

3.1.1.1.2. L'explication de l'athérosclérose

Afin de comprendre les mécanismes nombreux et complexes de l'athérosclérose, il est important de connaître la structure d'une artère. La paroi artérielle est constituée de trois tuniques concentriques : l'intima est directement au contact du flux sanguin et comprend l'endothélium et une sous-couche appelée sous-endothélium. Ensuite, plus en périphérie, on trouve la média, la tunique la plus épaisse. Elle est essentiellement constituée de cellules musculaires lisses. Puis, vient l'adventice, la tunique la plus externe, formée d'un tissu conjonctif peu organisé, riche en collagène et en fibres élastiques. Une membrane souple appelée limitante élastique interne séparant l'intima de la média, mais également la limitante élastique externe, située entre la média et l'adventice, peuvent être retrouvées dans certains vaisseaux.

La couche sous-endothéliale, constituée de tissu conjonctif, est le lieu de formation de la plaque d'athérome. On y retrouve différentes molécules : le collagène, des protéines élastiques comme l'élastine ou de structure comme les laminines, des fibres musculaires lisses, de nombreuses cellules du système immunitaire, des fibroblastes qui sécrètent des glycoprotéines et des protéoglycanes (101). La formation de la plaque athéromateuse est un phénomène physiopathologique débutant dès l'enfance et s'échelonnant sur de nombreuses années (102). Il se trouve que le développement et la progression du phénomène d'athérosclérose sont accélérés chez le sujet diabétique ; les lésions formées sont même davantage compliquées et fragiles. L'OMS (Organisation mondiale de la santé) définit l'athérosclérose ainsi : « L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la média. » (91)(101)

Un afflux local excessif en LDL est à l'origine d'une augmentation de leur passage dans l'intima (l'extravasation) et de leur oxydation dans la paroi. Les cellules endothéliales sécrètent alors des molécules d'adhésion et des chimiokines qui attirent des monocytes et des lymphocytes. Ces cellules immunitaires vont traverser la couche de cellules endothéliales et se loger dans la paroi. L'infiltration des lymphocytes et des monocytes différenciés en macrophages est à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique locale qui stimule la progression et la fragilisation de la lésion (103)(104).

Suite à la modification de la structure des LDL à l'intérieur de la paroi, notamment à cause de leur oxydation, les monocytes et les macrophages vont internaliser ces lipoprotéines, provoquant leur transformation en cellules spumeuses. L'accumulation de

quantités toujours plus importantes de LDL et de macrophages densifie et aggrave la lésion : c'est la plaque d'athérome. L'accroissement de la plaque diminue la lumière artérielle, et la circulation sanguine devient de plus en plus difficile. Cette sténose peut être symptomatique comme dans l'angor ou la claudication intermittente des membres inférieurs. Parallèlement, les cellules musculaires lisses migrent dans l'intima et sécrètent différents composés de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, fibrine...) ; ainsi se forme un tissu fibreux qui isole le centre athéromateux. Au fur et à mesure, la plaque devient de plus en plus instable, une ulcération de la plaque peut alors se produire, et les substances thrombogènes de la plaque entrent en contact avec les plaquettes pour former progressivement une thrombose. Le thrombus peut lui-même se détacher et provoquer la thrombose d'une artère plus loin, en aval de la lésion initiale. Le risque est alors de développer une thrombose aiguë grave comme un accident vasculaire cérébral, un embolie des membres inférieurs ou un infarctus (91)(105).

Les facteurs de risque d'athérosclérose sont : l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, l'âge, les antécédents familiaux... (106)

3.1.1.1.3. Le rôle de la glycation dans la macroangiopathie diabétique

L'hyperglycémie chronique augmente la formation de produits glyqués. La glycation de molécules peut avoir lieu directement sur un site vasculaire donné (sur un site vasculaire pris pour exemple), dans la cellule endothéliale, ou en extracellulaire dans la matrice extracellulaire. Les AGE peuvent aussi être déjà formés en amont et arriver par la circulation sanguine sur le même site vasculaire où ils vont pouvoir avoir des effets délétères. Les vaisseaux diabétiques transportent deux principaux types d'AGE : les produits glyqués dérivant de la CML, le principal AGE *in vivo*, et les hydroimidazolones qui dérivent eux du méthylglyoxal et de la 3-désoxyglucosone (39). Du fait de son contact intime avec le sang qui véhicule des sucres et des produits glyqués, la paroi endothéliale est particulièrement exposée à la glycation (*figure 23*).

L'effet néfaste des AGE sur la fonction macrovasculaire est réel : ainsi, d'après une étude, si la concentration sérique en pentosidine est augmentée chez les diabétiques de type 2, elle l'est davantage encore chez les diabétiques de type 2 souffrant de complications cardiovasculaires. La valeur de la pentosidine sérique est aussi corrélée à l'épaisseur et à la rigidité artérielles chez le diabétique de type 2 (107).

La matrice extracellulaire sous-endothéliale est un espace sensible aux effets de la glycation car elle comprend des protéines à longue durée de vie. C'est le cas du collagène dont la glycation réduit considérablement sa souplesse. D'autres protéines de la matrice telles que la fibronectine, la laminine ou l'élastine se rigidifient aussi lors de leur glycation. Ces molécules glyquées, difficilement éliminables par l'organisme, s'accumulent dans la paroi vasculaire en formant des agrégats. De plus, ces produits glyqués « stagnants » vont fixer et piéger diverses molécules : des liaisons croisées se créent entre le collagène, les AGE, l'albumine, les IgG et les LDL. Par un phénomène d'encombrement spatial, par la formation de liaisons intermoléculaires mais aussi par la modification des caractéristiques des protéines suite à leur glycation, les propriétés structurales et mécaniques de la paroi sont altérées provoquant une raideur vasculaire (29)(108). L'augmentation de la rigidité artérielle entraîne une augmentation de la pression artérielle qui favorise l'athérosclérose et la survenue d'événements thrombotiques divers. De plus, la glycation des protéines de la matrice extracellulaire altère les interactions qu'elles peuvent avoir les unes avec les autres ; leur glycation pourrait également diminuer leur adhésion aux cellules endothéliales (109)(110). Notons que la stimulation du RAGE induit la production de TGF- β (transforming growth factor-beta) qui favorise la synthèse de molécules de la matrice (111).

La fixation du LDL cholestérol au sein de la paroi artérielle est encouragée, pour commencer, par la formation de liaisons croisées avec des produits glyqués et d'autres molécules qui s'accumulent dans la paroi (112)(113). Ensuite, la glycation des LDL engendre une perte de reconnaissance par les récepteurs B/E diminuant ainsi leur clairance (114). Les LDL deviennent aussi plus facilement oxydables et leur fixation aux protéines de la matrice extracellulaire est facilitée, elles sont alors plus athérogènes (62)(91). De plus, l'activation du RAGE des macrophages augmente l'expression de leurs récepteurs membranaires MSR de classe A et CD 36, augmentant le piégeage des LDL oxydées qui provoque la transformation des macrophages en cellules spumeuses (39). La glycation de la paraoxonase et la glycation des HDL, dont nous avons déjà parlé, encouragent aussi les dépôts de LDL dans la paroi vasculaire. Le processus d'athérosclérose est ainsi favorisé.

Un autre point concerne les protéines glyquées de l'espace extracellulaire qui auraient la capacité de piéger le monoxyde d'azote (NO), une molécule qui favorise la vasodilatation et qui inhibe différents mécanismes qui contribuent à l'athérosclérose. Par ailleurs, les AGE se fixeraient au récepteur AGE-R1 et diminueraient l'activité de l'endothelial nitric oxide synthase (eNOS), l'enzyme qui produit cette molécule azotée (115). La synthèse endothéliale de la prostacycline (PGI₂), une prostaglandine vasodilatatrice, est réduite également par les AGE (39)(116)(117). Rappelons que l'activation du RAGE au niveau des cellules endothéliales stimule la synthèse d'endothéline-1, une molécule qui favorise la

vasoconstriction (118). Cependant, l'impact des produits de glycation sur les anomalies de vasorelaxation est discuté. L'observation chez le rat d'une dysfonction de vasorelaxation *in vitro* dès quinze minutes d'exposition à une forte concentration de glucose n'atteste pas de l'implication des AGE, qui ont besoin de beaucoup plus de temps pour être formés et accumulés dans la paroi. Une autre expérience d'injections de fortes concentrations de glucose chez le rat a démontré que les anomalies de vasorelaxation étaient corrigées par un court traitement par insuline, bien que les concentrations en AGE soient élevées (73)(119).

Etudions maintenant l'impact de la stimulation du RAGE sur le système vasculaire. Dans les années 1980, plusieurs scientifiques ont remarqué que les érythrocytes de patients diabétiques adhéraient plus facilement à l'endothélium. L'augmentation de leur adhésion est d'ailleurs corrélée statistiquement à la sévérité des complications vasculaires chez le diabétique. Ces résultats suggéraient que les érythrocytes de sujets diabétiques avaient une particularité que l'on pouvait relier à l'augmentation du risque cardiovasculaire. Les scientifiques ont donc cherché le moyen de fixation qui permet l'adhésion des globules rouges. Ce fut le blocage de cette adhésion par l'utilisation d'anticorps anti-AGE et anti-RAGE qui suggéra que le RAGE était le récepteur de la paroi vasculaire et que les AGE étaient le point de fixation des globules rouges. Diverses expériences *in vivo* confirment que cette fixation a un impact vasculaire. Par exemple, une augmentation de la perméabilité vasculaire, déclenchée par une activation du RAGE, a été démontrée chez le rat non diabétique auquel on a transfusé des globules rouges de rats diabétiques. De plus, cette hyperperméabilité est diminuée par la transfusion d'anticorps spécifiques anti-RAGE et de sRAGE (113)(120)(121). Divers travaux ont montré que le RAGE est surexprimé au niveau des lésions d'athérosclérose du sujet diabétique, notamment au niveau des macrophages et des régions vulnérables des plaques d'athérosclérose. La surexpression locale de ce récepteur est corrélée à la valeur de l'hémoglobine glyquée. L'inhibition de l'interaction AGE/RAGE dans des modèles animaux a permis la diminution de l'athérosclérose. L'ensemble de ces observations tend à démontrer le rôle du RAGE dans le développement des maladies vasculaires liées aux diabète (22)(91).

Le RAGE au sein d'un site d'athérosclérose est présent à la surface des cellules endothéliales, des monocytes, des macrophages, et des cellules musculaires lisses. Il participe de multiples manières aux dysfonctions vasculaires. En premier lieu, son activation par des AGE circulants ou liés aux érythrocytes, entraîne un stress oxydant local néfaste à la fonction vasculaire. Ensuite, l'activation de l'axe AGE/RAGE/NF- κ B provoque une réaction inflammatoire locale qui est caractérisée par la production de diverses cytokines avec parmi elles, les principales cytokines de l'inflammation : les interleukines IL-1 α et IL-6 ainsi que le TNF- α . La sécrétion de VEGF (vascular endothelial growth factor) s'accompagne d'une

augmentation de la perméabilité vasculaire qui favorise le passage de différentes molécules dans la paroi (25)(91).

La synthèse de chimiokines est également stimulée : on peut citer par exemple le MCP-1. Ces cytokines impliquées dans la migration cellulaire attirent les populations leucocytaires vers le site de stimulation du RAGE. Ces molécules induisent l'expression de molécules d'adhésion telles que VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) ou ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1). L'augmentation de la sécrétion de ces molécules d'adhésion est cruciale car elles permettent l'adhésion des monocytes et des macrophages à la couche endothéliale lors de l'athérosclérose (91). Les monocytes ainsi recrutés sécrètent, à leur tour, diverses cytokines qui contribuent aux anomalies endothéliales. L'expression du RAGE est stimulée, et la réaction inflammatoire locale est auto-entretenu (39).

La stimulation du RAGE se traduit également par la mise en place d'un état procoagulant suite à la réduction de l'activité de la thrombomoduline concomitante à l'augmentation du facteur tissulaire (39)(85)(122). Or, cet état procoagulant favorise la formation d'un thrombus qui peut engendrer une sténose voire même une thrombose.

Des études suggèrent que l'activation du RAGE contribuerait à la différenciation ostéoblastique des cellules musculaires lisses vasculaires responsable de la calcification artérielle (123).

La glycation ne produit pas en elle-même les lésions d'athérosclérose, mais elle favorise leur mise en place, leur évolution et leur gravité. Les mécanismes moléculaires et cellulaires qui contribuent à l'accélération de l'athérosclérose chez le diabétique ne sont que partiellement définis, mais il est néanmoins clair que la glycation y participe (*figure 23*).

<p>Glycation au sein de la matrice extracellulaire</p> <p>Altérations des fonctions des protéines de la matrice Formation de liaisons intermoléculaires et augmentation de la rigidité vasculaire Diminution du NO par piégeage et diminution de sa synthèse Piégeage des LDL dans la paroi</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Augmentation de la pression artérielle</i> <i>Athérosclérose accélérée</i> 	<p>Glycation intracellulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Dysfonctionnements cellulaires pouvant participer à des dysfonctionnements vasculaires</i>
<p>Activation du RAGE des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses, des monocytes/macrophages</p> <p>Inflammation vasculaire locale Perméabilité vasculaire accrue Sécrétion importante de molécules d'adhésion et de cytokines Les monocytes recrutés sécrètent à leur tour des cytokines</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Athérosclérose accélérée</i> <p>Mise en place d'un état procoagulant</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Thrombose favorisée</i> 	<p>Glycation des LDL</p> <p>Dépôt pariétal de LDL favorisé</p> <p>Activation du RAGE des macrophages</p> <p>Les macrophages phagocytent plus facilement les LDL</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Athérosclérose accélérée</i>

Figure 23 : Résumé du rôle de la glycation dans les complications macrovasculaires

3.1.1.1.4. Les pathologies associées à la macroangiopathie diabétique

Les coronaropathies

L'athérosclérose localisée dans les artères du cœur aboutit à une insuffisance coronaire qui diminue l'irrigation sanguine cardiaque.

Le débit sanguin coronaire peut dans un premier temps être suffisant au repos mais devenir insuffisant à l'effort ou lors d'une émotion importante. Dans ce cas, la crise d'angor survient, qui, dans sa forme typique se manifeste par une douleur constrictive thoracique dans la région cardiaque qui peut irradier vers le bras gauche ou vers le cou. Notons que le sujet diabétique est davantage sujet à l'ischémie myocardique silencieuse (IMS). L'IMS est

un facteur de mauvais pronostic car il est prémonitoire d'événements cardiaques majeurs (124)(125).

La progression défavorable de l'angor peut conduire à la thrombose d'une artère coronaire, c'est l'infarctus du myocarde. Il est plus fréquent chez le diabétique et plus grave. Le caractère de gravité des événements cardiaques chez le diabétique s'explique par les spécificités anatomiques des lésions vasculaires qui sont plus diffuses, plus distales et plus calcifiées. Ces particularités témoignent d'une évolution accélérée du processus athéromateux. De plus, il ne faut pas oublier que le diabète de type 2 est souvent associé à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire qui favorisent d'autant plus les événements thrombotiques (126)(127).

En outre, le diabète favorise aussi la survenue de la cardiomyopathie diabétique. Cette pathologie se caractérise cliniquement par une insuffisance cardiaque due avant tout à une dysfonction diastolique. On peut observer une hypertrophie ventriculaire gauche. Cette dysfonction diastolique n'est pas causée par une coronaropathie ou une cardiopathie hypertensive. Seules des anomalies cardiaques sont en cause ; néanmoins, la résistance vasculaire accrue et l'hypertension, qui peuvent être en partie induites par la glycation, peuvent aussi favoriser une insuffisance cardiaque. Notons que les diabétiques représentent environ un tiers des insuffisants cardiaques. La formation des AGE au niveau du tissu cardiaque pourrait engendrer une rigidité myocardique qui serait l'une des causes de la cardiomyopathie diabétique (124)(128)(129)(130).

L'accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une complication cardiovasculaire redoutée et qui est favorisée par le diabète. Il y a deux sortes d'AVC : les AVC ischémiques, et les AVC hémorragiques. Tout d'abord, nous pouvons constater que parmi les victimes d'AVC 10 à 20% sont diabétiques (131). L'athérosclérose est le mécanisme permettant la formation du thrombus qui va obstruer l'artère cérébrale. Le risque d'AVC augmente de deux à cinq fois chez le diabétique de type 2.

On remarque que cette complication cardiovasculaire survient en général à un âge plus jeune chez les sujets diabétiques. Ensuite, l'AVC du patient diabétique a tout de même la particularité d'être davantage de nature ischémique. Le pronostic des suites de l'AVC est aussi plus défavorable chez le sujet en hyperglycémie chronique avec notamment une augmentation des AVC fatals. De plus, les survivants diabétiques récupèrent plus lentement

et demeurent plus handicapés que les non diabétiques. L'hyperglycémie chronique interfère aussi avec le traitement symptomatique de l'AVC en augmentant le risque hémorragique associé au traitement thrombolytique. Une réévaluation du traitement antidiabétique est à envisager afin de favoriser une bonne récupération suite à l'AVC (132).

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) résulte de lésions des artères des membres inférieurs : la lumière artérielle se réduit progressivement et la sténose peut même évoluer vers l'occlusion complète du vaisseau.

Au stade initial de l'AOMI, il n'y a pas de symptômes cliniques mais la sténose progressive se traduit à l'auscultation par la disparition d'un ou plusieurs pouls périphériques. Puis, le stade 2 de l'AOMI se caractérise par une douleur qui survient à la marche, c'est une ischémie d'effort que l'on appelle claudication intermittente. Lors du stade 3, l'ischémie tissulaire est permanente, il y a alors des douleurs du décubitus qui surviennent au repos et la nuit. Le stade 4 est le stade avancé d'ischémie qui se traduit par le développement de troubles trophiques tels que des ulcères ou la gangrène (133).

L'AOMI est plus fréquente chez le diabétique, le risque d'artérite des membres inférieurs est multiplié par un facteur allant de 4 à 6 (95). Chez le diabétique, là encore, l'AOMI est plus précoce et plus grave et les lésions sont davantage diffuses et distales. La localisation distale des lésions est de mauvais pronostic localement car elle favorise le risque d'amputation (134)(135). L'association de l'AOMI à une neuropathie est fréquente. Le risque est alors de développer des formes non douloureuses qui retardent le diagnostic et facilitent l'évolution vers des complications graves non ressenties (136).

3.1.1.2. La microangiopathie diabétique

La microangiopathie diabétique regroupe l'ensemble des complications qui ont pour origine l'atteinte des capillaires, avec comme principales victimes la rétine, les glomérules rénaux et les nerfs. Ces pathologies sont spécifiques du diabète. Les facteurs déterminant la survenue de ces complications sont donc la durée du diabète et la qualité de l'équilibre glycémique. L'étude DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) pour le diabète de type 1 et l'étude UKPDS pour le diabète de type 2 ont d'ailleurs démontré que la prise en charge intensive du diabète permet de réduire de manière significative le risque de survenue

de ces complications. Les diabètes mal contrôlés sont alors fréquemment caractérisés par l'atteinte conjointe de la triade œil-rein-nerf. La réévaluation du traitement antidiabétique est d'ailleurs à mettre en place suite au diagnostic d'une de ces complications (137)(138)(139).

La physiopathologie précise à l'origine de ces pathologies est complexe mais plusieurs données émergent. L'hyperglycémie chronique est d'abord à l'origine de modifications hémodynamiques dans tout le réseau capillaire : il y a une augmentation du débit, de la pression et de la perméabilité capillaires. Le sang, lui, est caractérisé par une tendance thrombogène en lien avec une viscosité sanguine et une hyper-agrégabilité plaquettaire (37)(137). Par ailleurs, l'hyperglycémie chronique active des voies biochimiques indépendantes aux effets toxiques : la glycation, la voie des polyols, la voie de la protéine kinase C, la voie des hexosamines, le système rénine-angiotensine (qui est présent dans le rein mais aussi au niveau de l'œil) (140)(141)(142).

3.1.1.2.1. La rétinopathie diabétique

L'épidémiologie

La rétinopathie diabétique apparaît en moyenne après une dizaine d'années d'évolution du diabète (94). Elle est la principale cause de cécité chez l'adulte des pays occidentaux. C'est une complication diabétique fréquente, ainsi 90% des diabétiques de type 1 et plus de 60% des diabétiques de type 2 auront une rétinopathie dans les vingt premières années de leur diabète. 20% des patients diabétiques de type 2 ont déjà cette complication rétinienne au moment du diagnostic du diabète (137)(142).

La physiopathologie

Cliniquement, la rétinopathie diabétique est une atteinte oculaire bilatérale qui au départ peut être imperceptible par le sujet diabétique tant les symptômes visuels sont mineurs (baisse légère de l'acuité visuelle). Avec la progression de la maladie, des symptômes apparaissent et ils sont en général plus importants lorsque la rétinopathie devient proliférante : vision floue, perte de la vision nocturne, taches noires ou lumineuses dans le champ visuel, perte de vision brutale, importante et indolore. Les principales causes de cécité chez un patient ayant une rétinopathie diabétique sont : une hémorragie rétinienne

ou vitréenne, un décollement rétinien et l'installation d'un œdème maculaire ou d'un glaucome néovasculaire.

L'hyperglycémie chronique et les anomalies de la microcirculation qui y sont liées fragilisent la multitude de capillaires rétiens, il se forme des occlusions capillaires et des lésions endothéliales. La rétinopathie se développe selon deux grands modes évolutifs : l'ischémie et l'œdème. Cette pathologie est caractérisée par une apoptose précoce des péricytes (cellules contractiles qui entourent le capillaire et qui en réguleraient le débit circulatoire), un épaissement de la membrane basale et une raréfaction des cellules endothéliales des capillaires rétiens. La paroi vasculaire devient fragile, des micro-anévrysmes se produisent (dilatation locale de la paroi du capillaire) : c'est le premier signe ophtalmoscopique de la rétinopathie diabétique. L'observation de nodules cotonneux témoigne de l'obstruction d'autres capillaires. Des zones ischémiques apparaissent dans la rétine, et l'organisme réagit en créant des vaisseaux de remplacement : la rétinopathie devient alors proliférante. La formation de néo-vaisseaux est accompagnée de la production d'un tissu fibreux adhérent à la rétine et à la hyaloïde (membrane enveloppant le corps vitré), qui, s'il progresse trop, peut engendrer un décollement rétinien. De plus, ces néo-vaisseaux sont fragiles et responsables d'hémorragies rétiniennes ou intravitréennes. L'augmentation de la perméabilité capillaire entraîne une fuite de liquide et de matière protéique qui se traduit cliniquement par un œdème rétinien et un exsudat. L'œdème maculaire, situé au niveau de la macula, est une complication redoutée car elle se traduit cliniquement par une baisse importante et irréversible de l'acuité visuelle (142)(143).

Une perte des neurones rétiens est également impliquée dans la physiopathologie. Elle serait précoce et serait engendrée par les perturbations biochimiques et les modifications vasculaires associées à l'hyperglycémie. La rétinopathie résulte d'une atteinte inflammatoire conjointe des vaisseaux et des neurones (140).

L'implication de la glycation dans la physiopathologie

Certaines études ont montré que les cascades physiopathologiques induites par les AGE ont un rôle important dans la progression de la rétinopathie diabétique (*figure 24*). Par exemple, leur accumulation participe à divers dysfonctionnements comme cela peut être le cas concernant les cellules gliales de Müller chez le rat (144). Les AGE participent aussi à la mort de cellules rétiniennes. Les protéines de l'œil sont d'ailleurs très sensibles à la formation des AGE qui s'accumulent progressivement dans la rétine, le corps vitré ou encore le cristallin (145). L'accumulation des AGE dans l'œil est plus importante chez le diabétique,

il semblerait qu'elle le soit davantage chez le diabétique ayant une rétinopathie (146). Parmi eux, la CML aurait, lorsqu'elle est couplée aux ERO, un rôle de modulateur clé dans le développement de la rétinopathie non proliférante. En outre, les AGE et le stress oxydant pourraient favoriser le processus de prolifération de la rétinopathie (147). Une corrélation entre la quantité rétinienne de protéines-CML et la sévérité de la rétinopathie a pu être observée (17).

Des études ont démontré que la présence des AGE dans la paroi capillaire contribuait à différentes anomalies vasculaires qui se produisent lors de la rétinopathie. Ils participent à l'augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales à l'origine de fuites vasculaires ; ils favorisent aussi l'épaississement de la membrane basale. La réticulation extracellulaire de produits glyqués au sein de la paroi vasculaire diminue également l'adhésion des péricytes et augmente la rigidité pariétale (37)(145).

Encore une fois, c'est par le biais du RAGE que les AGE exercent bon nombre de leurs effets toxiques. On trouve ce récepteur à la surface des cellules neuronales, des cellules endothéliales et des cellules de l'épithélium pigmentaire (148). On note par ailleurs une surexpression du RAGE et d'un autre de ses ligands (HMGB-1) au niveau de la rétine du rat diabétique (149). Son activation aurait un rôle important dans l'inflammation soutenue, la neurodégénérescence et les dysfonctions microvasculaires de la rétinopathie diabétique (140)(145). Le RAGE va, une fois activé, déclencher un stress oxydant et la production de cytokines, de facteurs de croissance et de molécules d'adhésion à l'origine de divers dysfonctionnements. Par exemple, la production d'ICAM-1 favorise la leucostase (adhésion importante des leucocytes à la paroi capillaire), elle-même responsable d'occlusions capillaires (37)(150). Il semblerait que l'activation du RAGE participe aussi à la mort de cellules rétinienne (péricytes, neurones) (145)(151).

L'exposition des cellules rétinienne aux AGE provoque la production de VEGF. Il se trouve que les AGE exercent cette action suite à l'activation du facteur de transcription HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) (152). De nombreuses études se sont penchées sur le facteur VEGF qui semble avoir un rôle déterminant dans la rétinopathie diabétique. En effet, il se révèle être un agent mitogène puissant qui stimule l'angiogenèse et la néovascularisation, processus qui interviennent notamment lors de la rétinopathie proliférante. Cette molécule a aussi une responsabilité dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine des exsudats caractéristiques. Une corrélation entre la concentration en VEGF et l'activité de néovascularisation a été démontrée. Le VEGF est produit par de nombreuses cellules rétinienne telles que les péricytes, les cellules de l'épithélium pigmentaire, les astrocytes, les cellules gliales de Müller et les cellules endothéliales. Outre les AGE, l'hypoxie est le

stimulus majeur de production du VEGF mais d'autres facteurs tels que la présence d'ERO, de cytokines ou de facteurs de croissance sont aussi à l'origine d'une surproduction locale en VEGF (142)(145)(153).

Les AGEs s'accumulent dans l'œil lors du diabète :

- Accumulation des AGE dans la paroi capillaire
 - rigidification de la paroi capillaire et dysfonctionnements endothéliaux
- Activation du RAGE
 - mise en place d'une inflammation délétère pour les neurones et les capillaires
 - leucostase
- Induction de la production de VEGF qui favorise :
 - l'angiogenèse et la néovascularisation
 - la perméabilité capillaire

Figure 24 : Récapitulatif des effets des AGE lors de la rétinopathie diabétique (140)

La prévention et le traitement

Un examen annuel du fond de l'œil est nécessaire chez le diabétique, auquel on peut associer une angiographie. En effet, la rétinopathie diabétique est souvent asymptomatique au départ, et son dépistage précoce permet d'agir rapidement avant que la pathologie ne soit trop avancée. Afin d'éviter la survenue de cette complication microvasculaire diabétique, il est nécessaire de mettre en place un contrôle strict de la glycémie et de la pression artérielle. En effet, le contrôle glycémique est indispensable, car il réduit l'incidence mais aussi la progression de la rétinopathie. Cependant, une amélioration rapide de l'équilibre métabolique peut être responsable d'une aggravation transitoire de cette pathologie, et il est donc conseillé de l'améliorer de manière progressive, sur au moins deux mois. Le contrôle de la tension permet de réduire l'incidence d'une rétinopathie hypertensive. Il convient de traiter également une éventuelle dyslipidémie.

Les traitements au laser sont des interventions secondaires qui ont pour but d'empêcher la progression de la rétinopathie et de prévenir la perte de la vision. Les médicaments antagonistes du VEGF (ranibizumab LUCENTIS®, aflibercept EYLEA®...) peuvent être utilisés dans le cadre du traitement de l'œdème maculaire diabétique. Généralement, on réalise une injection mensuelle sur plusieurs mois. Néanmoins, ce type d'injection expose à diverses complications oculaires (détachement rétinien, douleurs...) (142)(143).

3.1.1.2.2. La néphropathie diabétique

L'épidémiologie

La néphropathie diabétique concernerait 20 à 40% des diabétiques de type 1 et 2. Elle survient en général après la rétinopathie diabétique. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans les pays industrialisés : environ 15% des patients dialysés en France sont diabétiques, dont 70 à 80% de diabétiques de type 2 (94)(137).

La physiopathologie

Le diabète participe à la mise en place progressive d'une atteinte rénale qui se traduit cliniquement par une altération croissante de la filtration glomérulaire. Cette maladie rénale se caractérise par des anomalies hémodynamiques, morphologiques, fonctionnelles et métaboliques (154). Le stade de la néphropathie diabétique débutante (*voir Classification selon Mørgensen, page 64*) est atteint en environ 5 à 10 années après l'installation du diabète de type 1 (155). Au moment du diagnostic du diabète de type 2, l'ancienneté du diabète n'est pas connue et la majorité des patients ont déjà une microalbuminurie, une macroalbuminurie voire même une insuffisance rénale. Le stade ultime de la néphropathie diabétique, survenant après des années d'évolution, est l'insuffisance rénale chronique terminale (156). On dénombre plusieurs facteurs de risque d'insuffisance rénale : l'hypertension, le tabac, obésité... (157).

Comme nous le savons, l'insuffisance rénale chronique caractérise souvent la personne âgée ; ainsi, les complications rénales diabétiques se présentent comme une forme de vieillissement rénal accéléré.

Le stade initial de l'atteinte rénale se traduit par une hyperfiltration glomérulaire qui évolue progressivement en quelques années vers une diminution de la filtration glomérulaire accompagnée d'une fuite urinaire de l'albumine (une microalbuminurie et par la suite une macroalbuminurie). La microalbuminurie est d'ailleurs la première manifestation clinique de la néphropathie diabétique : ainsi, dans le cadre du dépistage de cette pathologie rénale et de la détermination de son avancée, il est conseillé d'effectuer chez le diabétique une mesure annuelle de l'albuminurie à laquelle on associe la détermination de la clairance de la créatinine. La progression de l'atteinte rénale se complique d'une augmentation de la pression artérielle, elle-même facteur aggravant de l'insuffisance rénale (137)(156).

La maladie est pour l'essentiel anatomiquement concentrée dans les glomérules. Les altérations rénales commencent dès l'apparition du diabète par une hypertrophie rénale qui proviendrait d'une excrétion rénale, induite par le déséquilibre glycémique, en facteur de croissance, principalement d'IGF-1 (insulin-like growth factor-1). L'hypertrophie rénale semble être l'une des causes de l'augmentation initiale de la filtration rénale, par augmentation de la surface de filtration (154)(156)(158)(159).

Progressivement, en quelques années, s'installent les anomalies glomérulaires. Des dépôts hyalins artériolaires et un épaissement de la membrane basale glomérulaire apparaissent précocement. Puis, on observe l'expansion de la matrice extracellulaire du mésangium et les cellules épithéliales glomérulaires (les podocytes) et endothéliales s'altèrent. Le compartiment tubulo-interstitiel est également touché : on y observe entre autres une dilatation des membranes basales, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle (145)(154).

Si les stades de la néphropathie liée au diabète de type 1 sont correctement décrits, l'histoire de la néphropathie du diabète de type 2 peut être variable notamment à cause de la présence fréquente d'une hypertension artérielle. Ainsi, le diabétique de type 2 souffre souvent de lésions vasculaires rénales plus marquées, on assiste alors à un tableau mixte associant néphropathie vasculaire et néphropathie diabétique (137)(156).

Classification selon Mørgensen de la néphropathie du diabétique de type 1 (137)(154)

Stade 1 : on observe une augmentation de la taille des reins et une hyperfiltration glomérulaire.

Stade 2 : les lésions histologiques apparaissent progressivement, le débit de filtration glomérulaire redevient normal, les signes cliniques sont inexistantes.

Stade 3 : la néphropathie débutante ou « incipiens », caractérisée par une microalbuminurie (excrétion urinaire de 30 à 300 mg d'albumine par 24 heures) et une pression artérielle augmentée.

Stade 4 : la néphropathie avérée, caractérisée par une macroalbuminurie (albuminurie supérieure à 300 mg/24h), une baisse du débit de filtration glomérulaire et une hypertension artérielle.

Stade 5 : l'hypertension est importante voire même sévère, la filtration glomérulaire est effondrée et nécessite une dialyse, c'est l'insuffisance rénale chronique terminale. La protéinurie est variable.

Le rétablissement de l'équilibre glycémique et la mise en place d'un traitement antihypertenseur permettent de prévenir et de diminuer la progression de la néphropathie diabétique. Les médicaments utilisés sont essentiellement les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). L'insuffisance rénale terminale nécessite la dialyse voire même la greffe (137)(154).

L'implication de la glycation dans la physiopathologie

Nous savons que l'hyperglycémie chronique aboutit à la production importante des AGE qui vont pouvoir exercer leurs actions néfastes sur de nombreux tissus comme c'est le cas ici pour le rein. C'est ainsi que l'injection d'AGE sur une durée de cinq mois chez le rat non diabétique conduit à une atteinte rénale très proche de celle de la néphropathie diabétique (17)(160). Il semblerait que l'accumulation des AGE dans le rein soit précoce au cours de la néphropathie diabétique (17)(161). La CML et la pentosidine sont deux AGE très présents au niveau du rein lors de cette pathologie : la CML est répartie dans divers compartiments du rein par exemple au niveau du mésangium, des capillaires, des membranes basales glomérulaires et tubulaires ; la pentosidine, elle, est située principalement dans l'interstitium (17)(162).

L'un des principaux mécanismes permettant d'expliquer la toxicité rénale des AGE est la modification de la matrice extracellulaire (*figure 25*). Lors de la néphropathie diabétique, une accumulation de matrice extracellulaire se développe au sein de la membrane basale glomérulaire, tout comme dans le mésangium (158). Nous savons que la glycation des protéines extracellulaires induit une résistance à la protéolyse (163)(164). De plus, les AGE sont responsables d'un déséquilibre pathologique entre la synthèse et la dégradation de protéines extracellulaires, engendrant l'accumulation de collagènes, de laminines et de fibronectines (145)(165). Les AGE agissent en fait via le récepteur RAGE qui conduit à la production de divers facteurs de croissance et cytokines. L'un d'entre eux, le facteur de croissance TGF- β tient un rôle majeur dans la prolifération de la matrice via l'induction de la synthèse par les cellules rénales de composants extracellulaires dont des collagènes (types I, III et IV) et la fibronectine (141)(145). Il a d'ailleurs été démontré, chez le rat diabétique, que l'accumulation intrarénale de CML précède la surexpression de TGF- β et la surproduction de composants de la matrice (166). D'autres facteurs profibrosants sont synthétisés lors de l'activation du RAGE comme le CTGF (connective tissue growth factor) (167). L'augmentation du nombre de fibroblastes et de myofibroblastes ainsi que l'infiltration de macrophages favorisent l'accumulation excessive de matrice (145). Par ailleurs, on peut noter que l'expression de l'agent antifibrosant BMP-7 (bone morphogenetic protein-7) est

diminuée dans le rein du patient diabétique (168). La prolifération du mésangium gêne la filtration normale du sang, jusqu'à aboutir à l'occlusion capillaire et à l'inefficacité complète du glomérule (154)(164).

La formation de liaisons intermoléculaires suite à la glycation de protéines extracellulaires perturbe les propriétés de la membrane basale capillaire par une modification de sa densité, par son épaissement et l'augmentation de sa rigidité. Les interactions moléculaires qui ont habituellement lieu entre différents composants de la matrice sont modifiées suite à leur glycation, altérant par exemple les interactions conjointes entre la laminine et le collagène (145). La protéinurie diabétique s'explique ainsi par la liaison de la laminine à des produits glyqués qui de ce fait ne peut plus fixer les protéoglycanes. Or ce sont ces derniers composés qui confèrent en temps normal à la membrane basale glomérulaire une charge négative qui s'oppose à la fuite rénale de protéines (22). Ensuite, la glycation extracellulaire entache aussi les interactions entre les composants de la matrice extracellulaire et les cellules épithéliales glomérulaires perturbant le comportement de ces cellules ainsi que certaines de leurs fonctions (169).

Encore une fois, comme c'est le cas pour d'autres complications diabétiques, la stimulation du RAGE tient un rôle majeur dans la néphropathie diabétique. Ainsi, une étude chez des souris diabétiques génétiquement modifiées pour exprimer davantage le récepteur RAGE développent plus rapidement des lésions rénales que la souris diabétique qui dispose d'une moindre expression de ce récepteur (17)(170). Le RAGE est essentiellement présent à la surface des podocytes et voit son expression augmenter lors de la néphropathie diabétique (162). L'activation de ce récepteur conduit, comme nous l'avons vu dans d'autres tissus, à différents mécanismes toxiques : mise en place d'un stress oxydant, activation du facteur de transcription NF- κ B qui met en place des conditions inflammatoires avec une sécrétion de cytokines et le recrutement de cellules inflammatoires.

L'activation du RAGE induit la production de cytokines, de facteurs de croissance tels que VEGF et TGF- β avec comme conséquences l'expansion de la matrice mésangiale, l'augmentation de l'excrétion urinaire en albumine et le développement de la glomérulosclérose. L'activation du RAGE favoriserait également l'apoptose des podocytes (141)(171)(172).

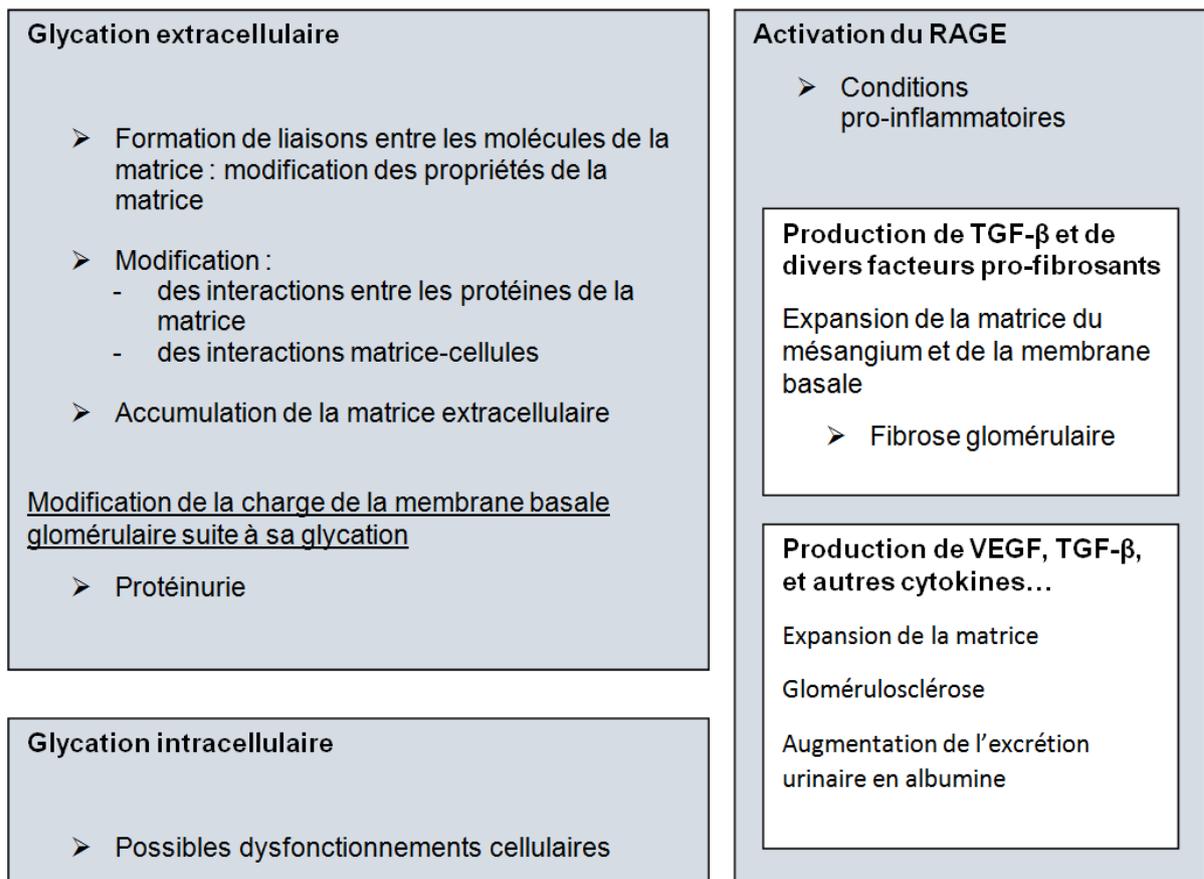


Figure 25 : Récapitulatif du rôle de la glycation dans la néphropathie diabétique

Les produits glyqués engendrent ainsi une toxicité rénale qui amoindrit progressivement la capacité de filtration du rein. C'est ainsi que de nombreux composés sanguins, normalement éliminés correctement par le rein, deviennent de moins en moins excrétés dans l'urine. Ainsi, la clairance des AGE est diminuée : il a été démontré qu'une augmentation des AGE sériques et tissulaires avait lieu lors d'une insuffisance rénale d'origine ou non diabétique. La mauvaise fonction rénale, qui peut être induite par les AGE, favorise ainsi l'accumulation de ces mêmes produits glyqués dans l'organisme (17)(173).

3.1.1.2.3. La neuropathie diabétique

L'épidémiologie

Le diabète est la première cause de neuropathie dans le monde. L'équilibre glycémique et la durée du diabète vont déterminer la survenue de cette complication. Sa

prévalence est estimée à 50% chez les sujets qui sont diabétiques depuis plus de 20 ans et à 50% chez les diabétiques âgés de plus de 65 ans (174).

Les différentes neuropathies diabétiques

On distingue plusieurs formes cliniques de neuropathies :

- les mononeuropathies ;
- les polyneuropathies ;
- la neuropathie autonome.

Les mononeuropathies

Les mononeuropathies représentent uniquement 10 à 15% des neuropathies diabétiques. Ces neuropathies surviennent souvent après 50 ans et se manifestent surtout par des signes moteurs déficitaires et des douleurs exacerbées la nuit.

Les membres inférieurs sont les plus souvent touchés formant alors une cruralgie. L'atteinte des nerfs oculomoteurs est fréquente et peut provoquer une paralysie oculomotrice.

Les polyneuropathies

Les polyneuropathies sont beaucoup plus fréquentes : elles représentent 80 à 85% des neuropathies diabétiques. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive caractérisée par une perte de la sensibilité, des paresthésies (fourmillements, picotements), des dysesthésies (sensations anormales provoquées par un stimulus ou un contact) accompagnées parfois de douleurs neuropathiques plus ou moins importantes, de type brûlure ou écrasement. Ces pertes de sensibilité se traduisent concrètement par une perte de la sensibilité à la douleur ainsi qu'au chaud et au froid. Les troubles sont bilatéraux, commencent puis prédominent aux pieds du fait de l'atteinte distale des fibres nerveuses les plus longues. Ensuite, les fibres nerveuses de plus en plus courtes sont concernées ; ainsi, les troubles sensitifs « montent » à partir des pieds et se rapprochent de la racine des membres inférieurs : on parle d'une progression « en chaussettes ». Enfin, les troubles apparaissent et évoluent de la même façon pour les membres supérieurs, du bout des doigts, « en gants », puis s'étendant sur les bras. Par la suite, dans des formes évoluées, le tronc voire même la face, peuvent aussi être touchés. Cette neuropathie est caractérisée par une progression qui s'étend sur plusieurs années et par une atteinte des fibres nerveuses en fonction de leur longueur ; c'est une neuropathie « longueur-dépendante ». Ces atteintes

entraînent souvent une perte de la nociception et sont donc susceptibles de rendre des plaies des membres inférieurs non perceptibles par le diabétique, favorisant la pathologie dite du « pied diabétique » (174)(175)(176).

La neuropathie autonome

Cette neuropathie, souvent associée à une polyneuropathie, concerne le système nerveux végétatif ; ainsi, elle peut toucher différents organes handicapant le patient diabétique. Par exemple, une dénervation cardiaque parasympathique entraîne une perte du baro-réflexe à l'origine d'une fluctuation tensionnelle. Une dénervation sympathique périphérique des membres inférieurs et de la région viscérale est à l'origine d'une hypotension orthostatique. Parmi les autres manifestations, il y a des troubles uro-génitaux comme l'impuissance ou l'altération débitométrique urinaire (qui favorise les infections urinaires) mais aussi des troubles digestifs comme des gastroparésies (trouble de la vidange gastrique) et des diarrhées (176).

Lors d'un diabète, le stade infraclinique de la neuropathie autonome cardiaque est fréquent et précoce. On peut en faire le diagnostic par un ensemble de tests évaluant les modifications de la fréquence cardiaque en relation avec le système nerveux autonome. La neuropathie autonome cardiaque est de mauvais pronostic cardiaque à cause de sa possible participation lors de l'ischémie myocardique silencieuse mais aussi car elle peut provoquer d'autres anomalies cardiaques comme des troubles du rythme ventriculaire suite à l'allongement de l'intervalle QT (177).

L'implication de la glycation dans la physiopathologie

Schématiquement, la neuropathie s'explique d'une part, par une accumulation axonale de produits issus des différentes voies métaboliques stimulées par l'hyperglycémie chronique, et d'autre part, par l'ischémie nerveuse qui provient des dysfonctions microvasculaires. Anatomiquement, la polyneuropathie diabétique associe perte axonale, dégénérescence de la partie distale des fibres nerveuses (dégénérescence wallérienne) et régénération, démyélinisation segmentaire et remyélinisation, prolifération schwannienne et anomalies des capillaires endoneuraux (174)(178)(179).

L'analyse de nerfs de patients diabétiques montre une présence accrue des AGE au niveau nerveux. Une accumulation de CML a été identifiée dans les nerfs périphériques. En effet, des dépôts sont situés en dehors des cellules : dans le périnèvre (gaine de tissu conjonctif entourant un ensemble d'axones), mais aussi fixés au collagène interstitiel. On

retrouve cet AGE également dans les cellules endothéliales et les péricytes des capillaires irriguant le nerf, ainsi que dans les axoplasmes (cytoplasme axonal) et les cellules de Schwann. Cet AGE est présent en plus forte concentration au sein des fibres nerveuses de sujets diabétiques. La forte concentration en AGE est corrélée à une réduction de la myélinisation des fibres nerveuses suggérant que les AGE ont un effet démyélinisant. Une colocalisation AGE/RAGE a été mise en évidence dans le nerf périphérique de patients diabétiques (180)(181).

La glycation et l'ensemble des mécanismes associés, dont nous avons déjà parlé auparavant, engendrent des altérations structurelles et fonctionnelles dans les fibres nerveuses. La mort cellulaire de cellules neuronales et de cellules de Schwann en présence d'AGE a d'ailleurs été démontrée *in vitro* (145)(182). De plus, les AGE modifient la myéline qui est alors phagocytée par des macrophages, occasionnant ainsi la démyélinisation segmentaire de l'axone. Les protéines du cytosquelette axonal, telles que la tubuline et l'actine, vont aussi être affectées par la glycation provoquant une perturbation du transport axonal puis l'atrophie voire même la dégénérescence de l'axone. La glycation extracellulaire de la laminine amoindrit la régénération neuronale. L'interaction AGE/RAGE au sein du nerf périphérique est également impliquée dans les dysfonctions neurologiques de la neuropathie diabétique par la mise en place d'un stress oxydant et de conditions pro-inflammatoires (181)(183). De plus, il ne faut pas oublier le rôle des produits intermédiaires de glycation : par exemple, le glycolaldéhyde a été incriminé dans une diminution de la viabilité de la cellule de Schwann de rat (184).

Les capillaires qui irriguent les nerfs sont eux aussi affectés par les AGE. En effet, la glycation extracellulaire provoque l'épaississement de la membrane basale et l'augmentation de la perméabilité pariétale par la modification de sa charge électrique. L'activation du RAGE endothélial des vaisseaux sanguins périneuraux et endoneuraux installe des conditions propices aux dysfonctions vasculaires. L'ensemble de ces processus liés à la glycation facilite les troubles circulatoires capillaires et la mise en place d'une hypoxie affectant le tissu nerveux (145)(185).

3.1.2. Le pied diabétique

Le terme de pied diabétique regroupe des plaies parfois anodines au départ mais qui ne cicatrisent pas, deviennent chroniques et s'aggravent. C'est la principale cause d'hospitalisation du diabétique. On estime que 15% des diabétiques sont ou seront un jour concernés par un ulcère du pied. Ces plaies peuvent rapidement s'aggraver et nécessiter

une amputation d'un orteil, du pied, voire même de la jambe. Le risque d'amputation est d'ailleurs augmenté par le diabète, et 5 à 10% des diabétiques en seront un jour victimes. En effet, plus de 50% des amputations de cuisse ou de jambe sont réalisées chez des diabétiques (186)(187).

Le diabète s'accompagne d'une faiblesse du système immunitaire qui pourrait faciliter les infections du pied. Nous avons d'ailleurs discuté du rôle de la glycation dans des défaillances du système immunitaire.

Les diabétiques à risque de plaies chroniques sont les diabétiques qui ont une neuropathie avec perte de sensibilité des membres inférieurs et ceux ayant une artériopathie des membres inférieurs. Les facteurs déclenchant la plaie sont parfois d'apparence anodine : chaussures inadaptées, déformations du pied, callosités, traumatismes mineurs (chocs, ongle incarné...), œdème...

La neuropathie est dangereuse pour le pied du diabétique car elle induit la perte de la sensation douloureuse, et l'organisme perd donc le message d'alerte qui permet à l'individu de réagir dès la survenue de la blessure. Si le patient n'a pas mal, peut-être qu'il ne constatera pas la plaie ou, s'il la remarque, il aura tendance à la négliger, favorisant ainsi le retard de la prise en charge ou nuisant à l'observance du traitement. De plus, les troubles moteurs et les troubles de sensibilité associés à la neuropathie sont responsables de déformations du pied. En effet, lors de l'atteinte de nerfs moteurs, il se met en place une atrophie des muscles du pied qui modifie sa statique : le pied devient creux et les orteils se rétractent vers le sol. Cette déformation du pied est à l'origine d'appuis anormaux et d'une hyperpression plantaire qui favorisent l'hyperkératose et la survenue d'une plaie. La callosité formée au niveau d'un point d'appui, souvent sous la tête des métatarsiens, se comporte comme un corps étranger car elle augmente de manière importante la pression exercée sur les tissus sous-cutanés notamment lors de la marche. Le risque est alors que cette callosité évolue vers l'infection pour former un abcès, s'ouvrant à l'extérieur et creusant dans les parties molles ou vers l'os pour former le classique mal perforant plantaire.

L'artériopathie est le second facteur de risque podologique car les lésions ischémiques de l'artériopathie diabétique empêchent la cicatrisation normale d'une plaie qui s'installe de ce fait dans la chronicité. Une surinfection de la plaie peut alors rapidement constituer une gangrène. De plus, l'artérite peut être elle-même responsable de la plaie par la réalisation de lésions trophiques propres (ulcère artériel, nécrose cutanée) (188)(189).

Moyens de prévention

La qualité du contrôle glycémique est déterminante afin d'éviter l'apparition de toutes les complications diabétiques à l'origine du pied diabétique. Ensuite, il est important que le médecin examine au moins une fois par an les pieds du patient afin de dépister une neuropathie diabétique. A l'examen clinique, le pied neurologique est caractérisé par une certaine chaleur, une peau sèche et épaisse, une hyperkératose aux points d'appui, une déformation ainsi qu'une abolition des réflexes. La perte de sensibilité est mesurée à l'aide d'un diapason par une diminution de la perception vibratoire. L'artériopathie est dépistée elle aussi et le médecin recherche alors une disparition des pouls au niveau du pied et mesure la pression artérielle à la cheville (qui en temps normal ne doit pas être inférieure à celle du bras). Quant au patient, il doit lui-même inspecter régulièrement ses pieds et respecter quelques règles : ne pas marcher pieds nus, établir une hygiène rigoureuse des ongles et des espaces interdigitaux, hydrater ses pieds, porter éventuellement des chaussures orthopédiques qui permettent de réduire les hyperpressions cutanées. Les soins procurés par un podologue sont également à conseiller (189).

Traitement

Le but est d'aider la cicatrisation de la plaie par des pansements adaptés, des soins infirmiers réguliers et l'utilisation de chaussures d'usage thérapeutique permettant la décharge du pied afin d'éviter des appuis trop importants au niveau de la plaie. Le traitement de l'artériopathie par revascularisation peut être nécessaire. L'utilisation d'antibiotiques est inconstante mais elle est indiquée en cas de plaie infectée avec des signes locaux et généraux de gravité (190).

3.2. La glycation endogène et le vieillissement

Le vieillissement correspond à une altération globale d'un ensemble de fonctions physiologiques et à une plus grande susceptibilité face à différentes maladies. Le vieillissement est également associé à un état inflammatoire chronique de bas niveau qui se traduit par une augmentation dans la circulation sanguine de médiateurs inflammatoires tels que les cytokines. Cet état inflammatoire contribuerait aux perturbations fonctionnelles, au développement de maladies chroniques et à la fragilité qui surviennent tout au long du vieillissement (191)(192).

Les mécanismes à l'origine du vieillissement ne sont pas encore totalement élucidés. De nombreux travaux argumentent depuis 1956 que le stress oxydant est l'un de ces mécanismes par l'accumulation de molécules oxydées, l'apparition de mutations de l'ADN, l'agrégation des protéines et l'oxydation des lipides (87). La glycation est une voie chimique souvent couplée à des réactions d'oxydoréduction, qui contribue aussi au vieillissement par différents mécanismes délétères : altération moléculaire, accumulation et réticulation de protéines au sein des tissus, activation cellulaire avec production de molécules pro-inflammatoires et induction d'un stress oxydant. Des études ont également décrit la glycation des histones de l'ADN, mais son rôle dans le vieillissement est encore étudié (191)(193)(194).

Il semblerait que la glycation participe au vieillissement de l'ensemble de l'organisme, et des accumulations d'AGE ont d'ailleurs été retrouvées dans de nombreuses parties du corps : le sang, les parois vasculaires, la rétine, le cristallin, le rein, le cerveau, les nerfs périphériques, les articulations, la peau (30)(37). Des travaux ont pu mettre en évidence cette accumulation d'AGE au cours du vieillissement. Par exemple, le taux de pentosidine a été mesuré dans le cartilage humain : il est multiplié par cinquante entre l'âge de vingt ans et l'âge de quatre-vingts ans (30). Une autre étude a révélé l'augmentation avec l'âge de la valeur sanguine de CML et mis en évidence sa corrélation avec l'augmentation de la concentration plasmatique de 8-isoprostane, un marqueur de stress oxydant (plus précisément de peroxydation lipidique endogène) (192).

Enfin, nous avons déjà étudié le rôle de la glycation dans les complications liées au diabète mais la glycation participerait aussi au développement de pathologies qui surviennent au cours du vieillissement de patients non diabétiques : néphropathies, maladies neurodégénératives, angiopathies... (3)(4)(6). Les AGE et le RAGE pourraient également être impliqués dans le développement de cancers (195)(196).

Pourquoi les effets de la glycation augmentent avec le temps ?

Tout d'abord, notons que la fonction rénale diminue avec l'âge. Ainsi, la capacité d'élimination rénale des AGE peut être facilement dépassée, notamment en présence d'un diabète ou d'un apport excessif en AGE exogènes. Ce postulat explique en partie l'accumulation des AGE au sein de l'organisme âgé (17).

Ensuite, comme nous l'avons vu, la glycation endogène est influencée par la durée de la réaction (qui augmente avec le vieillissement) et par la présence et la durée d'une

hyperglycémie. En conditions non diabétiques, la glycation basale étalée sur de nombreuses années participe au vieillissement et peut favoriser la survenue de différentes pathologies. On peut alors faire l'hypothèse que la glycation basale exerce des effets délétères proches de ceux induits par le diabète, mais qu'ils s'exprimeraient plus tardivement et souvent à un niveau plus bas. D'ailleurs, certaines des maladies liées au vieillissement sont proches des complications diabétiques : complications cardiovasculaires, insuffisance rénale, troubles oculaires... Les périodes d'hyperglycémies isolées, telles que l'on peut en subir à la suite d'un repas riche ou lors de l'ingestion d'un aliment à indice glycémique élevé, sont susceptibles de favoriser la réaction de glycation endogène. Cependant, il est difficile de recenser des études qui argumentent cette hypothèse (197). En effet, notons que l'hyperglycémie doit être suffisamment importante et durable pour favoriser vraiment la formation de produits glyqués. Les hyperglycémies isolées que je viens de mentionner sont-elles suffisantes ? (33) Nous pouvons tout de même noter que plusieurs expériences chez le rat ont montré qu'une restriction alimentaire globale diminue l'accumulation tissulaire de produits de glycation puis préserve du vieillissement les structures et les fonctions rénales et vasculaires. La restriction alimentaire tiendrait ces effets d'un abaissement de la glycémie et d'une préservation de l'action de l'insuline (35). On peut également faire l'hypothèse que la restriction alimentaire limite la consommation d'AGE exogènes. Dans une autre étude, la restriction alimentaire des rats a même permis l'augmentation de leur durée de vie (198). La quantité et la qualité de l'alimentation semblent donc bien influencer la réaction de glycation endogène.

Le rôle de la glycation dans quelques pathologies osseuses, musculaires et oculaires associées au vieillissement

L'accumulation des AGE au cours du vieillissement est surtout notable au niveau des structures qui contiennent du collagène. Ainsi, l'accumulation des produits de glycation au sein des tissus est corrélée avec l'augmentation de la rigidité des artères, des tendons, de la peau (30). La glycation semble intervenir dans différents mécanismes pathologiques que l'on peut rencontrer lors du vieillissement. Par exemple, la glycation contribue à la diminution de la densité osseuse associée à l'âge favorisant ainsi le développement de l'ostéoporose (199).

Les AGE participent au vieillissement des muscles squelettiques. Lors du vieillissement, il se produit une perte de la masse et de la force musculaires pouvant favoriser la fragilité et la dépendance de la personne âgée. Les AGE exercent leur action

pro-inflammatoire par l'activation du RAGE au sein du muscle, ils participent à des dysfonctions de la circulation microvasculaire du muscle squelettique et forment des réticulations à partir des protéines extracellulaires musculaires. Une augmentation des AGE sériques a d'ailleurs été indépendamment associée à une faible vitesse de marche et à une force de préhension amoindrie chez la personne âgée (191).

La glycation intervient aussi dans le processus physiopathologique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). C'est une dégradation de la macula d'origine multifactorielle qui peut conduire à la perte de la vision centrale. Elle touche les plus de cinquante ans. Des dépôts extracellulaires appelés drusens s'accumulent tout au long de la vie et sont caractéristiques de la maculopathie liée à l'âge, une phase le plus souvent asymptomatique. On distingue ensuite deux formes dégénératives tardives qui sont toutes les deux responsables de troubles visuels, d'une baisse d'acuité voire même de la perte de la vision centrale. La DMLA atrophique est la plus fréquente et correspond à une apoptose des cellules rétinienne. La DMLA exsudative ou néovasculaire est moins fréquente mais évolue plus rapidement. Cette deuxième forme se caractérise par la formation de nouveaux vaisseaux sous la rétine (200)(201). Les drusens sont composés de déchets cellulaires et contiennent des AGE mais aussi des agrégats de peptides bêta-amyloïde qui, comme dans la maladie d'Alzheimer, pourraient avoir une importance particulière dans la physiopathologie de la DMLA (202). Les AGE sont retrouvés au niveau de l'épithélium pigmenté et de la membrane de Bruch dans les rétines du patient atteint de DMLA (203). On peut remarquer une colocalisation des AGE et du RAGE (37). L'activation de ces récepteurs conduit à une inflammation chronique avec une sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance. L'agression cellulaire continue conduit à l'atrophie des cellules de l'épithélium pigmentaire lors de la DMLA atrophique. La production de VEGF, favorisée par l'activation du RAGE, participe à la néovascularisation de la DMLA exsudative (201)(203)(204).

Par ailleurs, une accumulation des AGE au niveau d'une autre partie de l'oeil, le cristallin, perturbe les propriétés optiques de celui-ci et participe à son opacification lors de la cataracte (36)(205)(206).

Glycation et vieillissement articulaire

Les AGE s'accumulent dans le cartilage et favorisent le développement de l'arthrose. L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue. C'est une maladie handicapante dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle s'accompagne d'une dégénérescence du cartilage. Plusieurs facteurs mécaniques qui se traduisent souvent par une hyperpression sur

l'articulation (surpoids, port de charges lourdes, malformations articulaires...) et des facteurs cellulaires participent à la rupture de l'équilibre anabolisme-catabolisme du cartilage. Une expérience *in vivo* chez le jeune chien a permis d'étudier les conséquences de la présence des AGE au sein de l'articulation. Chez un groupe de chiens, des injections intra-articulaires de sucre ribose ont été réalisées (groupe traité), tandis qu'un autre groupe recevait des injections d'une solution tamponnée de phosphate (groupe témoin). Par la suite, les chercheurs ont généré une instabilité articulaire par l'intermédiaire d'une section chirurgicale du ligament croisé antérieur. Sept semaines plus tard, les observations de l'articulation des chiens de ces deux groupes montrent que les injections du groupe traité ont été à l'origine d'une plus grande accumulation d'AGE au sein du cartilage, ceci dans des proportions semblables à des valeurs observées chez de vieux chiens. De plus, la comparaison de l'articulation incriminée des chiens du groupe traité et de celle du groupe témoin a montré une augmentation des signes d'arthrose chez les chiens du groupe traité. En effet, chez ces chiens, les dommages du collagène sont plus importants, ce qui a favorisé la libération des protéoglycanes. Les capacités de réparation tissulaire sont aussi moins bonnes : il y a une diminution de la synthèse et de la rétention de nouveaux protéoglycanes dans la matrice. Le score de Mankin, un score histologique de dégénérescence cartilagineuse, est également augmenté chez les chiens du groupe traité (30).

Les produits de glycation peuvent être retrouvés au sein de l'articulation dans le liquide synovial et le cartilage. Les AGE s'accumulent dans la matrice extracellulaire du cartilage lors du vieillissement, et ils réalisent des liaisons intermoléculaires qui perturbent ses propriétés physiques et augmentent sa rigidité : le cartilage devient alors davantage vulnérable à des dommages (207)(208). De nombreuses activités cellulaires au sein du cartilage sont aussi modifiées par la présence des AGE (30). Les AGE articulaires diminuent aussi le renouvellement de la matrice extracellulaire exercé par le chondrocyte, et la capacité de réparation tissulaire est alors amoindrie favorisant l'usure du cartilage lors de l'arthrose (209).

L'accumulation articulaire des AGE favorise ainsi le développement de l'arthrose, voyons maintenant le rôle de la glycation dans le vieillissement de la peau.

Glycation et vieillissement cutané

Au fil des années, la peau devient plus sèche, plus fine, moins élastique, des taches et des rides apparaissent. Le vieillissement de la peau est fortement influencé par des facteurs extérieurs tels que le tabac, les rayons ultraviolets (UV), la pollution et l'hygiène de vie. La

glycation est un processus qui participe de multiples façons au vieillissement cutané (*figure 26 et figure 27*).

La peau âgée est caractérisée par une diminution de l'épaisseur de l'épiderme, une disparition des papilles dermiques, une atrophie et une désorganisation de la matrice extracellulaire du derme (présence de faisceaux de collagène morcelés et de fibres élastiques dénaturées et épaissies). Les UV favorisent le processus de vieillissement cutané par divers mécanismes (induction d'un stress oxydant, augmentation de la production de métalloprotéases...). La peau âgée qui est exposée au soleil est ainsi caractérisée par notamment, une plus nette accumulation des fibres élastiques dénaturées : on parle d'élastose solaire.

Les AGE s'accumulent avec l'âge au sein de la matrice extracellulaire du derme et de l'épiderme. Ils sont retrouvés fixés aux composants de la matrice extracellulaire à longue durée de vie comme le collagène et l'élastine, et participent à des liaisons intermoléculaires. La glycation de la peau modifie alors ses propriétés physiques et engendre sa rigidification et une diminution de son élasticité (48). Notons que le récepteur RAGE est très représenté dans la peau, et on le retrouve notamment sur les kératinocytes, les fibroblastes et les cellules dendritiques (210). Son activation contribue à des modifications d'activité cellulaire et à la production de cytokines et de facteurs de croissance (211).

Une étude *in vitro* a démontré que les AGE de l'épiderme pouvaient perturber les fonctions de migration et de prolifération des kératinocytes de l'épiderme, favorisant ainsi les problèmes de cicatrisation des plaies chroniques (212). De plus, l'accumulation des AGE pourrait avoir un effet direct ou indirect sur la pigmentation cutanée (213). Des études *in vitro* ont montré que la CML fixée au collagène cutané stimule l'apoptose de fibroblastes humains par l'activation du RAGE (214). De plus, il a été démontré que les fibroblastes humains incubés en présence d'AGE évoluent davantage vers un phénotype de sénescence cellulaire (215). Les AGE pourraient ainsi favoriser les processus de sénescence et d'apoptose cellulaires contribuant à la perte de cellules observée lors du vieillissement cutané (48).

Ensuite, les AGE modifieraient l'équilibre et la stabilité de la peau en modulant la synthèse de molécules de la matrice extracellulaire réalisée par les fibroblastes et en agissant sur la synthèse des métalloprotéases (qui sont les enzymes qui dégradent ces mêmes molécules). Les résultats de travaux cherchant à montrer l'effet des AGE sur la synthèse de ces enzymes peuvent présenter des résultats différents. Cependant, il semblerait tout de même que la glycation de la matrice extracellulaire faciliterait sa dégradation en favorisant la synthèse ou l'activation de métalloprotéases (48)(216)(217). Afin de déterminer les effets de la glycation sur le vieillissement cutané, une étude *in vitro* a

consisté à développer un modèle tridimensionnel de peau reconstruite avec une partie dermique dont le collagène a été modifié par la glycation. Ce modèle a mis en évidence un ensemble de modifications telles qu'une activation des fibroblastes, une augmentation de la synthèse de procollagène de type III et de collagène de type IV, une augmentation de la synthèse de métalloprotéases (MMP-1, MMP-2, et MMP-9) et une modification des intégrines alpha-6 et bêta-1 de l'épiderme. Ces modifications sont similaires à celles observées lors du vieillissement cutané (48)(218). Les perturbations de la matrice extracellulaire causées par la glycation semblent donc participer au vieillissement cutané. Notons que la formation des rides est un processus bien connu du vieillissement de la peau qui résulterait de mécanismes complexes et encore peu connus (facteurs mécaniques, facteurs chimiques...). Les dérèglements cutanés engendrés par la glycation sont importants, la participation de la glycation dans la formation des rides n'est donc pas à exclure, bien qu'elle ne soit pas encore démontrée.

Les molécules intracellulaires sont aussi concernées par la glycation. Par exemple, les activités des enzymes du protéasome sont diminuées *in vitro* suite à leur glycation, et la glycation diminuerait ainsi le processus de destruction de protéines anormales (48). Un autre exemple : les filaments intracellulaires de vimentine, que l'on trouve à l'intérieur des fibroblastes, subissent fortement la glycation, et ces filaments se redistribuent alors en agrégats périnucléaires. La modification de ces filaments entraîne une diminution de la propriété de contraction des fibroblastes sur gel de collagène, indiquant ainsi que les fibroblastes interagissent différemment avec leur environnement matriciel (219). La glycation de l'ADN des cellules cutanées pourrait elle aussi favoriser le vieillissement de la peau en affectant la croissance cellulaire (52).

Nous savons que l'exposition au soleil participe au vieillissement de la peau. Les UVA sont les grands responsables du photovieillissement, car ils favorisent la formation de radicaux libres par l'intermédiaire de produits glyqués mais aussi, grâce à d'autres mécanismes complexes. L'exposition aux UVA de certains produits glyqués contenus dans la peau, tels que la pentosidine, génère des radicaux libres nocifs. Cette production d'ERO dépend de la concentration en AGE mais aussi de la dose d'UVA (48). Les effets néfastes de l'exposition aux UVA de cellules en présence d'AGE ont été démontrés *in vitro* avec les fibroblastes cutanés humains : ils subissent des dommages, comme le montre l'augmentation de la concentration en lactate déshydrogénase (marqueur de dommage cellulaire) et leur viabilité est également diminuée (220)(221). De plus, avec le vieillissement, la peau est davantage vulnérable aux effets délétères des radicaux libres car l'activité des systèmes enzymatiques antioxydants diminue avec l'âge. La glycation semble participer à cette perte d'activité enzymatique, et il a été par exemple démontré une inactivation de la

catalase et de la superoxyde dismutase suite à leur glycation (222). Notons que les radicaux libres favorisent à leur tour la formation de produits glyqués, et le phénomène est alors auto-entretenu.

L'exposition solaire favorise par ailleurs les processus délétères liés à la glycation car elle stimule la formation des AGE et induit une augmentation de l'expression du RAGE cutané (48)(223). Dans les zones d'élastose solaire, on note une colocalisation de CML et d'élastine modifiée, et ainsi, il est probable que les AGE soient parmi les responsables de l'élastose solaire (48)(224)(225).

La glycation participe au vieillissement cutané en affectant à la fois les cellules résidentes, leurs synthèses et l'organisation de la matrice (48).

<p>Glycation au sein de la matrice extracellulaire de l'épiderme et du derme</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Rigidification de la peau et diminution de son élasticité ➤ Activation du RAGE : sécrétions de cytokines et de facteurs de croissance ➤ Induction de la sénescence et de l'apoptose des fibroblastes et perturbations des kératinocytes ➤ Modulation de la synthèse de composants de la matrice extracellulaire et des métalloprotéases
<p>Glycation intracellulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Moindre efficacité du protéasome lors la glycation de ses enzymes ➤ Accumulation de la vimentine glyquée au sein des fibroblastes et diminution de l'activité contractile de ces cellules sur gel de collagène ➤ Glycation de l'ADN pouvant provoquer des perturbations cellulaires
<p>Effets des UV</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Effet des UVA sur certains AGE cutanés : Stimulation de la production d'ERO qui sont moins facilement prises en charge suite à la glycation de la catalase et de la superoxyde dismutase ➤ Stimulation par l'exposition solaire de la production des AGE et de l'expression du RAGE cutané ➤ Participation probable des AGE dans l'élastose solaire

Figure 26 : Récapitulatif des effets (suggérés par différentes études) de la glycation sur le vieillissement cutané (48)

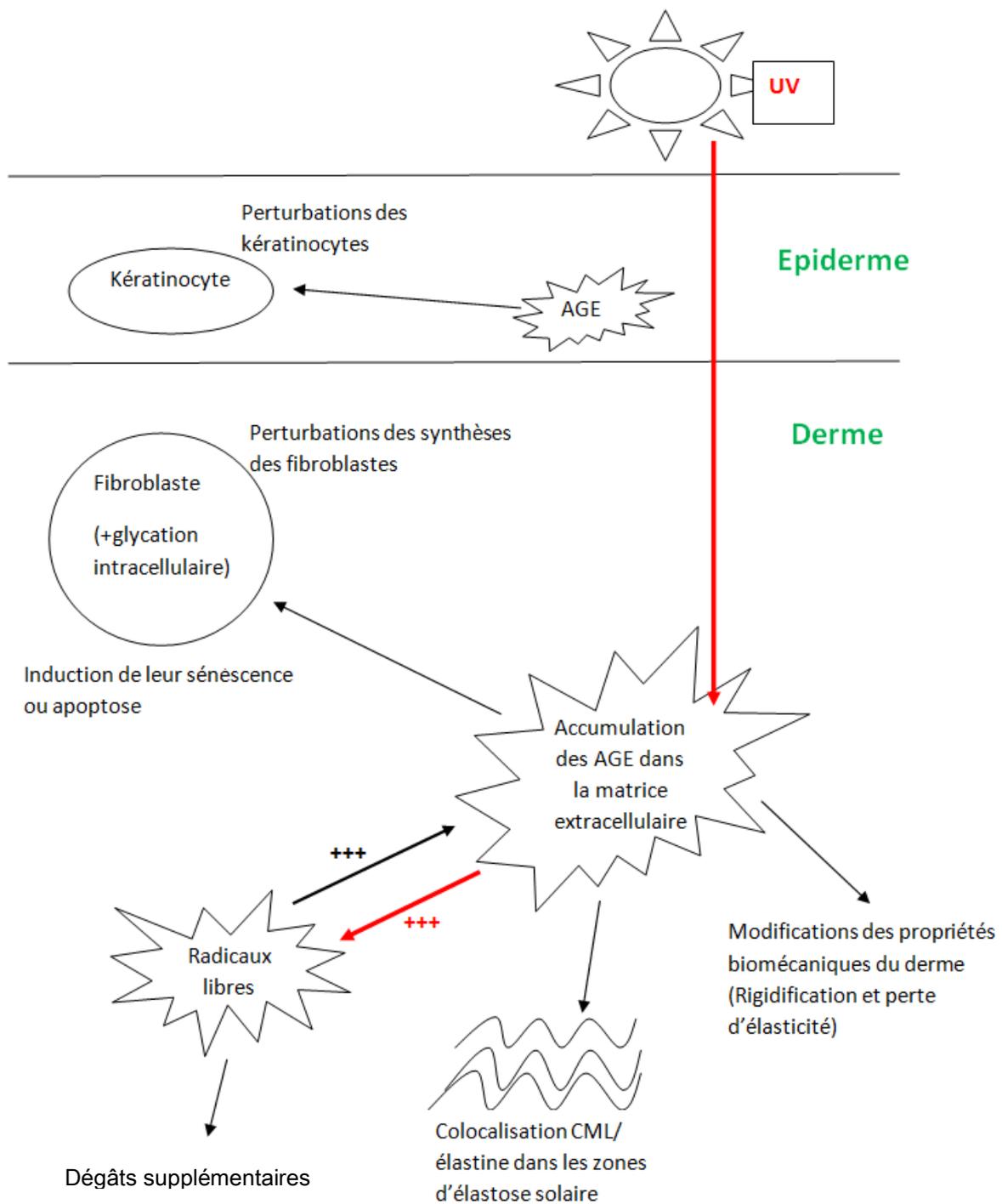


Figure 27 : Schéma des effets (suggérés par différentes études) de la glycation sur le vieillissement cutané (adapté de (48))

La glycation et diverses pathologies associées au vieillissement

La glycation interviendrait ainsi dans de nombreux phénomènes pathologiques chez le sujet diabétique et non diabétique (*figure 28*).

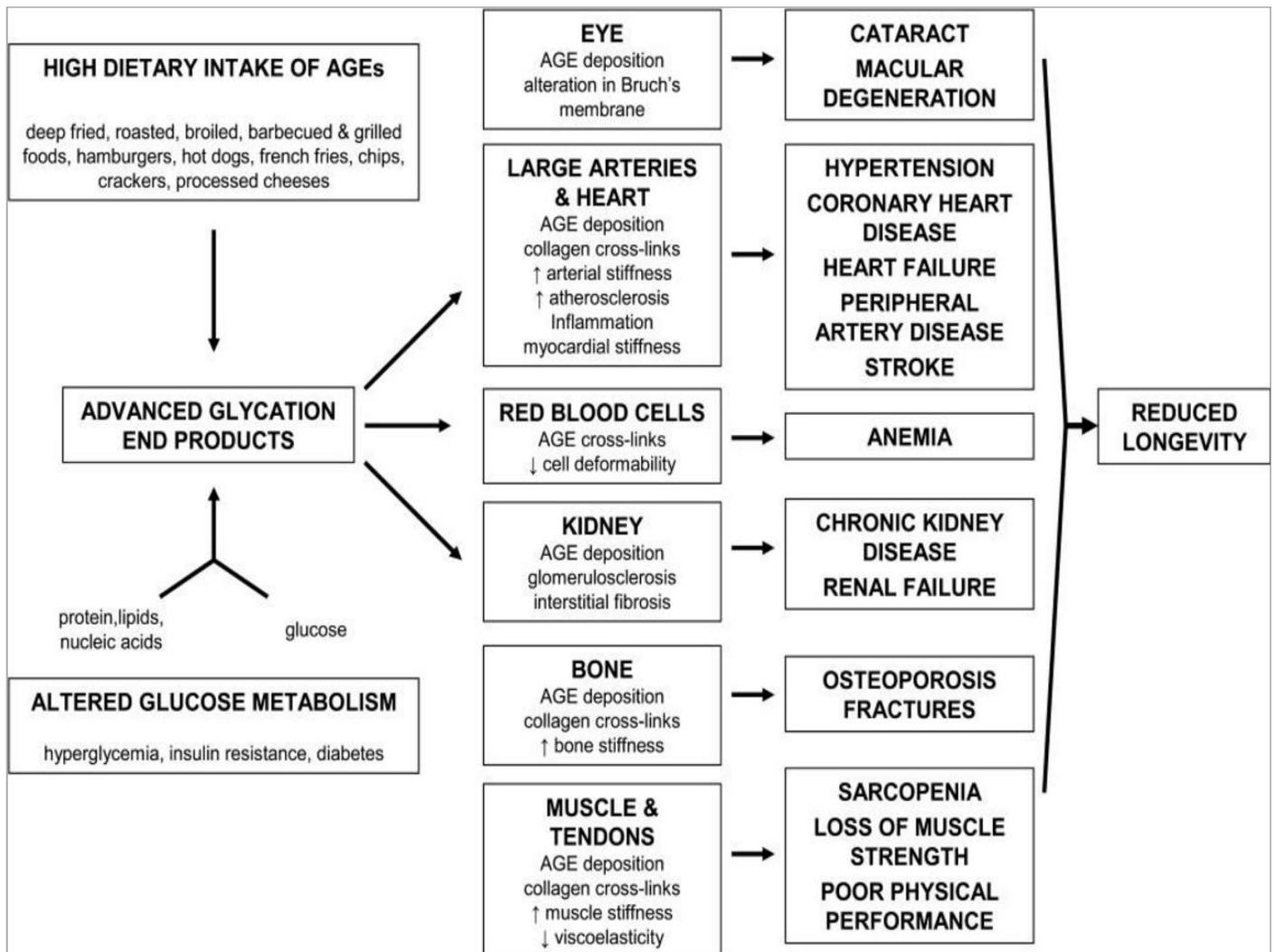


Figure 28 : Les pathologies associées à la glycation (206)

Prenons l'exemple de la cataracte qui est une pathologie liée au vieillissement et favorisée par le diabète. Lors d'une étude, la concentration sérique en AGE a été mesurée chez cinq groupes de patients : des patients âgés ayant une cataracte avec diabète (groupe 1) ou sans diabète (groupe 2), un troisième groupe de patients âgés ayant uniquement un diabète et un quatrième groupe de patients âgés sains. Le cinquième groupe regroupait des sujets jeunes et sains. Les concentrations sériques les plus élevées en AGE ont été retrouvées chez les patients ayant une cataracte (diabétiques et non diabétiques). Les

diabétiques sans cataracte montraient une concentration sérique inférieure, suivis par les patients âgés sains. Chez les sujets jeunes et sains, les concentrations sériques étaient nettement inférieures aux quatre groupes de personnes âgées. Cette étude nous amène à plusieurs constatations :

- ici, la concentration en AGE est la plus importante chez les patients ayant une cataracte, qu'ils soient diabétiques ou non. Ceci est une preuve qu'une hyperglycation peut être impliquée dans le développement de pathologies sans lien avec le diabète ;
- ensuite, nous pouvons noter que la concentration en AGE est plus importante chez les sujets âgés que chez le groupe de sujets jeunes : on remarque alors l'accumulation des AGE avec le vieillissement ;
- les sujets diabétiques et âgés ont une concentration en AGE plus importante que les sujets âgés sains : on observe l'effet inducteur du diabète sur la glycation ;
- les patients âgés et diabétiques ont une concentration en AGE plus importante que les patients âgés sains et une concentration encore plus importante que les sujets jeunes et sains. Ceci semble démontrer que les effets du vieillissement et du diabète sur l'accumulation des produits de glycation « s'additionnent » (5).

Voyons maintenant plus précisément le rôle que peut jouer la glycation lors de la maladie d'Alzheimer.

3.3. L'implication de la glycation dans la maladie d'Alzheimer

3.3.1. La physiopathologie de la maladie

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative se caractérisant par une mort neuronale. Cette maladie touche le plus souvent les personnes âgées de plus de soixante-cinq ans. Elle se manifeste par la perte progressive des facultés cognitives et une réduction concomitante et considérable de l'autonomie du malade. Différentes facultés sont touchées : la mémoire, l'orientation dans le temps et l'espace, le langage, le raisonnement, avant d'aboutir à différentes formes de démence. On associe souvent cette maladie à la perte de la mémoire car ce sont les neurones de l'hippocampe, structure jouant un rôle essentiel dans le processus de mémorisation, qui sont les premiers à être affectés.

Malheureusement, ce phénomène s'étend progressivement vers différentes parties du cortex cérébral aboutissant à une atrophie corticale. Le poids du cerveau diminue et les ventricules, espaces remplis de liquide céphalo-rachidien, vont s'élargir lors de la progression de la maladie.

Le nombre de personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer est considérable : 900 000 personnes étaient touchées en France en 2014. Ce nombre augmente avec l'allongement de la durée de vie : ainsi, on estime que 1,3 million de personnes seront atteintes en 2020. La prise en charge thérapeutique reste limitée à des traitements symptomatiques aux effets modérés : il existe les anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, galantamine) et un antiglutamate (mémantine) (226)(227).

Comme mentionné plus haut, la maladie d'Alzheimer résulte de deux processus pathologiques se développant d'abord dans l'hippocampe et se propageant ensuite au niveau du cortex cérébral : l'agrégation de la protéine tau au sein des neurones et l'accumulation du peptide bêta-amyloïde à leur surface.

La protéine tau est une protéine qui se trouve principalement dans les axones des neurones. Elle interagit avec les microtubules à l'aide de liaisons, afin de favoriser leur assemblage et leur stabilité. La protéine tau est donc une protéine structurale qui dispose d'un rôle fondamental dans l'activité neuronale. Les microtubules maintiennent en effet l'organisation spatiale du neurone et assurent le transport axonal de divers matériaux et nutriments du corps cellulaire vers les extrémités nerveuses. Un excès de phosphorylation de cette protéine est à l'origine de son agrégation intra-neuronale. Cette protéine s'accumule sous forme de filaments en hélice. L'organisation spatiale du neurone est modifiée, le transport intra-neuronale est perturbé. Cette accumulation de filaments protéiques constitue la dégénérescence neurofibrillaire, elle provoque à terme la mort du neurone (226)(228).

Le peptide bêta-amyloïde (peptide A β) est une protéine extracellulaire issue de la coupure enzymatique par les enzymes β - et γ -sécrétases de la protéine transmembranaire APP (amyloid precursor protein). En condition normale, le peptide A β est ensuite dégradé dans l'organisme. Dans la maladie d'Alzheimer, un déséquilibre est créé, il semblerait que la production enzymatique du peptide A β augmente et que son hydrolyse enzymatique soit moins importante. Il s'accumule alors en fibrilles insolubles à la surface des neurones et forme les plaques amyloïdes appelées également plaques séniles. Ces plaques généreraient une entrée massive de calcium par l'intermédiaire de canaux, à l'origine d'une dégénérescence neuronale. Contrairement aux dégénérescences neurofibrillaires, la progression des plaques séniles n'est pas corrélée aux symptômes de la maladie (228)(229).

Ces dépôts amyloïdes sont aussi retrouvés dans la paroi des vaisseaux cérébraux, à l'origine de ce que l'on appelle l'angiopathie amyloïde (230).

Les scientifiques cherchent encore à établir s'il existe une corrélation entre les dépôts du peptide A β et ceux de la protéine tau et si la formation de l'un de ces deux dépôts est la conséquence de la présence initiale de l'autre. L'hypothèse privilégiée est celle de la cascade amyloïde. Selon cette hypothèse, ce serait l'accumulation du peptide A β qui induirait une toxicité neuronale. La formation des plaques amyloïdes provoquerait de façon indirecte un excès de phosphorylation de la protéine tau à l'origine de la dégénérescence neurofibrillaire. Ce processus mettrait des dizaines d'années avant de se traduire par des symptômes (226). Ces lésions provoquent la mort de nombreux neurones.

3.3.2. L'hypothèse de la contribution des glucides dans la maladie d'Alzheimer

Des études ont prouvé que le diabète augmentait le risque de développer la maladie d'Alzheimer. L'étude Rotterdam a porté sur plus de 6000 patients indemnes de démences dont environ 11% présentaient un diagnostic de diabète sucré. Le suivi d'un an de ces sujets a révélé que le diabète exposait les patients à un risque presque deux fois plus grand de démence et de maladie d'Alzheimer. Le risque le plus élevé a été trouvé chez les diabétiques traités par insuline. La Honolulu-Asia Aging Study a démontré que les sujets diabétiques présentaient un risque significativement plus grand de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire (231)(232)(233).

Néanmoins, d'autres études ont abouti à des conclusions différentes. Une étude américaine a évalué la corrélation entre le diabète et différentes démences chez les résidents d'un établissement de soin de longue durée. Cette étude n'a pas montré de corrélation entre diabète et maladie d'Alzheimer : seulement 6% des sujets ayant la maladie d'Alzheimer étaient diabétiques. En revanche, les chercheurs ont remarqué un lien entre diabète et démence vasculaire : un peu plus de 47% des sujets souffrant de ce type de démence étaient diabétiques (234). Une étude canadienne n'a montré aucune corrélation entre le diabète et l'incidence de toutes les démences mais a estimé que le diabète s'accompagnait d'un risque deux fois plus important de développer des atteintes cognitives vasculaires. Une autre étude, suédoise cette fois-ci, n'a établi aucun lien entre le diabète et le risque de maladie d'Alzheimer en l'absence de l'allèle ApoE e4 ou d'hypertension systolique sévère (231)(235)(236). Par ailleurs, une étude histologique post-mortem de sujets atteints par la maladie d'Alzheimer n'a pas montré une plus grande densité de dépôts protéiques caractéristiques chez les sujets diabétiques (237).

Face à de tels résultats contradictoires, l'hypothèse de l'implication dans la maladie d'Alzheimer d'une augmentation de la glycation (associée à une hyperglycémie chronique) n'est pas clairement démontrée. Néanmoins, de récentes études utilisant des méthodes de détection par anticorps ont pu localiser des produits glyqués au niveau de différentes lésions de la maladie. En effet, la présence de pentosidine et de pyrraline a été mise en évidence au niveau des plaques amyloïdes et des dépôts neurofibrillaires (238). Au cours de la maladie, les produits de glycation seraient, d'après une étude, principalement présents au sein même des neurones, au niveau des dépôts neurofibrillaires (239). En effet, des AGE dérivés du glycéraldéhyde ont été essentiellement retrouvés dans le cytosol des neurones, notamment au niveau de l'hippocampe et du gyrus para-hippocampique. Les AGE sont également présents au niveau des corps de Hirano, des inclusions cytoplasmiques qui s'accumulent lors de la maladie d'Alzheimer (240)(241). Par ailleurs, les produits de glycation peuvent aussi être identifiés lors de différentes maladies neurodégénératives comme la maladie de Pick ou la sclérose latérale amyotrophique (239)(240).

Outre le fait de constater la présence des produits glyqués au sein même des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, il est établi que les AGE participent à des mécanismes neurotoxiques.

3.3.3. Les AGE et leur neurotoxicité dans la maladie d'Alzheimer

Tout d'abord, les AGE dérivant du glycéraldéhyde, exercent une toxicité directe sur les neurones en provoquant leur apoptose, faisant de ces produits glyqués des fragments neurotoxiques importants dans la maladie d'Alzheimer (240).

Le RAGE est impliqué dans des mécanismes neurotoxiques. Ce récepteur est exprimé dans le cerveau à la surface cellulaire des neurones, des astrocytes, des cellules de la microglie et des cellules vasculaires. On constate une augmentation de son expression dans les régions du cerveau atteintes par la maladie comme au niveau de l'hippocampe. Les AGE, le peptide A β et d'autres molécules telles que les protéines de la famille des s/100 calgranulines ou l'amphotérine activent le RAGE et déclenchent un stress oxydant et plusieurs signaux intracellulaires en cascade favorisant la dégénérescence neuronale. L'accumulation des AGE et du peptide A β dans les plaques amyloïdes induit la surexpression du RAGE au sein du cerveau lors de la maladie d'Alzheimer (242)(243). La présence importante de cellules gliales activées et la synthèse accrue de médiateurs de l'inflammation contribueraient à la mise en place d'un stress oxydant et d'une inflammation chronique au sein du cerveau (243)(244)(245). L'activation du RAGE provoque différentes

dysfonctions neuronales : par exemple, des études ont montré qu'elle peut causer une altération de la transmission synaptique ou encore une diminution de la plasticité neuronale. Elle entraîne également des dysfonctions mitochondriales qui contribuent à la dégénérescence neuronale (243). L'activation du RAGE favorise aussi l'accumulation du peptide A β et le développement de la plaque amyloïde via l'augmentation de l'expression de l'enzyme BACE1 (beta-site APP-cleaving enzyme 1) qui est l'enzyme clé de l'hydrolyse pathologique de la protéine APP (246). Les conditions inflammatoires favorisent aussi la progression de la plaque sénile. La stimulation du RAGE favoriserait même l'hyperphosphorylation de la protéine tau (243)(247)(248). Le RAGE semble être ainsi impliqué dans les principales lésions de la maladie (*figure 29*).

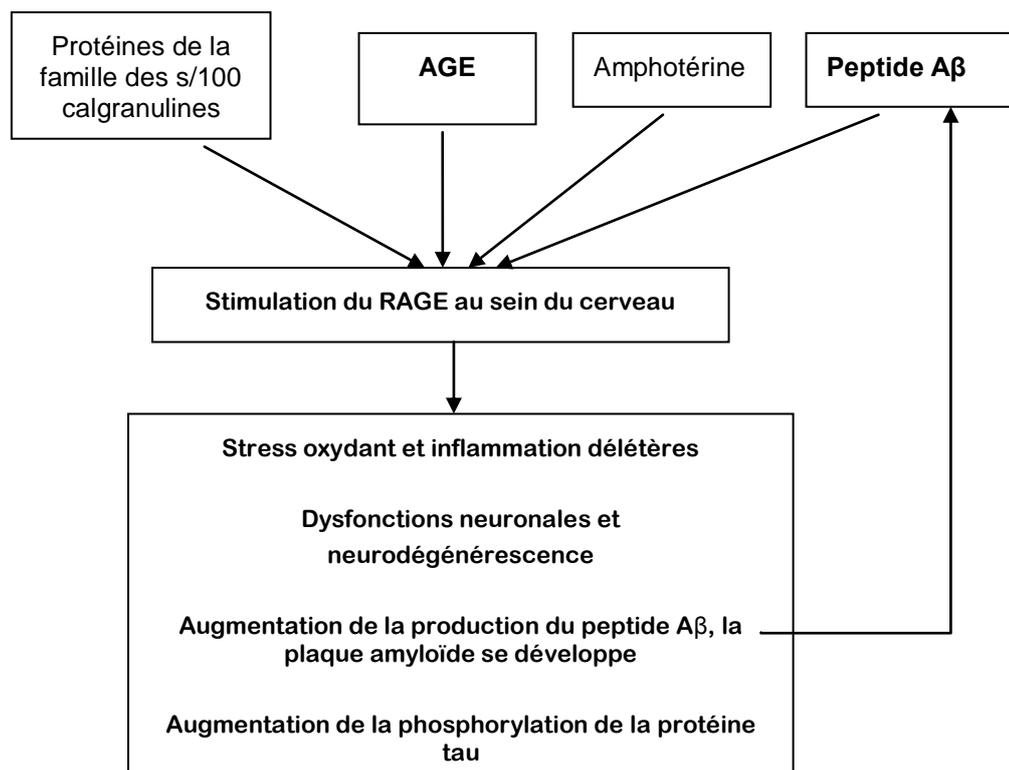


Figure 29 : Le rôle suggéré par différentes études de la stimulation du RAGE dans la maladie d'Alzheimer

On peut rajouter que le processus de glycation induit la mise en place d'un stress oxydant qui s'avère être neurotoxique et qui stimule à son tour la formation des AGE. Le stress oxydant semble être d'ailleurs particulièrement impliqué dans diverses maladies neurodégénératives (249)(250).

Les vaisseaux cérébraux peuvent aussi être concernés par la glycation. En effet, l'activation du RAGE présent sur les cellules endothéliales, par les AGE mais aussi par le peptide A β , peut conduire à une inflammation vasculaire qui serait impliquée dans la progression de la maladie d'Alzheimer mais aussi lors d'une démence vasculaire (251)(252).

Transport du peptide A β à travers la barrière hémato-encéphalique

Le RAGE joue un rôle de transporteur au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE) en favorisant l'afflux de peptide A β dans le cerveau. Son efflux du cerveau vers la circulation sanguine est médié par la protéine LRP-1 (LDL receptor-related protein-1) (248)(253). On peut noter que l'expression de la LRP-1 vasculaire chez la souris est diminuée avec l'âge. Celle du RAGE au niveau de la BHE est augmentée chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (254)(255). L'accumulation de la plaque amyloïde au sein du cerveau lors de la maladie d'Alzheimer pourrait donc être favorisée par un défaut de clairance du peptide A β à travers la BHE.

Les récepteurs solubles sRAGE pourraient être impliqués dans la pathologie. Rappelons-le, ces sRAGE fixent dans la circulation sanguine les AGE, inhibant ainsi la stimulation du RAGE et les effets toxiques qui en découlent. Les sRAGE favoriseraient par ailleurs l'évacuation du peptide A β du cerveau à travers la BHE. Des travaux ont montré que l'administration de sRAGE dans un modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer engendrait une réduction des plaques amyloïdes. Une équipe italienne a donc voulu mesurer le taux de sRAGE chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Ils ont alors découvert que les taux moyens de sRAGE étaient significativement plus bas chez les sujets atteints par cette pathologie. Il est donc possible que cette faible concentration en récepteurs circulants augmente la vulnérabilité des cellules du cerveau face aux effets toxiques de la plaque amyloïde. Un faible niveau plasmatique en sRAGE favoriserait ainsi la maladie d'Alzheimer. Il reste cependant à déterminer si le faible taux de sRAGE est une cause ou une conséquence de la maladie d'Alzheimer (248)(253)(256)(257).

Les récepteurs RAGE, sRAGE et LRP-1 seraient donc des cibles thérapeutiques intéressantes qui permettraient de réguler les échanges du peptide A β à travers la BHE (*figure 30*).

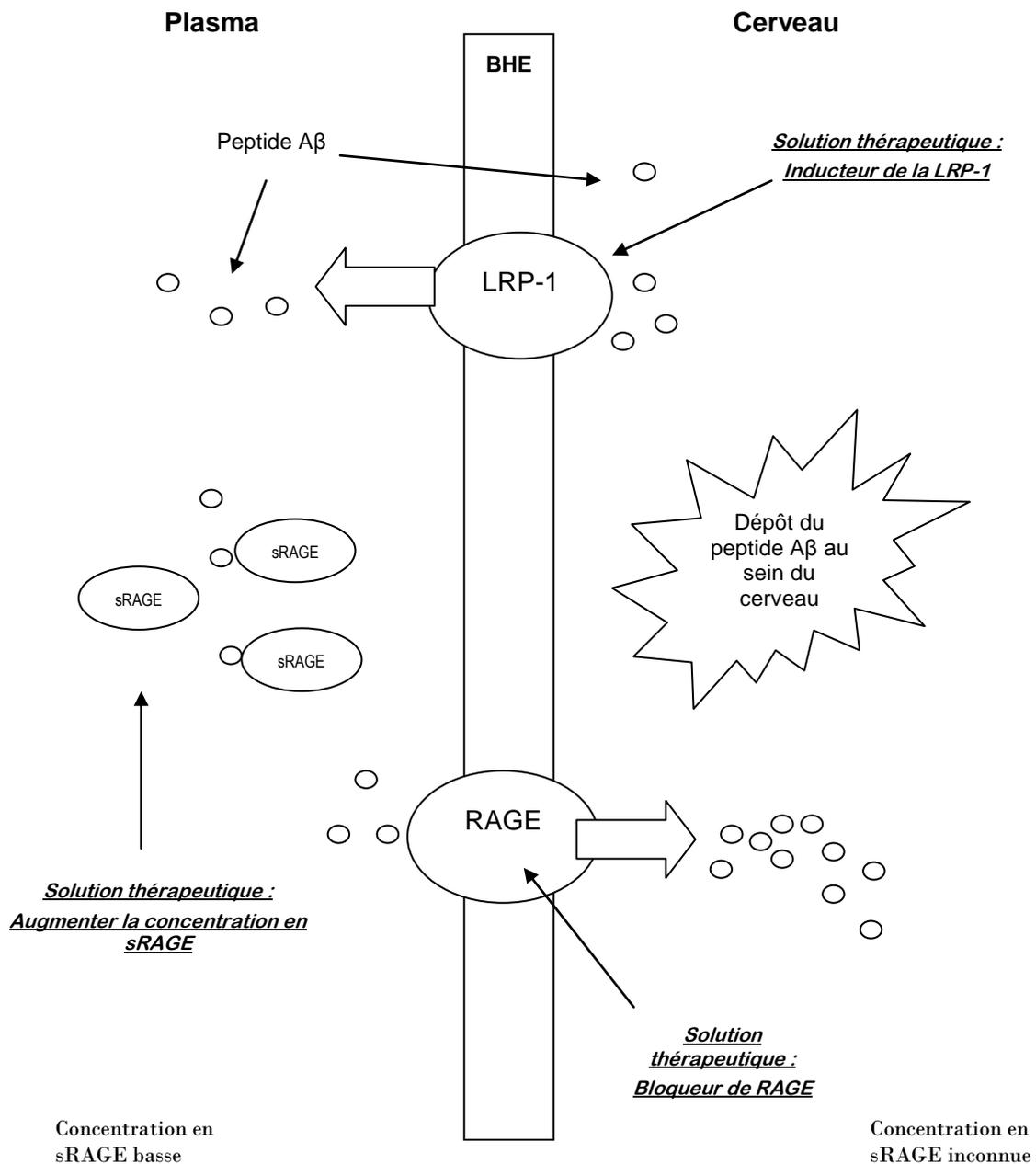


Figure 30 : Le transport du peptide Aβ à travers la barrière hémato-encéphalique chez un sujet atteint par la maladie d'Alzheimer et les traitements envisageables

L'ensemble de ces résultats suggèrent que la glycation est un processus important dans le développement de dysfonctions neuronales que l'on peut retrouver dans la maladie d'Alzheimer.

3.3.4. La glycation, parmi les causes de la maladie d'Alzheimer ?

Il ne faut pas oublier que les résultats d'études cherchant à montrer le rôle du diabète et donc du sucre (et d'une hyperglycation) dans la survenue de la maladie d'Alzheimer sont contradictoires. Pourtant, la présence de produits de glycation dans les plaques amyloïdes et les dépôts neurofibrillaires montre que la glycation a un lien indiscutable avec la physiopathologie qui conduit à la polymérisation et au dépôt du peptide A β et de la protéine tau.

La découverte des AGE chez des malades d'Alzheimer sans qu'ils soient pour autant diabétiques va dans le sens de l'hypothèse d'un dérèglement local de l'utilisation du glucose par les neurones. Plus précisément, ce serait un phénomène qui n'aurait aucun lien avec l'hyperglycémie chronique du diabète de type 1 ou de type 2. Dans la maladie d'Alzheimer, de récents travaux rapportent des défauts d'expression de l'insuline et de ses récepteurs, de même pour les IGF (insulin-like growth factor). On peut noter aussi des anomalies de la signalisation de l'insuline. La maladie d'Alzheimer serait alors le résultat d'une insulino-résistance locale, certains scientifiques parlent alors de diabète de type 3. On peut ainsi formuler l'hypothèse que la glycation interviendrait dans le contexte d'une hyperglycémie cérébrale locale potentiellement engendrée par des problèmes d'efficacité de l'insuline. Cependant, rien ne prouve que la formation des AGE n'intervient pas, au contraire, plus tardivement dans la physiopathologie (258)(259)(260). La formation des AGE par un unique phénomène oxydatif est également possible.

Nous pouvons donc nous demander si la glycation des protéines est à l'origine de la formation des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires ou si elle est une conséquence de leur formation préalable. En effet, nous savons que la glycation peut être responsable d'une agrégation de protéines difficilement éliminables par l'organisme. La glycation pourrait donc concerner le peptide A β ou la protéine tau qui alors s'accumuleraient sous forme de dépôts. Néanmoins, à l'inverse, si ces dépôts étaient initialement formés, ils pourraient être davantage vulnérables à la glycation, expliquant pourquoi les AGE peuvent être retrouvés au niveau des plaques amyloïdes ou des dépôts neurofibrillaires (229). De plus, nous savons que la glycation se manifeste essentiellement sur des protéines à renouvellement lent, ce qui est le cas des dépôts amyloïdes et neurofibrillaires qui s'accumulent dans l'organisme. L'observation de densités en AGE plus importantes dans les dépôts amyloïdes denses que dans les dépôts diffus et récents tendrait à prouver une glycation tardive et qui ne serait donc pas l'initiatrice de la cascade pathogénique de la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, un processus neurodégénératif préexistant ne peut être

qu'aggravé par la glycation car elle stabilise les agrégats protéiques, et induit un stress oxydant. Quoi qu'il en soit, la glycation, qu'elle soit une cause ou une suite de la maladie d'Alzheimer, engendre des mécanismes neurotoxiques indéniables (229)(260).

Par ailleurs, il ne faut pas oublier que cette maladie est une maladie multifactorielle où différents mécanismes, autres que la glycation, semblent impliqués. Les facteurs de risque de cette maladie sont d'ailleurs nombreux et pas encore clairement définis : l'âge, l'hypertension artérielle, la sédentarité, l'obésité, le tabagisme, certains facteurs génétiques, psychologiques et environnementaux... Outre le seul facteur glycémique, l'hygiène de vie, semble être un facteur important, ainsi le régime méditerranéen aurait un effet protecteur vis-à-vis des démences séniles et de la maladie d'Alzheimer. C'est pour cela que l'adoption de moyens préventifs par la mise en place d'une hygiène de vie saine est importante, comme l'a souligné une récente étude anglaise (226)(261)(262). Enfin, si l'implication de la glycation en tant que cause de cette maladie se confirmait, de nouveaux traitements spécifiques, agissant à la genèse des lésions de la maladie, pourraient voir le jour.

Nous allons maintenant voir que la recherche de produits glyqués sanguins est envisageable dans le cadre de mesures diagnostiques de différentes pathologies, dont peut-être cette maladie neurodégénérative.

4. L'identification, la localisation et le dosage des AGE endogènes

4.1. L'identification et la localisation des AGE endogènes

Le chimiste français Louis-Camille Maillard a décrit dès 1912 la réaction de brunissement des aliments lors de la rencontre, à des températures élevées, de sucres et de protéines. Les travaux d'identification de produits de Maillard formés lors de la cuisson d'aliments ont alors commencé et ont été facilités lors de l'essor des méthodes de séparation chromatographique liquide et gazeuse. En 1955, fut découvert par séparation électrophorétique la première protéine glyquée chez l'Homme, l'hémoglobine glyquée HbA1c. La CML et la pentosidine se sont imposées comme des marqueurs de choix de glycation, de par leur propriété antigénique permettant une localisation et une quantification par réaction antigène-anticorps. Parmi ces techniques, on compte la méthode ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) mais aussi l'immunohistochimie qui permet la localisation des produits glyqués au moyen d'anticorps spécifiques, la fixation de cet anticorps est alors visualisée par l'émission d'une fluorescence ou d'une couleur. La CML est aussi particulièrement intéressante car c'est le ligand privilégié du récepteur RAGE.

D'autres AGE ont été mis en évidence en mettant à profit leur propriété naturelle de fluorescence. En effet, un nombre important d'AGE (pentosidine, argpyrimidine, vesperlysine...) possède des propriétés de fluorescence à des longueurs d'onde caractéristiques (17)(36).

Jusqu'à maintenant, seule une vingtaine d'AGE a été identifiée. Etudions brièvement les AGE les plus connus et les plus étudiés (*figure 31*). La carboxyméthyllysine est l'AGE majoritaire *in vivo*, c'est un produit de glycation non pontant et à prédominance sérique (17)(22). La pentosidine est retrouvée dans le sang bien qu'elle soit plus généralement présente au sein des matrices extracellulaires (17). Ce produit de glycation, pontant et fluorescent, a été retrouvé dans de nombreux tissus humains tels que la peau, l'aorte, le cristallin, les reins... C'est un AGE majeur au niveau de la peau où il est à l'origine de nombreux pontages sur les molécules de collagène ; il serait le principal responsable de l'autofluorescence cutanée (263)(264)(265)(266)(267). Le méthylglyoxal-lysine dimère (MOLD) et le glyoxal-lysine dimère (GOLD) qui sont issus respectivement de la réaction du méthylglyoxal et du glyoxal avec deux acides aminés lysines (*figure 31*), sont eux aussi responsables de liaisons entre protéines (11)(29). La CML, la carboxyéthyllysine, le GOLD et

le MOLD sont quantitativement les principaux biomarqueurs tissulaires de la réaction de glycation, devant la pentosidine, et l'ensemble de ces molécules qui dérivent de composés dicarboxylés (glyoxal, méthylglyoxal...) représenterait la principale modification chimique qui s'accumule lors du vieillissement ou encore lors du diabète (11). La pyrraline est un AGE non pontant qui est retrouvé par exemple au niveau de protéines sériques de patients diabétiques (29)(191). Les crosslines, obtenus par couplage entre deux acides aminés glyqués, sont visibles au niveau des protéines membranaires des érythrocytes (268).

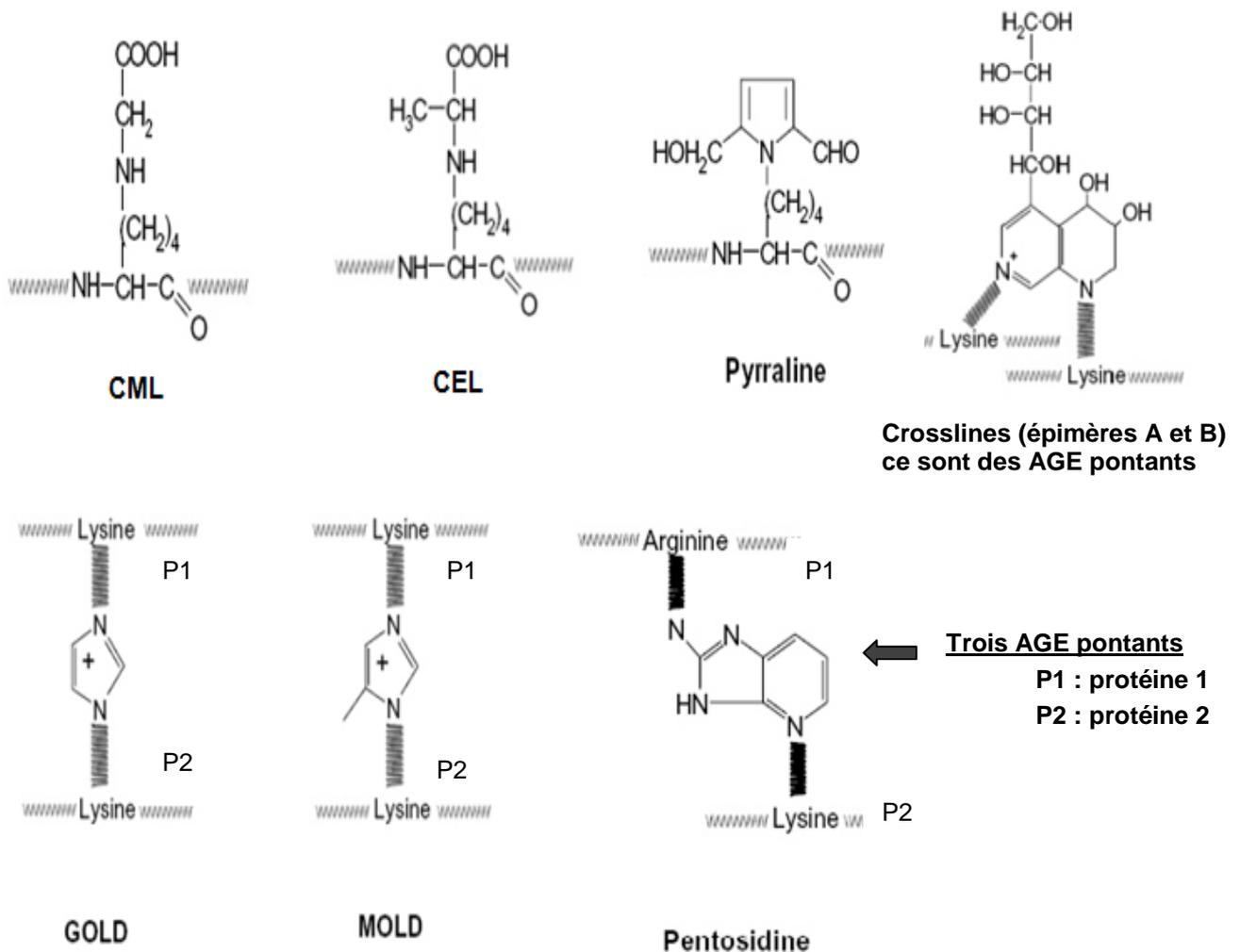


Figure 31 : Représentation de quelques structures chimiques d'AGE (adapté de(29))

Les produits de glycation peuvent être identifiés dans le sang, au niveau de différents tissus qui vieillissent ou qui sont altérés par une pathologie. Ces molécules pourraient alors se présenter comme des marqueurs intéressants permettant de prévenir le développement de pathologies ou d'en réaliser le suivi.

4.2. Le dosage des AGE endogènes et ses intérêts

Le dosage des produits glyqués (produits d'Amadori, produits intermédiaires de glycation et AGE) peut s'avérer utile dans le cadre du suivi du patient diabétique et du sujet âgé.

Seul le dosage de l'hémoglobine glyquée HbA1c est réalisé en routine, et l'HbA1c s'est d'ailleurs imposée comme le marqueur de choix du suivi des patients diabétiques. Son dosage est réalisé dans les laboratoires de biologie médicale en routine clinique.

4.2.1. Le suivi du patient diabétique par le dosage de l'HbA1c

4.2.1.1. La structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine est la molécule intra-érythrocytaire impliquée dans le transport de l'oxygène. Cette molécule est constituée de quatre chaînes polypeptidiques appelées globines et d'un noyau héminique. Il existe quatre chaînes de globines : la chaîne α , la chaîne β , la chaîne γ , et la chaîne δ . Il existe alors différentes combinaisons de globines pour différentes hémoglobines humaines (*figure 32*). L'hémoglobine A (HbA) de composition $\alpha_2\beta_2$ est l'hémoglobine prépondérante chez l'adulte, soit 97% de l'hémoglobine totale de l'adulte. Une électrophorèse permet d'identifier deux groupes d'hémoglobines A : à savoir une forme majeure, l'HbA0 et une forme mineure, l'HbA1 (4 à 8% de l'hémoglobine totale).

L'HbA1 rassemble les HbA glyquées sur l'extrémité N-terminale des chaînes β de l'hémoglobine (valine), le site majeur de glycation de l'hémoglobine. La fixation du glucose sur cette position aboutit à la formation d'un composé stable grâce à un réarrangement d'Amadori : l'HbA1c. Selon l'ose fixé, il existe trois autres hémoglobines A1 différentes : HbA1a1, HbA1a2 et HbA1b. L'HbA1c est l'hémoglobine glyquée majoritaire, elle représente 60 à 80% des hémoglobines glyquées mais seulement 4 à 6% de l'hémoglobine totale (24)(37)(269).

La formation d'HbA1c a lieu tout au long de la durée de vie des globules rouges (120 jours en moyenne), elle est également cumulative et irréversible. Le taux d'HbA1c est proportionnel à la concentration intra-érythrocytaire en glucose et donc à la glycémie (270).

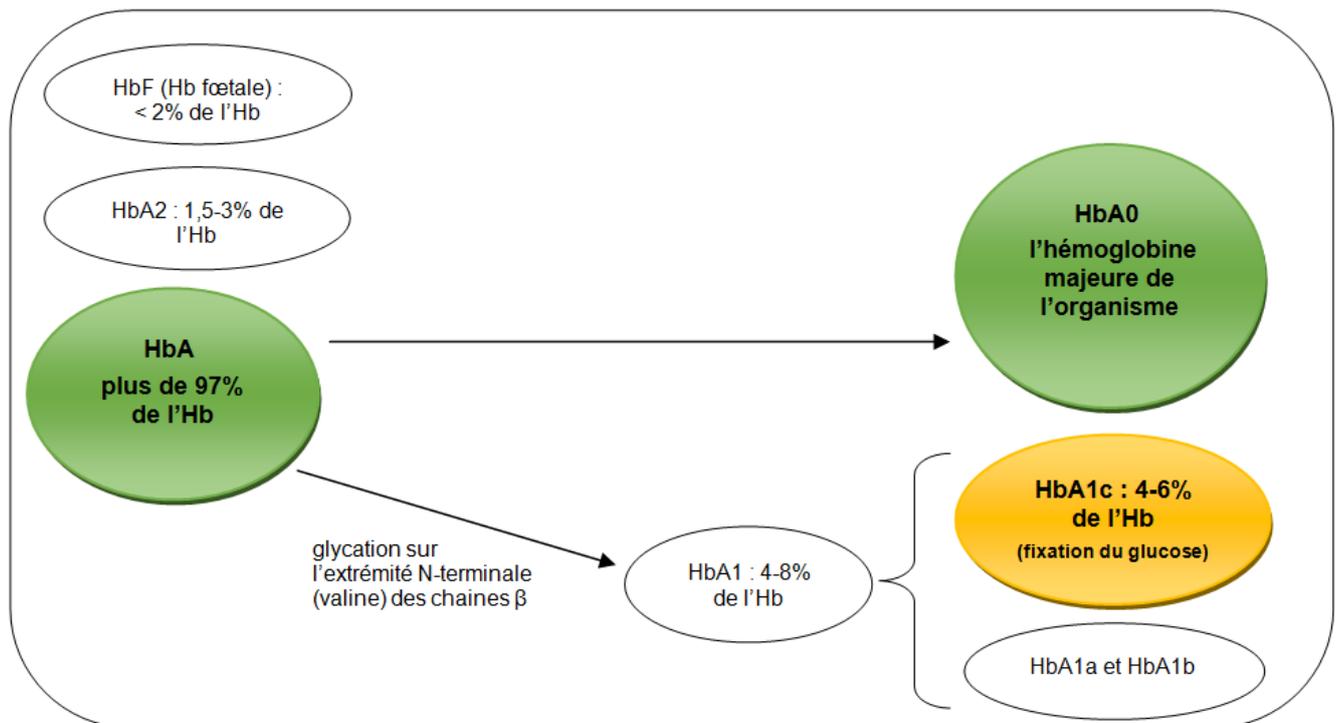


Figure 32 : La répartition des différentes hémoglobines chez le sujet adulte non diabétique, exprimée en pourcentage d'hémoglobine totale (37)(269)

4.2.1.2. Les méthodes de dosage de l'HbA1c

S'il existe plus de trente méthodes de dosage différentes, c'est la mesure par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) qui est la méthode la plus fiable en France, méthode qui avait d'ailleurs été choisie par les promoteurs des études UKPDS et DCCT dont nous avons déjà parlé. Cependant, en France, de nombreux laboratoires utilisent les méthodes d'immunochimie, plus simples d'utilisation mais moins fiables. Depuis les années 2000, une nouvelle standardisation internationale a été choisie par l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) basée sur des techniques de dosage qui offrent des résultats plus précis : l'HPLC couplée à l'électrophorèse capillaire ou à la spectrométrie de masse (36)(269).

4.2.1.3. L'intérêt du dosage d'HbA1c

Le taux d'HbA1c, que l'on nomme plus simplement « taux d'hémoglobine glyquée », correspond au pourcentage d'HbA1c par rapport à l'hémoglobine totale. Ainsi, le sujet non

diabétique possède un taux d'HbA1c compris entre 4 et 6%. L'hémoglobine du sujet diabétique fixe davantage le glucose, le taux d'hémoglobine glyquée peut alors dépasser les 7% et atteindre 8%, 9%,10%... Si la mesure de la glycémie détermine la concentration sanguine de glucose à un temps t, la détermination du taux d'hémoglobine glyquée est le reflet de la glycémie moyenne des deux à trois derniers mois (*figure 33*). Ceci s'explique par l'âge moyen des globules rouges d'un prélèvement sanguin qui est de soixante jours (37).

Valeur d'HbA1c (%)	Glycémie moyenne des deux à trois derniers mois (g/L)
5	0.97
6	1.26
7	1.54
8	1.83
9	2.12
10	2.40

Figure 33 : Tableau de correspondance taux d'HbA1c/glycémie moyenne (271)

C'est ainsi que le taux d'hémoglobine glyquée est utilisé dans le cadre du suivi du diabète, c'est le marqueur actuel le plus fiable pour déterminer si le diabète est bien équilibré et si les traitements antidiabétiques sont adaptés et bien suivis. Selon le résultat, le médecin peut recommander de faire des efforts sur l'alimentation, de pratiquer une activité physique ou de réajuster le traitement afin d'atteindre les objectifs glycémiques.

L'objectif de la valeur d'hémoglobine glyquée est globalement d'un taux inférieur à 7% chez le diabétique de type 2 et de 7 à 7,5% chez le diabétique de type 1 mais cet objectif est individualisé en fonction du type de diabète, de l'âge, du traitement, des complications et pathologies éventuellement associées. Le contrôle du taux d'HbA1c est en général réalisé trois à quatre fois par an (272)(273).

Outre son reflet de la glycémie, le taux d'HbA1c est un marqueur intéressant qui détermine le risque de complications diabétiques, plus ce taux est proche de la normale, plus le risque de complications est faible. En effet, nous avons vu que la prévention de ces complications passe par l'optimisation de l'équilibre métabolique. Ainsi, comme le montre l'étude DCCT pour le diabète type 1 et l'étude UKPDS pour le diabète de type 2, le traitement intensif du diabète diminue le risque de complications, notamment de complications microvasculaires (138)(139)(274). D'après l'étude UKPDS, une réduction de

1% de l'HbA1c entraîne chez le diabétique de type 2 une réduction de 37% du risque de complications microvasculaires, une réduction de 14% du risque d'infarctus du myocarde, et une réduction de 21% du risque de mort liée au diabète (275).

4.2.2. Le dosage d'autres produits d'Amadori chez le diabétique

Il peut arriver que le dosage de l'HbA1c soit inutilisable par exemple en cas de troubles hématologiques ou d'hémoglobinopathies, ainsi le dosage d'autres produits d'Amadori peut être réalisé, comme celui des fructosamines plasmatiques, un terme qui englobe l'ensemble des protéines glyquées circulantes. Leur dosage s'effectue par dosage colorimétrique, il est rapide et automatisable, mais renseigne uniquement sur la glycémie moyenne des deux à trois dernières semaines, en lien avec la durée de vie des fructosamines plus faible que l'HbA1c. Cette faible rétrospectivité peut être perçue comme un désavantage, en revanche cela peut s'avérer intéressant lors de la réalisation d'un suivi de l'équilibre glycémique à court terme par exemple en cas de modification de traitement ou de grossesse. Le manque de spécificité ou le cas d'altération préalable du métabolisme protéique sont les limites de ce dosage. Le dosage immunologique de l'albumine glyquée peut être aussi réalisé mais il souffre encore en 2016 d'une mise au point récente. Bien que ces dosages soient de nos jours moins pratiqués, le dosage des fructosamines et celui de l'albumine glyquée sont des alternatives au dosage de l'hémoglobine glyquée (24)(36)(276).

4.2.3. Le dosage sanguin des produits intermédiaires de glycation, des AGE et des sRAGE

Le dosage sanguin des produits intermédiaires de glycation (glyoxal, méthylglyoxal, 3-désoxyglucosone) et des AGE (CML, CEL, pentosidine...) peut également être réalisé. Les techniques utilisées sont l'ELISA ou encore la chromatographie liquide et gazeuse. Nous avons mis en évidence la participation de ces produits lors de maladies liées au diabète mais aussi lors de pathologies chroniques associées au vieillissement : le dosage de ces produits permettrait par exemple le diagnostic, le suivi de ces pathologies et pourrait être utilisé afin de déterminer les mesures préventives ou curatives adéquates.

Ces dosages sont néanmoins à l'heure actuelle relativement limités, notamment en raison de l'intérêt discutable de la valeur diagnostique et pronostique de chacun d'entre eux en pratique courante mais aussi en raison de la diversité et complexité structurales de ces produits. Cependant, divers problèmes se posent : ces dosages ne sont pas standardisés, ils

nécessitent des méthodes sophistiquées et coûteuses, par ailleurs on note des problèmes de spécificité et de sensibilité. Ces dosages restent donc encore confidentiels même si les techniques HPLC couplées à la spectrométrie de masse en tandem laissent apparaître des progrès en matière de sensibilité et de spécificité (36)(276). Ces nouveaux dosages d'AGE pourraient être utilisés chez le patient diabétique afin d'évaluer le risque de développer des complications liées au diabète, tant microvasculaires que macrovasculaires.

De nombreuses études évaluent la corrélation entre le niveau de présence d'un produit de glycation déterminé et le développement d'une complication diabétique. Par exemple, chez le diabétique de type 2, une concentration importante en pentosidine sérique est corrélée avec une augmentation de la rigidité et de l'épaisseur artérielles (107). Une autre étude a montré que la concentration sérique en AGE est un excellent facteur de prédiction de re-sténose d'un stent chez le patient diabétique (277). Une concentration sanguine importante d'AGE est aussi retrouvée chez les patients diabétiques ayant des complications rétinienues (147). De telles constatations laissent entrevoir de futures méthodes de suivi du sujet diabétique.

De plus, les dosages d'AGE sanguins pourraient être aussi intéressants chez le sujet non diabétique. En effet, des travaux ont permis d'identifier le taux élevé de pentosidine sérique comme facteur de risque indépendant d'événement cardiaque (278). La mesure du stress carbonylé (causé par l'accumulation de divers composés carbonylés formés entre autres lors de la glycation) pourrait aussi être réalisée. Par exemple, une récente étude indique que les protéines carbonylées pourraient être des biomarqueurs de désordres psychiatriques : elles sont d'ailleurs retrouvées en quantité importante chez des patients schizophrènes (279). Un autre élément s'avère intéressant : une étude prospective a suivi pendant une dizaine d'années une large cohorte de personnes âgées. Ils ont effectué une mesure initiale de la concentration sérique en CML puis ont évalué leur fragilité à la date de cette mesure et ont suivi tous les six à douze mois leur invalidité. L'invalidité est définie comme étant la difficulté de la personne âgée sur l'une des six activités quotidiennes à savoir marcher à son domicile, sortir de son lit ou se lever d'une chaise, se laver, s'habiller, manger et aller aux toilettes seule. Cette étude a associé la fragilité à l'état correspondant à au moins trois de ces critères : la perte de poids involontaire dans l'année, l'épuisement déclaré par le patient, une faible activité physique, une faible force de préhension et la lenteur de la marche. Cette étude a démontré qu'une concentration sérique importante en CML en fin de vie est associée à l'incidence de l'invalidité et à la prévalence de la fragilité du sujet âgé (280). Ainsi, le dosage de la CML permettrait l'évaluation du risque de « mauvais vieillissement ».

La concentration en sRAGE peut également varier en cas de situations pathologiques particulières. Une forte concentration sanguine en sRAGE semblerait être protectrice vis-à-vis des pathologies médiées par l'axe AGE/RAGE : elle réduirait le risque de syndrome métabolique, d'athérosclérose, d'hypertension, d'atteinte des coronaires, d'arthrite ou même encore de cancer (257)(281)(282). Une faible concentration en sRAGE est aussi souvent associée à un état inflammatoire (283)(284). Nous avons mentionné plus tôt qu'il a été montré que le taux de sRAGE était plus bas chez les diabétiques de type 2 et qu'ainsi ces patients étaient davantage vulnérables aux effets des AGE. Un bon contrôle glycémique chez le diabétique de type 2 améliorerait d'ailleurs ce niveau de sRAGE, ce qui pourrait ainsi diminuer la progression des complications diabétiques (37)(285)(286). L'utilisation du dosage des sRAGE en tant que marqueur pathologique ou facteur de protection est donc envisagée. Néanmoins, des résultats contradictoires ont été obtenus ; par exemple, contrairement aux résultats mentionnés plus haut, une augmentation de sRAGE chez des diabétiques a été observée. Les résultats peuvent également différer si l'on réalise le dosage des RAGE circulants totaux (sRAGE) ou uniquement celui de l'isoforme sécrétée (endogenous secretory RAGE) (287)(288).

Le développement et la standardisation des dosages sanguins d'AGE pourraient constituer un progrès majeur dans la prise en charge du patient diabétique, insuffisant rénal ou même tout simplement du sujet âgé (36). Le dosage des sRAGE est envisageable. Néanmoins, une meilleure connaissance des fonctions précises de ces récepteurs et de la régulation de leur formation est nécessaire.

4.2.4. Le dosage tissulaire des AGE

La quantification des AGE tissulaires permettrait d'évaluer directement l'impact de la glycation sur les tissus et les organes. D'autant que parmi certains produits de glycation non circulants, il y a les produits glyqués qui s'accumulent le plus, tels que le collagène ou la cristalline glyqués (36). Leur quantification permettrait de refléter le contrôle glycémique sur de plus longues périodes que par le dosage d'HbA1c et d'évaluer plus précisément le risque de complications diabétiques (264).

L'étude de la peau, le tissu le plus accessible de l'organisme, permet par l'analyse de biopsies cutanées d'évaluer la quantité d'AGE tissulaires. Il a d'ailleurs été montré que la valeur de la pentosidine cutanée est plus importante chez le sujet en hyperglycémie chronique et elle est corrélée à la sévérité des complications diabétiques (289). Cependant, cette méthode est invasive, chère, nécessite des analyses dans des centres spécialisés et le

délai pour obtenir les résultats est de plusieurs jours. C'est pourquoi un intérêt croissant se porte vers une méthode non-invasive de dosage d'AGE tissulaires qui utilise la propriété naturelle de fluorescence d'une partie de ces produits. Ainsi, on mesure l'autofluorescence cutanée, c'est-à-dire l'émission naturelle de fluorescence dans l'intervalle de longueurs d'onde 420-600 nm après exposition de la peau à des UVA de différentes longueurs d'onde de 300 à 420 nm. L'autofluorescence cutanée s'avère être un bon reflet de l'accumulation tissulaire de produits de glycation (264)(290).

Divers appareils nommés lecteurs d'autofluorescence ont été mis au point afin de mesurer l'autofluorescence au niveau de la peau, d'autres méthodes sont utilisées pour l'œil (la cornée, le cristallin). L'un de ces matériels (l'AGE reader, utilisé dans de nombreuses études) nécessite seulement de poser son avant-bras sur l'appareil, l'exposition de la peau à la lumière est courte, le résultat est lisible après seulement quelques secondes sur un écran. Cette mesure n'est pas à réaliser nécessairement à jeun car les apports aigus en AGE exogènes n'influenceraient que peu la mesure de l'autofluorescence. Ces appareils permettent de réaliser une mesure rapide, reproductible et relativement peu chère. Les principaux facteurs qui augmentent l'autofluorescence cutanée sont l'âge, le diabète, le tabagisme ou encore une fonction rénale dégradée (*figure 34*). Par ailleurs, il y a une variation des résultats en fonction du phototype (qui caractérise la sensibilité de la peau aux rayonnements UV). Différents travaux ont donc permis de déterminer les valeurs de référence de l'autofluorescence en fonction de l'âge, et dans différentes populations (caucasiennes, asiatiques...) présentant des phototypes différents ; néanmoins, des données supplémentaires sont encore nécessaires. Cependant, une limite majeure à l'utilisation de l'autofluorescence cutanée existe : en effet, l'appareil AGE reader ne peut pas être utilisé chez les personnes ayant une peau trop foncée car une pigmentation cutanée trop importante absorbe une quantité non négligeable des ondes d'excitation et d'émission. D'autres limites sont rencontrées : par exemple, l'utilisation de certaines crèmes cosmétiques peut perturber la mesure de la fluorescence réelle, tout comme une vasodilatation ou une vasoconstriction intenses (264)(291)(292).

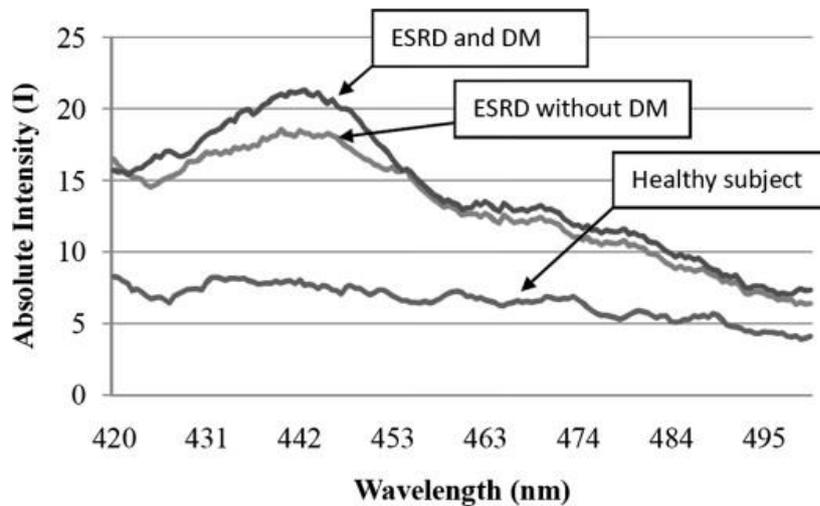


Figure 34 : Spectre d'autofluorescence d'un sujet sain, d'un patient en insuffisance rénale terminale avec un diabète associé et d'un patient en insuffisance rénale terminale sans diabète associé ; (ESRD : end-stage renal disease ; DM : diabète ; healthy subject : sujet sain ; absolute intensity : intensité absolue ; wavelengt : longueur d'onde) (293)

La mesure de l'autofluorescence cutanée n'est pas dénuée de sens. Concernant les complications microvasculaires diabétiques, une étude récente (2015) indique que l'autofluorescence cutanée est un bon marqueur de prédiction de la progression de la rétinopathie et d'augmentation de la créatininémie, tout comme l'est aussi la valeur de la pentosidine cutanée (294). Différents travaux ont démontré que l'autofluorescence est un marqueur de la microangiopathie et de la macroangiopathie diabétiques, un marqueur d'atteintes cardiovasculaires (athérosclérose, rigidité vasculaire, augmentation de l'épaisseur de l'intima-média...), chez le sujet diabétique ou non diabétique ; c'est également un marqueur de maladies rénales (264)(292)(295). Une étude réalisée chez 252 sujets souffrant de maladies des artères périphériques a montré que l'autofluorescence cutanée était indépendamment corrélée à l'apparition dans les cinq ans d'événements cardiaques majeurs fatals ou non fatals ainsi qu'à la mortalité (toutes causes confondues) (292). De plus, l'autofluorescence se révèle être une valeur prédictive du développement des complications diabétiques, une valeur prédictive de la mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques et de maladies cardiovasculaires chez le patient souffrant d'une maladie rénale chronique (264)(296)(297). Une étude a également montré que la mesure de l'autofluorescence cutanée était une méthode efficace de diagnostic du diabète ou de l'intolérance au glucose chez des sujets ayant un risque intermédiaire d'être atteints par ces troubles : c'est plus précisément l'utilisation d'un arbre décisionnel basé sur la mesure de

l'autofluorescence cutanée qui montre de meilleurs résultats en terme de sensibilité et de spécificité que le test diagnostique traditionnel de mesure glycémique. En revanche, la détermination de l'HbA1c se révèle être aussi efficace pour réaliser ce diagnostic (298).

La mesure de l'autofluorescence est une technique de quantification approximative des AGE tissulaires attrayante de par sa simplicité et son efficacité. De plus, la mise au point d'un nouvel algorithme a permis récemment d'exploiter l'autofluorescence indépendamment de la couleur de la peau (299). Cette technique de dosage d'AGE est encore en développement et de nombreux travaux sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt réel de la mesure de l'autofluorescence cutanée en routine clinique (264).

Etudions maintenant les effets des produits de glycation exogène.

5. La glycation exogène et ses effets délétères

5.1. La réaction de Maillard, formation de produits « désirables » et « indésirables »

Depuis les travaux du professeur Maillard au début du vingtième siècle, il apparaît que la réaction de brunissement non enzymatique, qui a lieu notamment lors de l'étape de cuisson, n'est pas sans conséquences sur la composition des aliments et qu'elle pourrait avoir un impact sur la santé. Rappelons que cette réaction de Maillard a lieu dès qu'il y a rencontre de protéines et de sucres réducteurs, notamment lors de leur chauffage.

Le problème de la réaction de Maillard vient du fait que contrairement à l'intérieur de notre corps, c'est une réaction bien souvent recherchée lors de nombreuses situations de cuisson, de préparation alimentaire ou même de stockage, qu'elles soient réalisées par les industriels de l'agroalimentaire ou par les particuliers. En effet, c'est la principale réaction génératrice d'arômes et de molécules brunes au sein des aliments. L'ensemble de ces molécules rend les aliments attractifs, tant du point de vue de leur apparence que de leurs saveurs. Le résultat de la réaction de Maillard est la formation de mélanoidines, des polymères peu définis aux propriétés encore peu connues mais semble-t-il bénéfiques : pigmentation des aliments, propriétés antioxydantes, action au niveau du microbiote intestinal similaire à des fibres... La réaction de Maillard forme donc des composés dits « désirables » (2)(10).

Ces réactions entre glucides et protéines se passent dans pratiquement tous les aliments, lors du stockage et plus spécifiquement lors de traitements thermiques : cuisson, séchage, déshydratation, pasteurisation, grillage, torréfaction... Sans le savoir, lorsque nous cuisinons, nous assistons fréquemment à des réactions de glycation, c'est à elles que nous devons le caractère appétissant du poulet rôti sorti du four ou des frites bien dorées. Cependant, gardons à l'esprit que les réactions qui aboutissent à la formation de saveurs et de pigments sont complexes et encore actuellement peu connues (2).

Néanmoins, il apparaît que la réaction de Maillard est défavorable en divers points. En effet, d'une part, cette réaction est à l'origine de pertes nutritionnelles liées à la destruction d'acides aminés essentiels tels que la lysine, mais aussi liées à la diminution de vitamines qui peuvent participer à la réaction de Maillard (vitamine C, vitamines B1, B9, B12...) (300)(301)(302). D'autre part, il semblerait que cette réaction engendre une diminution de la digestibilité des protéines, bien qu'une étude récente (2013) a démontré que des caséines modifiées par la réaction de Maillard, suite à un traitement thermique élevé, étaient encore

bien digérées et assimilées. Pour continuer, la réaction de Maillard induit également la formation de molécules dites « indésirables », des produits de Maillard dont les effets délétères sont plus ou moins bien caractérisés. C'est la découverte de l'acrylamide (molécule cancérigène chez l'animal) en 2002 au sein d'aliments qui a relancé l'intérêt des scientifiques sur les effets toxiques des produits de Maillard sur l'organisme (15). Parmi les molécules produites, il y a des molécules aux effets sur la santé encore étudiés (produits intermédiaires de glycation et AGE). Il y a également des composés dont on connaît bien les propriétés toxiques voire cancérigènes chez l'animal tels que les furanes, les furfurals ou encore les amines hétérocycliques. Cependant, la toxicité chez l'Homme de ces molécules mutagènes est étudiée, notamment dans le cadre d'une alimentation variée (15)(303)(304).

Globalement, on peut dire que les produits de Maillard (*figure 35*) sont retrouvés en excès dans les aliments riches en protéines et en sucres, d'autant plus qu'ils subissent une étape de cuisson (36). Il apparaît important alors que les industriels et les particuliers utilisent des moyens de préparation alimentaire adaptés afin de limiter la formation de ces composés « indésirables », tout en optimisant la formation des composés « désirables ».

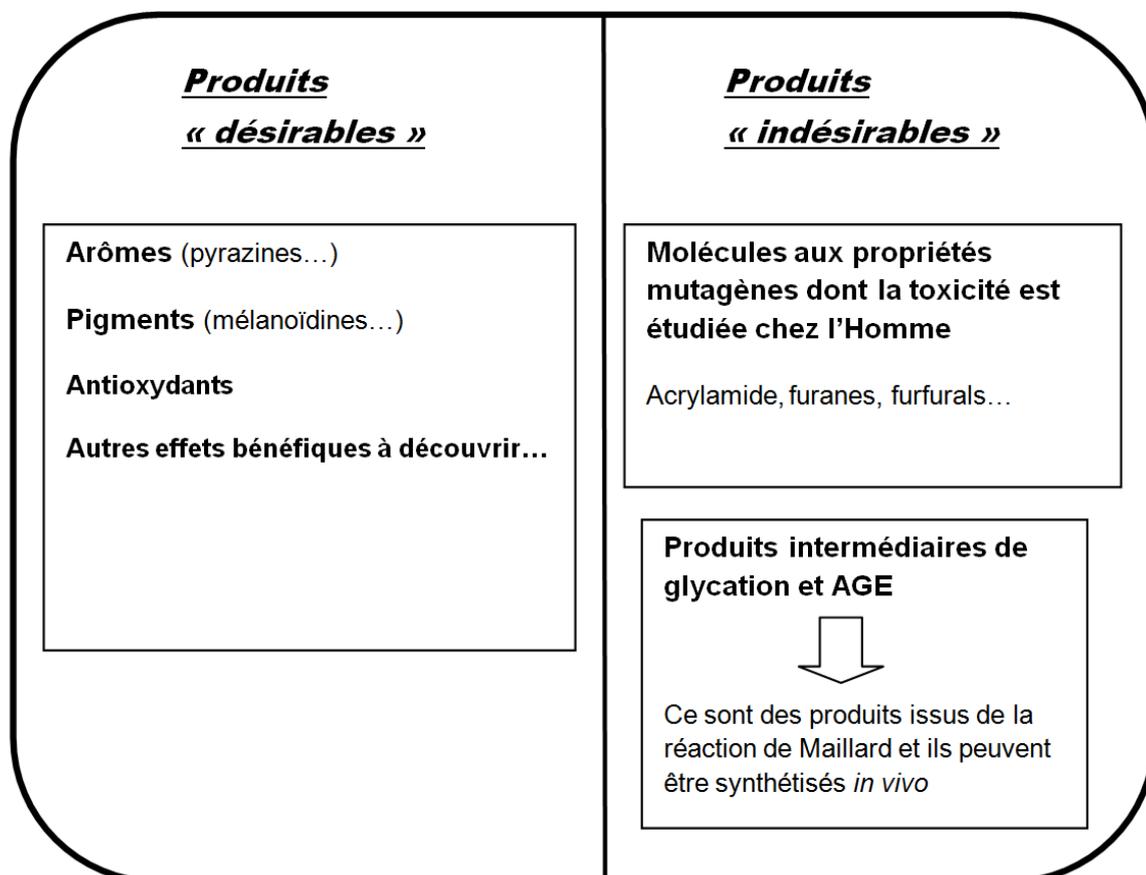


Figure 35 : Les différents sous-groupes de produits de Maillard (10)

5.2. L'étude de la toxicité des AGE exogènes

Depuis une dizaine d'années, la toxicité des produits de Maillard est de plus en plus étudiée. Cependant, les effets sur la santé des produits de glycation exogène ne sont pas encore clairement identifiés chez l'Homme (36). Nous savons que les intermédiaires de glycation sont très réactifs et potentiellement responsables de réactions de glycation endogène à l'origine d'une accumulation d'AGE tissulaires. Nous développerons dans la suite de cet exposé deux des produits de Maillard les plus étudiés : la CML et l'acrylamide (15).

5.2.1. Le parcours des AGE exogènes et leur probable accumulation tissulaire

Suite à une ingestion d'aliments riches en AGE, on remarque une augmentation de la concentration sanguine et urinaire de ces produits. Néanmoins, de nombreuses interrogations subsistent. En effet, nous ne connaissons toujours pas le devenir exact des AGE alimentaires au sein de l'organisme. Pour commencer, il apparaît que seulement environ 10% des AGE ingérés soient absorbés. L'étude de l'absorption intestinale de différents AGE a par ailleurs montré des taux d'absorption différents. Une part importante des AGE ingérés est donc éliminée par voie fécale car ces protéines fortement modifiées et les cross-links qu'elles forment sont probablement résistantes à la digestion (15)(305).

Ensuite, que deviennent les AGE absorbés ? Une étude a montré que suite à leur ingestion, seulement un tiers des AGE absorbés et figurant dans le sérum ont été détectés lors de l'analyse de l'urine des 48 heures suivant l'ingestion. Ainsi, même s'il paraît possible que les AGE soient métabolisés en des molécules peu connues, l'hypothèse d'une captation et d'une conservation de ces molécules au sein de l'organisme est plus que probable. Par ailleurs, l'excrétion urinaire des AGE durant les jours qui suivent n'est pas impossible (305)(306).

Il apparaît alors que l'alimentation est source quotidienne d'AGE qui s'accumuleraient petit à petit au sein de l'organisme (*figure 36*) (305). Une consommation chronique de CML par des rats sains a d'ailleurs engendré une augmentation de l'accumulation de cet AGE dans l'organisme, notamment au niveau des reins, du cœur, du foie et des poumons (307). Ainsi, ces molécules exogènes s'accumuleraient dans les différents tissus de l'organisme en s'ajoutant aux AGE d'origine endogène et ils provoqueraient leur altération, par exemple par stimulation du récepteur RAGE (10)(36). L'ingestion d'AGE alimentaires pourrait ainsi

participer au développement de conditions inflammatoires susceptibles de favoriser différentes pathologies. D'autant que, d'après certains scientifiques, les AGE exogènes seraient les principaux contributeurs du pool total d'AGE au sein de l'organisme (308).

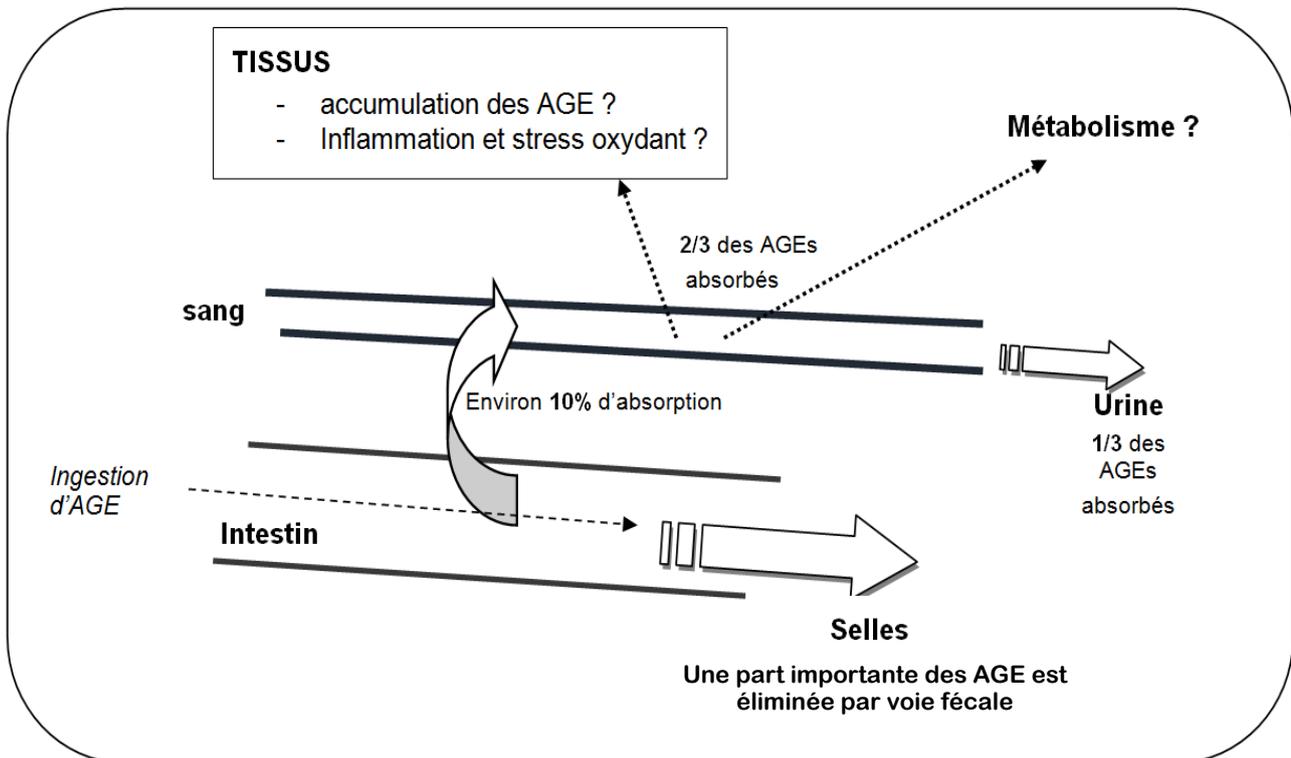


Figure 36 : Hypothèse du parcours des AGE exogènes dans l'organisme (les chiffres avancés ne sont que des estimations) (305)(306)(309)

Les effets toxiques des AGE exogènes ont été visualisés chez l'animal, par exemple lors d'une étude américaine sur les effets de la restriction alimentaire chez la souris. Dans cette étude longue de plusieurs mois, trois groupes de souris sont comparés : le groupe Norm dispose d'une alimentation normale, le groupe CR englobe les souris qui vont avoir un régime restreint en calories, et un troisième groupe CR-highAGE est constitué de souris pour lesquelles on a ajouté à ce même régime restrictif une haute consommation de CML et de méthylglyoxal. On peut dire qu'ici la restriction alimentaire représente une diminution en calories ingérées de 40% environ. Le groupe CR-highAGE ingère 1,8 fois plus d'AGE que le groupe Norm et deux fois plus d'AGE que le groupe CR. On fait alors plusieurs constatations.

- La restriction alimentaire du groupe CR a des effets bénéfiques : contrairement aux souris du groupe Norm, elles ont un plus faible niveau de stress oxydant, un plus faible niveau d'AGE et de RAGE, et leur durée de vie est également améliorée.

- Les effets favorables de la restriction calorique ont été contrebalancés par une haute consommation d'AGE chez le groupe CR-highAGE : ces souris sont caractérisées par des niveaux de stress oxydant, d'AGE et de RAGE plus importants que les souris des groupes Norm et CR. De plus, elles sont concernées par une insulino-résistance et une fibrose myocardique et rénale, contrairement au groupe CR et globalement davantage que le groupe Norm. Leur durée de vie est aussi plus courte que les souris des groupes Norm et CR. Ceci tend à démontrer les effets délétères des AGE exogènes. De plus, les effets bénéfiques de la restriction alimentaire semblent dus à la diminution de l'ingestion de calories et d'AGE (310).

Les effets toxiques des AGE exogènes ne sont pas à négliger bien que la part de leur contribution relative comparée à celle des AGE endogènes est encore débattue (10).

Étudions maintenant le cas de la CML, un AGE qui a donné lieu à de nombreux travaux.

5.2.2. La toxicité d'un AGE exogène : la carboxyméthyllysine

Nous l'avons vu, la CML est un marqueur de glycation *in vivo*, mais diverses caractéristiques font d'elle un marqueur important de glycation exogène. D'une part, la CML est un produit de glycation maintenant bien connu qui est autant rencontré *in vivo* qu'au sein d'aliments. D'autre part, c'est un produit de Maillard dont l'absorption intestinale est significative et dont la concentration sérique est parfois importante. Son excrétion fécale et urinaire est par ailleurs proportionnelle à la quantité ingérée (15).

La formation de la CML dans les aliments est proportionnelle à la teneur en protéines et en sucres réducteurs. Ainsi, un ensemble d'aliments participe à l'exposition majeure de l'Homme à ce produit : essentiellement les produits céréaliers (biscuits, céréales pour le petit déjeuner, pain...), le poisson, la viande et ses produits dérivés riches en protéines. Le lait nous y expose faiblement sauf dans le cas du lait chauffé à forte température (cas du lait stérilisé par la méthode UHT à opposer au lait pasteurisé), ou les laits maternisés (ils exposeraient l'enfant 70 fois plus à la CML que dans le cas d'un allaitement maternel) (15).

La CML est ainsi l'un des principaux produits de Maillard étudié dans l'alimentation. Il existe deux bases de données indiquant les taux de CML en fonction de l'aliment, l'une d'elle est critiquée par nombre de scientifiques car elle est basée sur une méthode de dosage

immunochimique peu spécifique, la deuxième réalisée par spectrométrie de masse fournit des résultats fiables (15).

Cette molécule de CML formée hors de l'organisme, traverse la barrière intestinale et arrive dans le sang. Outre son accumulation tissulaire probable, il semblerait que la CML d'origine exogène se fixe elle aussi au récepteur RAGE, produisant ainsi des conditions pro-inflammatoires et pro-oxydantes (15). En effet, l'étude de l'équipe d'Helen Vlassara a démontré que les sujets jeunes de 18 à 45 ans ayant un excès d'AGE (dont la CML) dans leur alimentation avaient des niveaux en CML et en méthylglyoxal circulants, de CRP et de VCAM-1 (des marqueurs d'inflammation), similaires à des personnes âgées de plus de 60 ans ayant un régime pauvre en AGE (311). Ainsi, l'hypothèse d'implication des AGE alimentaires dans des mécanismes inflammatoires nocifs semble attestée par diverses études bien que d'autres n'aient pas montré ce même type de corrélation (191)(312)(313). Le projet européen ICARE a permis la naissance de l'étude clinique réalisée chez l'Homme la plus complète à ce jour. Elle a démontré que la consommation importante en CML et autres produits de Maillard conduit à un état oxydant, à une augmentation du risque cardiovasculaire et à une perte de sensibilité à l'insuline qui favorise l'installation d'un diabète (314).

Les effets toxiques de la CML exogène, tout comme ceux des autres produits de Maillard, sont complexes et encore incomplètement élucidés. Etudions maintenant l'acrylamide, un produit qui pourrait avoir des effets encore plus importants.

5.2.3. La toxicité de l'acrylamide

En 2002, des chercheurs suédois ont découvert dans des aliments un composé dérivant de l'industrie du plastique, présent également dans la fumée de cigarette, l'acrylamide (*figure 37*). Des études antérieures avaient déjà montré le caractère toxique de l'acrylamide à hautes doses chez l'animal : atteinte des glandes reproductrices, développement de cancers et atteinte du système nerveux. Les chercheurs ont poursuivi leurs recherches en soupçonnant d'abord les emballages plastiques comme étant à l'origine de la présence de cette molécule dans les aliments, mais ils comprirent que ce n'était pas le cas (315).

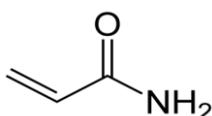


Figure 37 : La molécule d'acrylamide

A partir de là, les scientifiques du monde entier se sont mobilisés d'une part afin de comprendre la synthèse de l'acrylamide dans les aliments, d'autre part afin de développer des techniques de dosage permettant de quantifier au mieux l'exposition alimentaire et d'en évaluer le risque sanitaire. Ils ont ainsi pu identifier la réaction de Maillard comme responsable de la formation de l'acrylamide (15). Sa synthèse nécessite une forte température (supérieure à 120°) appliquée à des aliments contenant des sucres réducteurs et des acides aminés asparagines libres. C'est le cas des pommes de terre ou encore du café (10)(316).

Les recherches se sont poursuivies permettant de confirmer le caractère génotoxique et cancérigène chez l'animal de l'acrylamide et de son métabolite, le glycidamide (317). Depuis 1994, l'acrylamide est classée dans le groupe 2 A des molécules « probablement cancérigènes chez l'Homme », cela chez les consommateurs de tout âge. Malgré de nombreux travaux, la plupart des études épidémiologiques cherchant à montrer un lien entre l'exposition alimentaire à l'acrylamide et l'incidence de cancer chez l'Homme n'a pas montré de corrélation significative (15)(318). Néanmoins, le doute subsiste, l'association entre la consommation d'acrylamide et le cancer colorectal ou encore le cancer du sein est envisageable d'après des travaux scientifiques (319)(320). L'acrylamide pourrait avoir des effets toxiques supplémentaires : d'après une étude, la consommation d'acrylamide par la femme enceinte aurait pour effet une diminution du poids et du périmètre crânien du nouveau-né (321).

L'acrylamide est retrouvée dans des aliments consommés au quotidien. Les substituts de café contiendraient les plus fortes concentrations, suivis par les produits frits dérivés de la pomme de terre et les aliments céréaliers. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a établi une liste d'aliments exposant les Français à l'acrylamide. Un aspect intéressant apparaît : l'agence a tenu compte d'une part de la concentration d'acrylamide dans l'aliment et d'autre part de la fréquence de sa consommation dans la population. Il en ressort (*figure 38*) que l'exposition chez l'adulte provient essentiellement des pommes de terre frites ou sautées (45% de l'exposition en moyenne), suivies par le café et ses substituts (29%) puis les biscuits sucrés ou salés (9%). Le pain grillé ou non grillé, les biscottes ou encore les chips (les chips, bien que riches en acrylamide sont certainement assez peu consommées en France) nous exposent visiblement à moindre mesure à cette molécule. Proportionnellement au poids corporel, l'exposition de l'enfant est plus importante et donc préoccupante, les mêmes contributeurs en sont responsables hormis le café. Le nourrisson est aussi exposé, par l'intermédiaire des biscuits (15)(322)(323).

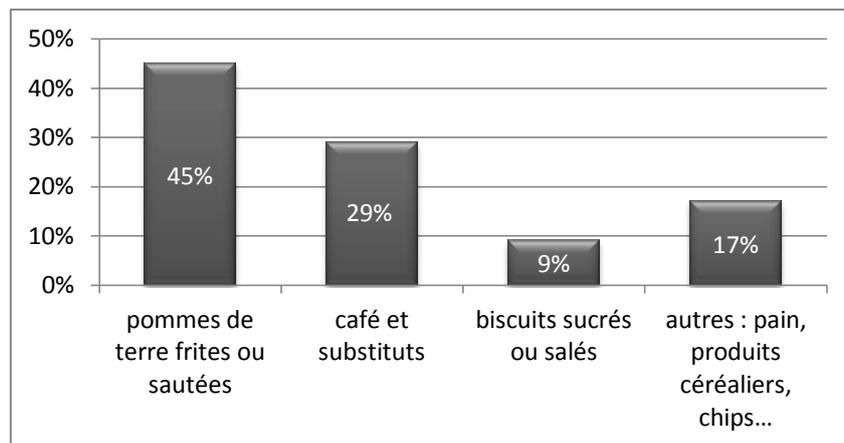


Figure 38 : La contribution des aliments dans l'exposition de l'adulte à l'acrylamide
(15)

S'il est difficile d'évaluer précisément l'impact de l'acrylamide sur la santé, l'exposition alimentaire à cette molécule est tout de même préoccupante. Il convient alors de mettre en place des moyens afin de limiter la consommation d'acrylamide et des autres produits de Maillard.

5.3. Les moyens de prévention d'exposition à la glycation exogène

Les industriels de l'agroalimentaire

La réaction de Maillard a une grande importance dans la chimie des aliments : elle peut favoriser la formation de senteurs agréables ou bien rances, conduire à la formation d'antioxydants ou de molécules nocives et peut réduire la valeur nutritionnelle des aliments. Elle a donc un caractère ambivalent que l'industrie agroalimentaire veut maîtriser afin de trouver le meilleur compromis entre les effets favorables et défavorables de la réaction de Maillard. Si dans le cas du traitement thermique des céréales, il s'agit d'optimiser le goût en minimisant les pertes nutritionnelles, pour le lait, en revanche on cherche à diminuer la réaction de Maillard afin de préserver sa couleur blanche tout en optimisant la production d'antioxydants. Il est donc nécessaire de contrôler tout le processus de production, du choix des produits initiaux, aux procédés de stockage et de transformation (2)(324).

En ce qui concerne la réduction spécifique de la concentration d'acrylamide, l'industrie a réagi. Consciente de l'enjeu sanitaire, elle s'est jointe à de nombreux chercheurs afin de développer des méthodes de réduction de formation de ce composé suspect. En Europe, l'organisme Food Drink Europe met d'ailleurs régulièrement à jour un guide complet des

bonnes pratiques industrielles permettant de limiter la production d'acrylamide (15)(325). La Commission européenne a établi des valeurs seuils pour les aliments fortement contributeurs à l'exposition, ce sont uniquement des valeurs indicatives dont le dépassement implique que l'industriel doit revoir son procédé de fabrication (326). Les dosages de contrôle laissent apparaître une amélioration globalement limitée mais encourageante pour certains produits : d'après l'Anses, l'exposition aurait été réduite de 14% chez l'adulte et de 45% chez l'enfant en une dizaine d'années. On note aussi des progrès concernant les aliments céréaliers destinés aux nourrissons (315)(323).

Cependant, on peut noter des disparités assez importantes quant à la quantité d'acrylamide présente dans un même aliment industriel, ceci en fonction de la marque du produit. Par exemple, en 2014, un laboratoire suisse a contrôlé seize chips de marques différentes et produites dans différents pays (Suisse, Angleterre, Allemagne, Suède...). Il a observé un taux d'acrylamide allant de 240 µg/kg à 2030 µg/kg avec une moyenne d'environ 706 µg/kg. Or la Commission européenne a fixé un seuil d'inquiétude de 1000 µg/kg concernant cet aliment. Des efforts continuels restent donc à fournir (327).

La cuisson domestique et la consommation des produits à risque

La réaction de Maillard fait donc partie de notre quotidien lors de la cuisson d'aliments. Il convient une fois encore, de se servir de cette réaction à bon escient afin de garder le plaisir de manger tout en limitant un excès de réaction qui favorise la formation de molécules potentiellement toxiques.

Nous savons que la réaction de Maillard est influencée par divers facteurs que nous avons déjà détaillés. Ainsi, afin de limiter la formation de produits de Maillard, il convient d'appliquer quelques règles simples qui vont essentiellement jouer sur trois facteurs principaux, à savoir la température de cuisson, sa durée et le degré d'humidité du milieu de cuisson. Si le niveau et la durée de chauffage favorise la réaction, un excès d'eau l'inhibe.

Une étude sur quatre années a démontré que le mode de cuisson en lui-même n'a pas d'importance : à même température, cuisson au micro-onde, au four ou par plaque de cuisson favorisent tout autant la formation des produits de la réaction de Maillard (36). Néanmoins, il apparaît judicieux de limiter l'utilisation des modes de cuisson appliquant de trop fortes températures (cuisson au four, friture...) avec une teneur en eau faible dans le milieu de cuisson. A l'inverse, les cuissons douces sont à privilégier car elles produisent peu de produits de Maillard telles que les cuissons à l'eau ou à la vapeur (314). L'EFSA (European Food Safety Authority), de son côté, fournit régulièrement des conseils simples à

tous les Européens permettant de limiter la formation d'acrylamide et d'autres produits de Maillard potentiellement délétères. Ainsi, il convient :

- concernant les pommes de terre, de ne pas les stocker dans le réfrigérateur afin de ne pas favoriser la transformation d'amidon en sucres susceptibles de rentrer en jeu dans la réaction de Maillard ;
- de respecter la durée et la température de cuisson des aliments, de les dorer, mais de ne pas les cuire excessivement ni les brûler (que ce soit pendant la friture ou la cuisson de pommes de terre rôties à la poêle ; de même pour la cuisson au four ou pour le grillage du pain).

Ensuite, on peut dire qu'il peut être préférable de limiter la consommation de certains aliments à risque : viandes très grillées, chips, frites... Néanmoins, si l'on peut noter qu'un régime restrictif global a pu réduire l'accumulation tissulaire en AGE chez le rat, l'instauration de ce type de régime n'est bien sûr pas nécessaire chez l'Homme (35). Par ailleurs, si les frites, chips (qui contiennent de l'acrylamide et d'autres produits de Maillard) n'apportent certainement pas ou peu de bénéfices pour la santé, et peuvent être bannies de notre alimentation, le café lui, bien que riche en acrylamide, dispose de bienfaits étudiés (protection contre la maladie d'Alzheimer, réduction du risque cardiovasculaire ou même protection suggérée par certaines études du cancer de la prostate ou du sein...) (328)(329)(330)(331). Donc, si pour le moment les recherches se concentrent sur la potentielle toxicité de produits de Maillard isolés, il conviendrait plus justement que les études s'orientent vers la part de l'action des mêmes molécules dans leur matrice alimentaire complexe (10).

Ainsi, le meilleur moyen de limiter l'exposition de l'organisme à des produits de Maillard est d'adopter une alimentation équilibrée et variée, riche en fruits et légumes, modérée en aliments grillés, frits ou hautement transformés (36). Seulement, il convient de ne pas restreindre son alimentation et ses modes de consommation à l'excès afin de garder la notion de plaisir lors de l'alimentation.

La glycation possède des effets délétères qui participent au vieillissement et au développement de différentes pathologies. Il est opportun alors de mettre en place des mesures préventives afin de limiter notre exposition aux produits de glycation endogène et exogène. Des mesures thérapeutiques sont également étudiées actuellement.

6. Les conseils du pharmacien dans le cadre de la prévention de la glycation et les perspectives thérapeutiques

6.1. Les conseils du pharmacien et la prévention de la glycation

La réaction de glycation est peu connue du grand public, et le pharmacien peut alors fournir des conseils notamment au patient diabétique mais également au patient non diabétique.

Tout d'abord, concernant le patient non diabétique, le pharmacien peut délivrer des conseils simples d'hygiène de vie. En effet, une alimentation raisonnable, variée et équilibrée est susceptible de limiter l'ingestion de sucre et de réduire la formation de produits de glycation endogène. Elle s'oppose également à la survenue d'une insulino-résistance, à l'installation d'un diabète et donc d'une hyperglycation. Une telle alimentation peut également favoriser les apports en antioxydants qui peuvent s'opposer au phénomène de glycoxydation. Le régime alimentaire le plus adapté semble être le régime méditerranéen qui d'une part, protégerait du vieillissement et d'autre part, permettrait de réduire de 35% la survenue du diabète de type 2 (332)(333). Il est bon de conseiller de pratiquer une activité physique régulière qui d'ailleurs, d'après une étude récente, permet d'augmenter la concentration circulante en sRAGE (récepteurs neutralisant les AGE) (284).

En ce qui concerne le patient diabétique, de nombreux conseils sont à délivrer. Comme nous l'avons vu, la prévention des complications diabétiques passe par le rétablissement de l'équilibre glycémique. Il est ainsi nécessaire de s'assurer de la bonne observance du traitement antidiabétique. Ensuite, il convient également de recommander l'instauration d'une hygiène de vie saine, en réduisant l'apport de glucides simples mais également celui des graisses (les acides gras favorisent l'insulino-résistance). L'activité physique est également importante car elle induit une consommation de glucides, favorise la restauration de l'équilibre glycémique et permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline (334).

Comme nous l'avons vu également, l'exposition des produits de glycation est majeure dans le cadre de l'alimentation. Si l'on ne peut pas raisonnablement imaginer éliminer totalement cette exposition alimentaire, quelques mesures simples peuvent la limiter. Il peut être judicieux de conseiller de choisir des cuissons douces, de limiter l'ingestion des produits frits, trop grillés et de ne pas manger les aliments « carbonisés ». Le pharmacien peut conseiller également de limiter la consommation de produits industriels et de privilégier une alimentation variée, riche en fruits et légumes.

Afin de maintenir une élimination urinaire optimale des produits glyqués, il convient de conseiller une bonne hydratation quotidienne (au moins un litre par jour), afin de favoriser la préservation de la fonction rénale. Il est nécessaire aussi de conseiller de limiter la consommation de sel puis de s'assurer de la bonne observance de l'éventuel traitement antihypertenseur afin de protéger les reins de l'hypertension.

La stratégie thérapeutique peut être une solution complémentaire aux mesures préventives dans l'opposition à la glycation.

6.2. Les thérapeutiques de la glycation

6.2.1. Les inhibiteurs de la formation des AGE

L'aminoguanidine permet le piégeage d'intermédiaires carbonyles réactifs et permet donc de limiter la progression de la réaction de glycation. Cette molécule diminue d'ailleurs le développement des principales complications du diabète chez l'animal (38). Par exemple, l'utilisation de cette molécule chez le rat diabétique a permis de restreindre la production de cytokines pro-fibrosantes au niveau du rein, limitant ainsi le développement de la néphropathie diabétique (335). Une autre étude chez le chien a également montré que l'aminoguanidine réduit la progression de la rétinopathie diabétique (336). Néanmoins, la survenue d'effets indésirables a nécessité l'arrêt des essais thérapeutiques chez l'Homme (17).

D'autres molécules aux effets proches sont également étudiées : la benfotiamine, la pyridoxamine, le ténilsétam... Une étude récente de 2016 a mis en évidence que différentes molécules extraites du fruit du *Garcinia mangostana* (le mangoustanier) inhibent la formation des produits d'Amadori et réduit l'agrégation protéique lors de l'exposition de l'albumine de sérum bovin à du glucose ou du ribose. Des molécules extraites de la plante *Silybum marianum* (le chardon-marie, une plante que l'on trouve en France) ont aussi été identifiées comme ayant un effet antiglycation (22)(337)(338)(339).

La metformine est une molécule antidiabétique utilisée depuis une quarantaine d'années chez le diabétique de type 2. Elle est également l'une des seules molécules antiglycation qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché. Elle inhibe la formation de produits de glycation d'une part, en exerçant son activité anti-hyperglycémiant et d'autre part, en fixant sur sa fonction amine libre des composés dicarbonylés tels que le glyoxal ou

le méthylglyoxal réduisant ainsi la formation des AGE (*figure 39*). La metformine aurait également des propriétés antioxydantes (22)(38)(340).

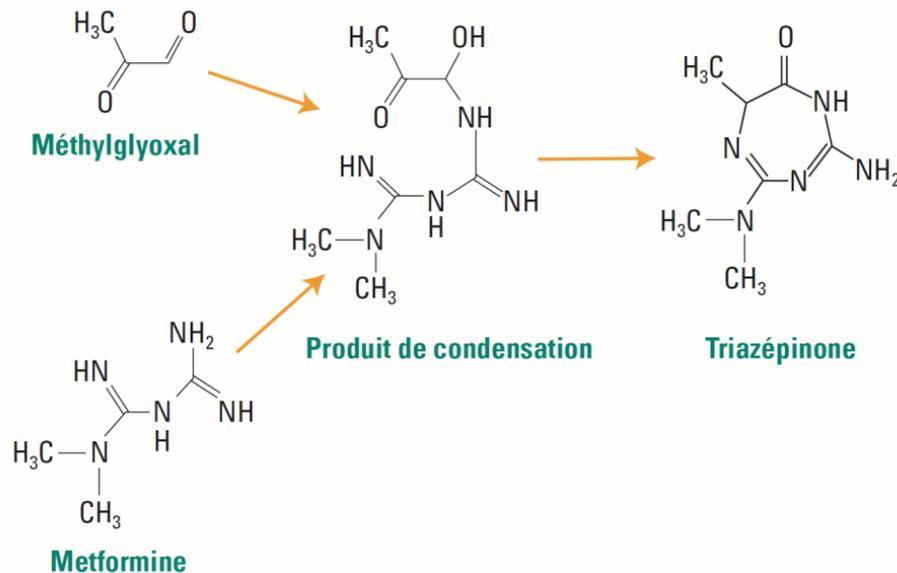


Figure 39 : Fixation du méthylglyoxal par la metformine (340)

Les molécules antioxydantes peuvent également limiter le phénomène de glycoxydation et diminuer la formation des AGE (26).

6.2.2. Les « cross-link breakers »

Comme leur nom l'indique, ces molécules sont des « casseurs » d'AGE, car ils clivent les AGE et détruisent les ponts qu'ils forment entre les molécules. Cette fonction pourrait permettre de corriger la rigidité tissulaire causée par la glycation. Plusieurs molécules sont aujourd'hui à l'étude dont le bromure de N-phénacylthiazolium et l'alagebrium. Le premier prévient l'accumulation vasculaire des AGE et favorise leur élimination urinaire chez l'animal (17)(341)(342). Le traitement du rat diabétique par l'alagebrium (ALt-711) a diminué la rigidité artérielle, amélioré la compliance carotidienne et diminué l'impédance aortique (343). Cette dernière molécule a fait l'objet chez l'Homme de deux différentes études cliniques de phase 2 qui ont montré son effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque diastolique avec fraction d'éjection préservée et dans l'hypertension systolique. D'autres études cliniques sont actuellement en cours (344).

En 2012, un « cross-link breaker » a été mis sur le marché sous forme de complément alimentaire anti-âge à visée cutanée : l'acide rosmarinique extrait du *Rosmarinus officinalis* (le romarin officinal) (345).

6.2.3. Les inhibiteurs de l'activation du RAGE

L'inhibition de l'activation du récepteur RAGE est le dernier niveau d'inhibition des effets de la glycation sur l'organisme. Nous avons vu que l'activation du RAGE participe à de multiples altérations tissulaires. L'utilisation d'anticorps anti-RAGE a été efficace chez l'animal mais cette voie n'a pas eu de développement chez l'Homme surtout à cause de son coût excessif. Une autre solution est d'utiliser des RAGE solubles recombinants dont l'action serait de piéger les AGE circulants et d'empêcher l'interaction AGE/RAGE. L'injection de sRAGE a d'ailleurs montré de bons résultats chez la souris diabétique concernant la réduction de l'athérosclérose ou la prévention de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie diabétiques (281)(346)(347)(348). Cependant cette technique chez l'Homme est là encore trop coûteuse. L'utilisation d'un bloqueur chimique de l'interaction AGE/RAGE est une stratégie également envisagée : par exemple, l'azeliragon (TTP488) est un antagoniste du RAGE qui est étudié comme traitement de la maladie d'Alzheimer (349). Néanmoins, il est important de garder à l'esprit que le RAGE pourrait disposer d'une fonction bénéfique dans l'organisme qui est à l'heure actuelle encore inconnue mais dont on pourrait se priver lors du blocage du récepteur.

6.2.4. Les autres molécules s'opposant aux effets de la glycation

Trois classes thérapeutiques sont intéressantes car elles disposent déjà d'une autorisation de mise sur le marché : les statines, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Les statines permettent une diminution de l'expression du RAGE. Les ARA II diminuent les effets de l'interaction AGE/RAGE et le stress oxydant. Puis, parmi les IEC, on peut citer en exemple le ramipril qui réduit l'expression du récepteur RAGE et diminue la concentration sanguine en AGE chez le patient diabétique de type 1 (37)(350).

Les médicaments antidiabétiques peuvent également par leur action sur la glycémie réduire le processus de glycation, d'autant plus que certaines de ces molécules possèdent également des propriétés antioxydantes (gliclazide, metformine) (38).

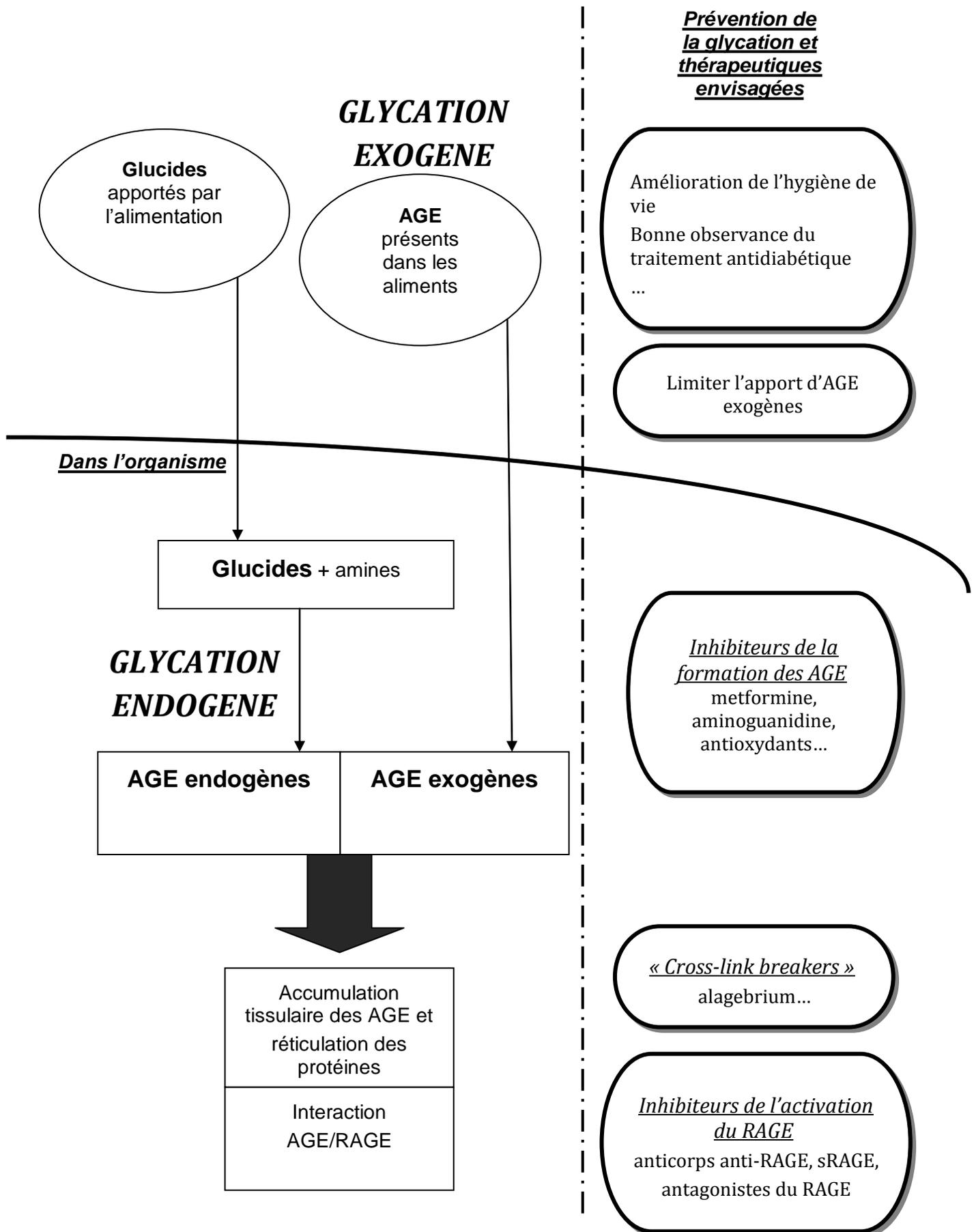


Figure 40 : Résumé des moyens de prévention de la glycation et des thérapeutiques envisagées

Conclusion

La glycation est un phénomène participant notamment aux complications diabétiques et au vieillissement. Cette réaction interviendrait également dans des pathologies chroniques ou dans l'insuffisance rénale. C'est un processus inévitable car les glucides sont omniprésents dans notre alimentation et sont des nutriments indispensables pour notre organisme. Néanmoins, cette réaction peut être limitée. Ainsi, le patient diabétique doit être conscient de la nécessité d'une bonne observance thérapeutique et de l'instauration d'une meilleure hygiène de vie afin de prévenir l'évolution de sa pathologie vers d'autres complications d'origine diabétique. Chez le patient non diabétique, une hygiène de vie saine alliant une alimentation variée, équilibrée et raisonnable, et une activité physique régulière, est susceptible de limiter la réaction de glycation, et ainsi de freiner le vieillissement.

La participation des AGE exogènes dans des mécanismes toxiques est également étudiée. Pour le moment, rassurons-nous, les études ne montrent pas qu'il est nécessaire de restreindre son alimentation à des aliments cuits à l'eau. Seule une limitation des aliments frits et un bannissement des aliments « carbonisés » semble nécessaire. Cependant, la diminution de l'apport des AGE exogènes, compte tenu de leur action inflammatoire, pourrait à terme s'avérer utile en cas de pathologie inflammatoire avérée.

La compréhension des mécanismes de la glycation pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Par ailleurs, les produits de glycation au sein de notre organisme pourraient, telle l'HbA1c, être des marqueurs intéressants dans le cadre du suivi du diabète ou encore du vieillissement normal ou pathologique. Peut-être saurons-nous bientôt détecter, grâce à ces molécules, les premiers signes d'une pathologie chronique, permettant ainsi de mettre en place rapidement les mesures thérapeutiques adéquates. Le dosage des AGE cutanés par la mesure de l'autofluorescence est une voie attrayante notamment par sa simplicité, et cette méthode pourrait être utilisée par les médecins afin de moduler les traitements du diabète ou des pathologies cardiovasculaires.

S'il est vrai que les glucides sont des nutriments essentiels, notre alimentation actuelle en fournirait cependant bien plus que nécessaire. Alors, dans l'espoir de vivre mieux et plus longtemps, peut-être pourrions-nous commencer par diminuer notre apport en glucides simples, ces glucides « superflus » qui sont à l'origine des pics glycémiques les plus importants. Enfin, tout est une question de quantité consommée...

Bibliographie

1. GIUDICELLI J. Produits de glycation et résistance à l'insuline. In : site web de la Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation. [En ligne]. Disponible : http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/assoc/CJN/2011_nice/02-giudicelli.pdf. [Consulté le 3/09/2014]
2. MACHIELS D., ISTASSE L. La réaction de Maillard : importance et applications en chimie des aliments. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 2002, 146, p. 347-322
3. DAROUX M., PREVOST G., MAILLARD-LEFEBVRE H., et al. Advanced glycation end-products: implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes & metabolism*, 2010, 36, 1, p. 1-10
4. KANAUCHI M., TSUJIMOTO N., HASHIMOTO T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care*, 2001, 24, 9, p. 1620-1623
5. GUL A., RAHMAN M.A., SALIM A., et al. Advanced glycation end products in senile diabetic and nondiabetic patients with cataract. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2009, 23, 5, p. 343-348
6. SALAHUDDIN P., RABBANI G., KHAN R.H. The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative disease: a therapeutic approach. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2014, 19, 3, p. 407-437
7. Site web [lc-maillard.org](http://www.lc-maillard.org). [En ligne]. Disponible : <http://www.lc-maillard.org/PDF/SOMMAIRErecup.pdf>. [Consulté le 1/04/2016]
8. BAUER W. J., BADOUD R., LÖLIGER J., et al. Science et technologie des aliments : principes de chimie des constituants et de technologie des procédés. Lausanne : PPUR Presses polytechniques, 2010, 720 p.
9. RICHARD H. Réactions de Maillard et production d'arômes endogènes. In : site web [sucre-info.com](http://www.sucre-info.com). [En ligne]. Disponible : http://www.sucre-info.com/index.php?option=com_flexicontent&view=items&cid=3:proprietes-fonctionnelles&id=8621:reactions-de-maillard-et-production-d-aromes-endogenes&Itemid=2. [Consulté le 03/09/2015]
10. TESSIER F. Conférence du 22 novembre 2012 du Fonds français pour l'alimentation et la santé « La réaction de Maillard ». [En ligne]. Disponible : <https://www.youtube.com/watch?v=3gHPkqTUAKY>. [Consulté le 02/10/2015]
11. DEGENHARDT T.P., THORPE S.R., BAYNES J.W. Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-grand)*, 1998, 44, 7, p.1139-45

12. BOUQUELET S. Réaction de carbonyl-amination : réaction de Maillard. In : site web Réactions de brunissement, Université des Sciences et Technologies de Lille. [En ligne]. Disponible : http://biochim-agro.univ-lille1.fr/brunissement/co/Module_brunissement_3.html. [Consulté le 15/10/2015]
13. CHERIOT S. Rôle des produits de la réaction de Maillard dans l'inhibition de l'oxydation enzymatique des phénols et des lipides. Thèse de doctorat d'université. Paris : Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (Agro Paris Tech), 2007, 239 p.
14. WANG Y., HO C.-T. Flavour chemistry of methylglyoxal and glyoxal. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41, 11, p. 4140–4149
15. TESSIER F. Lettre scientifique numéro 10, Conférence du 22 novembre 2012 du Fonds français pour l'alimentation et la santé «La réaction de Maillard». [En ligne]. Disponible : http://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2013/02/Lettre-scientifique-du-Fonds-N%C3%82%C2%B010_1120121.pdf. [Consulté le 4/11/2015]
16. ZHANG G., HUANG G., XIAO L., et al. Determination of advanced glycation endproducts by LC-MS/MS in raw and roasted almonds (*Prunus dulcis*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59, 22, p.12037–12046
17. BOULANGER E., DEQUIEDT Ph., WAUTIER J.-L. Les produits de glycation avancée (AGE) : de nouvelles toxines? *Néphrologie*, 2002, 23, 7, p. 349-357
18. Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, INSERM 907 Faculté de médecine de Nice. Glycation des protéines, implications dans le développement du diabète de type 2. [En ligne]. Disponible : www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=7264. [Consulté le 03/04/2014]
19. DELATTRE J., BEAUDEUX J.-L., BONNEFONT-ROUSSELOT D. Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier, 2007, 584 p.
20. PIRODDI M., DEPUNZIO I., CALABRESE V., et al. Oxidatively-modified and glycated proteins as candidate pro-inflammatory toxins in uremia and dialysis patients. *Amino Acids*, 2007, 32, 4, p. 573–592
21. BARGNOUX A.-S., MORENA M., BADIOU S., et al. Stress carbonylé et modifications oxydatives des protéines au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Annales de biologie clinique*, 2009, 67, 2, p. 153–158
22. BONNEFONT-ROUSSELOT D. Produits de glycation avancée et hyperglycémie. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*, 2004, 8, 3, p. 118–123
23. GIUDICELLI J. La glucotoxicité : glucotoxicité et implication dans le développement du diabète de type 2, d'après la présentation de GIUDICELLI J. dans le cadre du master biochimie à la faculté de Nice. [En ligne]. Disponible : <http://carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=7567>. [Consulté le 02/12/2015]

24. GILLERY P. Dosage de l'HbA1c et des produits d'Amadori en biologie humaine, présenté dans le cadre de la séance thématique « Glycation des protéines-La réaction de Maillard » à l'Académie nationale de Pharmacie le 22 janvier 2014. [En ligne]. Disponible : <http://slidegur.com/doc/4626683/glycation-non-enzymatique-des-proteines-et>. [Consulté le 16/12/2015]
25. BASTA G., SCHMIDT A.M., DE CATERINA R. Advanced glycation end products and vascular inflammation : implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular research*, 2004, 63, 4, p. 582–592
26. YEN G.-C., LAI Y.-H. Influence of antioxidants on Maillard browning reaction in a casein-glucose model system. *Journal of Food Science*, 1987, 52, 4, p. 1115–1116
27. WROLSTAD R.E. *Food Carbohydrate Chemistry*. Ames, Chichester, Oxford : John Wiley & Sons, 2012, 239 p.
28. AJANDOUZ E.H., PUIGSERVER A. Nonenzymatic browning reaction of essential amino acids: effect of pH on caramelization and Maillard reaction kinetics. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1999, 47, 5, p. 1786–1793
29. RONDEAU P. Stress oxydant et glycation : relation structure et activités biologiques de l'albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diabétique. Thèse de doctorat d'université. Réunion : Université de La Réunion, 2009, 268 p.
30. DEGROOT J., VERZIJL N., WENTING-VAN WIJK M.J., et al. Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*, 2004, 50, 4, p. 1207–1215
31. GILLERY P. Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré. *Annales de biologie clinique*, 2006, 64, 4, p. 309–314
32. BUNN H.F., HIGGINS P.J. Reaction of monosaccharides with proteins: possible evolutionary significance. *Science*, 1981, 213, 4504, p. 222–224
33. TRIVIN F., CHEVENNE D., HAUTECOUVRE M. Produits de Maillard et complications chroniques du diabète sucré. *Annales de biologie clinique*. 1999, 57, 4, p. 445–454
34. CHAILLOUS L. Prédiabète. In : site web du CHU de Nantes, rubrique endocrinologie et maladies métaboliques et nutrition. [En ligne]. Disponible : <http://www.chu-nantes.fr/endocrinologie-maladies-metaboliques-et-nutrition-prediabete-14009.kjsp> . [Consulté le 25/01/2016]
35. TEILLET L., VERBEKE P., GOURAUD S., et al. Food restriction prevents advanced glycation end product accumulation and retards kidney aging in lean rats. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000, 11, 8, p. 1488–1497

36. Académie nationale de Pharmacie, WAUTIER J.-L., TESSIER F., et al. Compte-rendu de la séance thématique « Glycation des protéines - La réaction de Maillard » de l'Académie nationale de Pharmacie, le 22 janvier 2014. [En ligne]. Disponible : http://www.acadpharm.org/dos_public/CR_SEance_thEmatique_du_22_janvier_2014_VF.pdf [Consulté le 06/07/2015]
37. BERTRY R. Les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2011, 101 p.
38. BONNEFONT-ROUSSELOT D., BEAUDEUX J.-L., THEROND P., et al. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2004, 62, 3, p. 147–157
39. GOLDIN A., BECKMAN J.A., SCHMIDT A.M., et al. Advanced glycation end products sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 2006, 114, 6, p. 597–605
40. ALAVI P., YOUSEFI R., AMIRGHOFAN S., et al. Structural analysis and aggregation propensity of reduced and nonreduced glycated insulin adducts. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2013, 170, 3, p. 623–638
41. SONG F., SCHMIDT A.M. Glycation and insulin resistance novel mechanisms and unique targets? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2012, 32, 8, p. 1760–1765
42. GUO Q., MORI T., JIANG Y., et al. Methylglyoxal contributes to the development of insulin resistance and salt sensitivity in Sprague-Dawley rats. *Journal of hypertension*, 2009, 27, 8, p. 1664–1671
43. MIELE C., RIBOULET A., MAITAN M.A., et al. Human glycated albumin affects glucose metabolism in L6 skeletal muscle cells by impairing insulin-induced insulin receptor substrate (IRS) signaling through a protein kinase C α -mediated mechanism. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278, 48, p. 47376–47387
44. LEE B.-W., CHAE H.Y., KWON S.J., et al. RAGE ligands induce apoptotic cell death of pancreatic β -cells via oxidative stress. *International journal of molecular medicine*, 2010, 26, 6, p. 813–818
45. LIN N., ZHANG H., SU Q. Advanced glycation end-products induce injury to pancreatic beta cells through oxidative stress. *Diabetes & metabolism*, 2012, 38, 3, p. 250–257
46. MASTORIKOU M., MACKNESS B., LIU Y., et al. Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 2008, 25, 9, p. 1049–1055
47. JOSSE D., MASSON P. La paraoxonase du plasma humain (HuPON1) : une enzyme anti-athérogène à activité d'hydrolase d'organophosphorés. *Annales pharmaceutiques françaises*, 2001, 59, 2, p. 75-107
48. PAGEON H. Reaction of glycation and human skin: the effects on the skin and its components, reconstructed skin as a model. *Pathologie-biologie*, 2010, 58, 3, p. 226–231

49. BLAKYTTY R., HARDING J.J. Glycation (non-enzymic glycosylation) inactivates glutathione reductase. *The Biochemical journal*, 1992, 288, p. 303-307
50. KETTERER B., COLES B., MEYER D.J. The role of glutathione in detoxication. *Environmental Health Perspectives*, 1983, 49, p. 59-69
51. BUCALA R., MODEL P., CERAMI A. Modification of DNA by reducing sugars: a possible mechanism for nucleic acid aging and age-related dysfunction in gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1984, 81, 1, p. 105-109
52. ROBERTS M.J., WONDRAK G.T., LAUREAN D.C., et al. DNA damage by carbonyl stress in human skin cells. *Mutation research*, 2003, 522, 1-2, p. 45-56
53. VLASSARA H., PALACE M.R. Diabetes and advanced glycation endproducts. *Journal of internal medicine*, 2002, 251, 2, p. 87-101
54. DOLHOFER-BLIESENER R., GERBITZ K.D. Impairment by glycation of immunoglobulin G Fc fragment function. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 1990, 50, 7, p. 739-746
55. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Le diabète responsable d'immunodépression. [En ligne]. Disponible : <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/le-diabete-responsable-d-immunodepression>. [Consulté le 25/07/2015]
56. RADI L., CHADLI A., EL GHOMARI H., et al. P264 Les complications infectieuses révélant le diabète type 2. *Diabetes & Metabolism*, 2009, 35, p. 89
57. TURK Z., LJUBIC S., TURK N., et al. Detection of autoantibodies against advanced glycation endproducts and AGE-immune complexes in serum of patients with diabetes mellitus. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 2001, 303, 1-2, p. 105-115
58. LIGIER S., FORTIN P.R., NEWKIRK M.M. A new antibody in rheumatoid arthritis targeting glycosylated IgG: IgM anti-IgG-AGE. *British journal of rheumatology*, 1998, 37, 12, p. 1307-1314
59. LUCEY M.D., NEWKIRK M.M., NEVILLE C., et al. Association between IgM response to IgG damaged by glyoxidation and disease activity in rheumatoid arthritis. *The journal of rheumatology*, 2000, 27, 2, p. 319-323
60. WITZTUM J.L., STEINBRECHER U.P., KESANIEMI Y.A., et al. Autoantibodies to glycosylated proteins in the plasma of patients with diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1984, 81, 10, p. 3204-3208
61. KIENER P.A., RANKIN B.M., DAVIS P.M., et al. Immune complexes of LDL induce atherogenic responses in human monocytic cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1995, 15, 7, p. 990-999

62. CALVO C. [Non-enzymatic glycosylation of lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetics]. *Revista médica de Chile*, 1997, 125, 4, p. 460–465
63. BACCHETTI T., MASCIANGELO S., ARMENI T., et al. Glycation of human high density lipoprotein by methylglyoxal: effect on HDL-paonase activity. *Metabolism : clinical and experimental*, 2014, 63, 3, p. 307–311
64. MOHEIMANI F., MORGAN P.E., VAN REYK D.M., et al. Deleterious effects of reactive aldehydes and glycated proteins on macrophage proteasomal function: possible links between diabetes and atherosclerosis. *Biochimica et biophysica acta*. 2010, 1802, 6, p. 561–571
65. AVRAM MIHALACHE T. Glycation non enzymatique des protéines endothéliales au cours du diabète. *Mémoire de biologie cellulaire*. Montréal : Université de Montréal, 2007, 133 p.
66. CAMUS G. Glycosylation et glycation : quelles différences ? In : site web éducol, planet-vie. [En ligne]. Disponible : <http://planet-vie.ens.fr/content/glycosylation-glycation>. [Consulté le 20/12/2015]
67. BROWNLEE M., VLASSARA H., CERAMI A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Annals of internal medicine*, 1984, 101, 4, p. 527–537
68. GUGLIUCCI A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 2000, 100, 10, p. 621–634
69. THORNALLEY P.J. Advanced glycation end products in renal failure. *Journal of renal nutrition*, 2006, 16, 3, p. 178–184
70. GERRITS E.G., SMIT A.J., BILO H.J. AGEs, autofluorescence and renal function. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 2009, 24, 3, p. 710–713
71. ARAKI N., HIGASHI T., MORI T., et al. Macrophage scavenger receptor mediates the endocytic uptake and degradation of advanced glycation end products of the Maillard reaction. *European journal of biochemistry/FEBS*, 1995, 230, 2, p. 408–415
72. SVISTOUNOV D., OTEIZA A., ZYKOVA S.N., et al. Hepatic disposal of advanced glycation end products during maturation and aging. *Experimental gerontology*, 2013, 48, 6, p. 549–556
73. BULCKAEN WOESTELANDT H. Le vieillissement artériel dans un modèle de vieillissement physiologique et un modèle de vieillissement accéléré, le diabète : aspect fonctionnel et morphologique. Intérêt respectif de l'aspirine et de l'aminoguanidine. Thèse de doctorat d'université. Lille : Université de Lille II, 2009, 155 p.
74. SCHMIDT A.M., YAN S.D., YAN S.F., et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *The Journal of Clinical Investigation*, 2001, 108, 7, p. 949–955

75. AZELMAT J. Rôle de la protéine HMGB1 et du récepteur RAGE dans l'étiopathogénèse des infections parodontales. Mémoire de microbiologie. Québec : Université Laval, 2009, 82 p.
76. OLIVEIRA M.I.A., de SOUZA E.M., de OLIVEIRA PEDROSA F., et al. RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. *Jornal Brasileiro de Patologica e Medicina Laboratorial*, 2013, 49, 2, p. 97–108
77. DING Q., KELLER J.N. Evaluation of rage isoforms, ligands, and signaling in the brain. *Biochimica et biophysica acta*, 2005, 1746, 1, p. 18–27
78. RAUCCI A., CUGUSI S., ANTONELLI A., et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *Federation of American Societies for Experimental Biology journal*, 2008, 22, 10, p. 3716–3727
79. DALI-YOUCHEF N. Les produits de fin de glycation des protéines (AGEs) et leur récepteur en pathologie. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2010, 4, 6, p. 623-632
80. HORIUCHI S., SAKAMOTO Y., SAKAI M. Scavenger receptors for oxidized and glycated proteins. *Amino Acids*, 2003, 25, 3-4, p. 283–292
81. OHGAMI N., NAGAI R., IKEMOTO M., et al. CD36, a member of class B scavenger receptor family, is a receptor for advanced glycation end products. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, 947, p. 350–355
82. MASSON E. Rôle des gangliosides dans les perturbations de la prolifération des péricytes rétiniens et des cellules mésangiales rénales : implication dans le développement de la rétinopathie et de la néphropathie diabétiques. Thèse de doctorat d'université. Lyon : Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2005, 300 p.
83. VLASSARA H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2001, 17, 6, p. 436–443
84. LU C., HE J.C., CAI W., et al. Advanced glycation endproduct (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101, 32, p. 11767–11772
85. MARCHETTI P. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptors (RAGEs) in diabetic vascular disease. *Medicographia*, 2009, 31, 3, p. 257-265
86. CHEN X., WALKER D.G., SCHMIDT A.M., et al. RAGE: a potential target for Aβ-mediated cellular perturbation in Alzheimer's disease. *Current molecular medicine*, 2007, 7, 8, p. 735–742
87. BAROUKI R. Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/Sciences*, 2006, 22, p. 266-272
88. BAYNES J.W., THORPE S.R. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999, 48, 1, p. 1–9

89. TRAVERSO N., MENINI S., COTTALASSO D., et al. Mutual interaction between glycation and oxidation during non-enzymatic protein modification. *Biochimica et biophysica acta*, 1997, 1336, 3, p. 409–418
90. BENARABA R. Insulinorésistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique : étude expérimentale des effets protecteurs de microconstituants nutritionnels (Polyphénols du thé, de la cannelle et chrome III). Thèse de doctorat d'université. Grenoble : Université Joseph Fourier (Grenoble I), 2007, 246 p.
91. RENARD C., FREDENRICH A., VAN OBBERGHEN E. L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*, 2004, 8, 3, p. 131-136
92. Macroangiopathie. In : site web de la faculté de médecine de Toulouse III Paul Sabatier. [En ligne]. Disponible : http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap11_MACROANGIOPATHIE.pdf. [Consulté le 10/11/2015]
93. BAUTERS C., AMOUYEL P., DURAND-ZALESKI I., et al. Athérombose. Tome 1. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2001, 101 p.
94. TEISSIER M.P. Le diabète, la prise en charge des complications aiguës et chroniques (faculté de médecine de Limoges, 2014).
95. BENHAMOU P.-Y. Risque cardio-vasculaire et diabète. In : site web du corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble. [En ligne]. Disponible : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/endoc/diabeto/233d/lecon233d.htm#>. [Consulté le 21/12/2015]
96. ESCHWEGE E., CHARLES M.A., BALKAU B. Glycémie, insulinémie, insulinorésistance : épidémiologie du risque cardiovasculaire. *Métabolisme - Hormones- Nutrition*, 2000, 4, 4, p. 66-70
97. SLAMA G, PICARD S. Syndrome d'insulinorésistance : observer ou agir ? *Diabetes & metabolism*, 2003, 29, 2, p. 5-10
98. GRIMALDI A., HEURTIER A. Epidémiologie des complications cardio-vasculaires du diabète. *Diabetes & metabolism*, 1999, 25, sup 3, p. 12
99. HARTEMANN-HEURTIER A., GRIMALDI A. Epidémiologie des complications cardio-vasculaires du diabète. *Médecine thérapeutique / Endocrinologie*, 2001, 3, 2, p. 115–122
100. HANAIRE H. Le diabète : facteur de risque cardiovasculaire. In : site web de la faculté de médecine de Toulouse III Paul Sabatier. [En ligne]. Disponible : http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE%209/item_129/polycop/129_3_Diabete_FDR.pdf. [Consulté le 12/11/2015]
101. LEONI J. Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athérombose. In : site web 123bio.net biologie et recherche. [En ligne]. Disponible : <http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap2.html>. [Consulté le 12/11/2015]

102. STARY H.C. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*, 1989, 9, 1 Suppl, p. I19–32
103. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Athérosclérose. In : site web de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale. [En ligne]. Disponible : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose>. [Consulté le 13/11/2015]
104. TEDGUI A., MALLAT Z. Athérosclérose et inflammation. *médecine/sciences*, 2001, 17, 2, p. 162-169
105. SCHIELE F. Athérosclérose. In : site web [besancon-cardio.org](http://www.besancon-cardio.org). [En ligne]. Disponible : <http://www.besancon-cardio.org/multimedia/ch09/ch09-atherosclerose.pdf>. [Consulté le 13/11/2015]
106. SCHIELE F. Facteurs de risque de l'athérosclérose. In : site web [besancon-cardio.org](http://www.besancon-cardio.org). Disponible : <http://www.besancon-cardio.org/cours/09-atherosclerose-facteurs-de-risque-2007.pdf>. [Consulté le 13/11/2015]
107. YOSHIDA N., OKUMURA K., ASO Y. High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. *Metabolism : clinical and experimental*, 2005, 54, 3, p. 345–350
108. LEGAULT M. Effet des produits de glycation avancée sur la fonction endothéliale. Mémoire de maîtrise en médecine expérimentale. Québec : Université Laval, 2014, 100 p.
109. PAUL R.G., BAILEY A.J. The effect of advanced glycation end-product formation upon cell-matrix interactions. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 1999, 31, 6, p. 653–660
110. CHARONIS A.S., REGER L.A., DEGE J.E., et al. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes*, 1990, 39, 7, p. 807–814
111. FORBES J.M., YEE L.T.L., THALLAS V., et al. Advanced glycation end product interventions reduce diabetes-accelerated atherosclerosis. *Diabetes*, 2004, 53, 7, p. 1813–1823
112. BROWNLEE M., CERAMI A., VLISSARA H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *The New England journal of medicine*, 1988, 318, 20, p. 1315–1321
113. WAUTIER J.-L. Produits avancés de glycation AGE et complications vasculaires dans le diabète. *médecine/sciences*, 1994, 10, 11, p. 1165–1166
114. STITT A.W., HE C., FRIEDMAN S., et al. Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. *Molecular medicine*, 1997, 3, 9, p. 617–627
115. XU B., CHIBBER R., RUGGIERO D., et al. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products. *Federation of American Societies for Experimental Biology journal*, 2003, 17, 10, p. 1289–1291

116. HOGAN M., CERAMI A., BUCALA R. Advanced glycosylation endproducts block the antiproliferative effect of nitric oxide. Role in the vascular and renal complications of diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 1992, 90, 3, p. 1110–1115
117. YAMAGISHI S., FUJIMORI H., YONEKURA H., et al. Advanced glycation endproducts inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. *Diabetologia*, 1998, 41, 12, p. 1435–1441
118. QUEHENBERGER P., BIERHAUS A., FASCHING P., et al. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes*, 2000, 49, 9, p. 1561–1570
119. BOHLEN H.G., LASH J.M. Topical hyperglycemia rapidly supresses EDRF mediated vasodilation of normal rat arterioles. *The American journal of physiology*, 1993, 265, 1, p. 219-225
120. WAUTIER J.L., PATON R.C., WAUTIER M.P., et al. Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus and its relation to vascular complications. *The New England journal of medicine*, 1981, 305, 5, p. 237–242
121. BIKFALVI A. Encyclopedic reference of vascular biology & pathology. Berlin : Springer, 2013, 372 p.
122. ESPOSITO C., GERLACH H., BRETT J., et al. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *The Journal of experimental medicine*, 1989, 170, 4, p. 1387–1407
123. REN X., SHAO H., WEI Q., et al. Advanced glycation end-products enhance calcification in vascular smooth muscle cells. *The Journal of international medical research*, 2009, 37, 3, p. 847–854
124. COSSON E., VALENSI P. Atteintes cardiaques du diabétique. *Réalités cardiologiques*, 2013, 296, p. 17-21
125. Ischémie myocardique silencieuse (IMS) et Diabète. In : site web du CHU de Toulouse. [En ligne]. Disponible : https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Microsoft_PowerPoint_-_IMS_cas_clinique_Site_internet_PCVM_2005_1_.pdf. [Consulté le 14/12/2015]
126. RODIER M. Infarctus chez le diabétique. [En ligne]. Disponible : <http://www.em-consulte.com/article/3756/infarctus-chez-le-diabetiq>. [Consulté le 14/12/2015]
127. PUEL J., VALENSI P., VANZETTO G., et al. Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 2004, 97, 4, p. 1-20
128. DECKER-BELLATON A., BERGEROT C., ERNANDE L., et al. Cardiomyopathie diabétique : association entre marqueurs échographiques cardiaques précoces et complications microvasculaires dégénératives lors du diabète de type 2. *Diabetes & metabolism*, 2013, 39, p. A9

129. ROBERT-GERAUDEL A. La cardiomyopathie diabétique : une entité clinique à part. In : site web Medscape. [En ligne]. Disponible : <http://francais.medscape.com/voirarticle/3600445>. [Consulté le 15/12/2015]
130. ERNANDE L. Cardiomyopathie diabétique. Cordiam Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme, 2015, n°3 Janvier-Février, p. 12-15
131. BEJOT Y., GIROUD M. Épidémiologie des AVC chez le patient diabétique. In : site web cardiologie-pratique. [En ligne]. Disponible : <http://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0011242-epidemiologie-des-avc-chez-le-patient-diabetique>. [Consulté le 15/12/2015]
132. MAZIGHI M. Spécificités de l'AVC du diabétique : épidémiologie, particularités diagnostiques et évolutives. Correspondances en neurologie vasculaire, 2004, 4, 1, p. 31-33
133. MARCHAND C. Artériopathie chronique obstructive des membres inférieurs. In : site web besancon-cardio.org. [En ligne]. <http://www.besancon-cardio.org/cours/90-artheriopathie-des-membres-inferieurs.php> . [Consulté le 15/12/2015]
134. Artérite diabétique. In : site web du cabinet de chirurgie vasculaire et thoracique de Vannes. [En ligne]. Disponible : <http://www.vannes-vasculaire.fr/pathologies-artérielles/artérite-diabétique/>. [Consulté le 15/12/2015]
135. BARGOIN V. Dans l'AOMI, le pronostic cardiovasculaire diffère en fonction de la localisation des lésions. In : site web Medscape. [En ligne]. Disponible : <http://www.medscape.com/viewarticle/3053213>. [Consulté le 15/12/2015]
136. ZEKRI S., Brouri M. L'AOMI du patient diabétique. [En ligne]. Disponible : http://www.samev-dz.com/upload/File/samev_4c/7_S.%20ZEKRI.pdf. [Consulté le 15/12/2015]
137. MALVAUX S. Microangiopathie diabétique. [En ligne]. Disponible : <http://www.intercomsante57.fr/html/profsante/pdf/Microangiopathie-diabetique.pdf>. [Consulté le 5/12/2015]
138. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The New England journal of medicine, 1993, 329, 14, p. 977-986
139. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 1998, 352, 9131, p. 837-853
140. MASSIN P., GAUDRIC A., DUPAS B. Pathologie vasculaire du fond d'oeil / Rétinopathie diabétique. Volume 3. Paris : Lavoisier, 2014, 280 p.
141. WOLF G. Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. In : Colloque Actualités néphrologiques Jean Hamburger (2005 ; Hôpital Necker à Paris) . Paris : Flammarion médecine-sciences, 2005, 296 p.

142. Rétinopathie diabétique. In : site web du centre hospitalier national d'ophtalmologie Quinze-vingts. [En ligne]. Disponible : https://www.quinze-vingts.fr/maladies_de_l_oeil/retinopathie_diabetique. [Consulté le 15/12/2015]
143. La rétinopathie diabétique. In : site web de la Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Paris. [En ligne]. Disponible : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.10.3.html>. [Consulté le 15/12/2015]
144. CURTIS T.M., HAMILTON R., YONG P.-H., et al. Müller glial dysfunction during diabetic retinopathy in rats is linked to accumulation of advanced glycation end-products and advanced lipoxidation end-products. *Diabetologia*, 2011, 54, 3, p. 690–698
145. SINGH V.P., BALI A., SINGH N., et al. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 2014, 18, 1, p. 1–14
146. HAMMES H.P., ALT A., NIWA T., et al. Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 1999, 42, 6, p. 728–736
147. CHOUDHURI S., DUTTA D., SEN A., et al. Role of N-ε- carboxy methyl lysine, advanced glycation end products and reactive oxygen species for the development of nonproliferative and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Molecular Vision*, 2013, 19, p. 100–113
148. BARILE G.R., SCHMIDT A.M. RAGE and its ligands in retinal disease. *Current molecular medicine*, 2007 Dec, 7, 8, p. 758–765
149. YU Y., YANG L., LV J., et al. The role of high mobility group box 1 (HMGB-1) in the diabetic retinopathy inflammation and apoptosis. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015, 8, 6, p. 6807–6813
150. MOORE T.C., MOORE J.E., KAJI Y., et al. The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2003, 44, 10, p. 4457–4464
151. LECLEIRE-COLLET A., TESSIER L.H., MASSIN P., et al. Advanced glycation end products can induce glial reaction and neuronal degeneration in retinal explants. *The British journal of ophthalmology*, 2005, 89, 12, p. 1631–1633
152. TREINS C., GIORGETTI-PERALDI S., MURDACA J., et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276, 47, p. 43836–43841
153. CALDWELL R.B., BARTOLI M., BEHZADIAN M.A., et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2003, 19, 6, p. 442–455

154. Néphropathie diabétique. In : site web de la faculté de médecine de Toulouse III Paul Sabatier. [En ligne]. Disponible : http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap10_NEPHROP_DIAB.pdf. [Consulté le 16/12/2015]
155. BRILLET G. Néphropathie diabétique. [En ligne]. Disponible : https://www.sante-centre.fr/portail_v1/gallery_files/site/133/989/2489/2490.pdf. [Consulté le 15/12/2015]
156. Néphropathies diabétiques. In : site web Collège universitaire enseignants néphrologie. [En ligne]. Disponible : <http://cuen.fr/umvf/spip.php?article253#ii-histoire-naturelle>. [Consulté le 16/12/2015]
157. Maladie rénale chronique. In : site web de l'Assurance Maladie. [En ligne]. Disponible : <http://www.ameli-sante.fr/maladie-renale-chronique/les-causes-et-les-facteurs-de-risque-de-la-maladie-renale-chronique.html>. [Consulté le 16/12/2015]
158. DALLA VESTRA M., FIORETTO P. Aspects récents des lésions rénales du diabète. In : Colloque Actualités néphrologiques Jean Hamburger (2004 ; Hôpital Necker à Paris). Paris : Flammarion médecine-sciences, 2004, 315 p.
159. CHIARELLI F., SANTILLI F., MOHN A. Role of growth factors in the development of diabetic complications. *Hormone research*, 2000, 53, 2, p. 53–67
160. VLASSARA H., STRIKER L.J., TEICHBERG S., et al. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1994, 91, 24, p. 11704–11708
161. BEISSWENGER P.J., MAKITA Z., CURPHEY T.J., et al. Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes. *Diabetes*, 1995, 44, 7, p. 824–829
162. TANJI N., MARKOWITZ G.S., FU C., et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2000, 11, 9, p. 1656–1666
163. MOTT J.D., KHALIFAH R.G., NAGASE H., et al. Nonenzymatic glycation of type IV collagen and matrix metalloproteinase susceptibility. *Kidney international*, 1997, 52, 5, p. 1302–1312
164. ABRASS C.K. Diabetic nephropathy. Mechanisms of mesangial matrix expansion. *Western journal of medicine*, 1995, 162, 4, p. 318–321
165. FORBES J.M., COOPER M.E., OLDFIELD M.D., et al. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003, 14, 8 Suppl 3, p. S254–8
166. KUSHIRO M., SHIKATA K., SUGIMOTO H., et al. Accumulation of Nsigma-(carboxy-methyl)lysine and changes in glomerular extracellular matrix components in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat : a model of spontaneous NIDDM. *Nephron*, 1998, 79, 4, p. 458–468

167. CHUNG A.C., ZHANG H., KONG Y.Z., et al. Advanced glycation end-products induce tubular CTGF via TGF-beta-independent Smad3 signaling. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2010, 21, 2, p. 249–260
168. JOLY D. Les néphropathies des diabètes de type 1 et 2 : physiopathologie et perspectives thérapeutiques émergentes. In : site web de la société de néphrologie. [En ligne]. Disponible : <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/industries/gambro/2012/02-joly.pdf>. [Consulté le 16/12/2015]
169. KRISHNAMURTI U., RONDEAU E., SRAER J.D., et al. Alterations in human glomerular epithelial cells interacting with nonenzymatically glycosylated matrix. *The Journal of biological chemistry*, 1997, 272, 44, p. 27966–27970
170. YAMAMOTO Y., KATO I., DOI T., et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *The Journal of clinical investigation*, 2001, 108, 2, p. 261–268
171. GARIANI K., de SEIGNEUX S., PECHERE-BERTSCHI A., et al. Néphropathie diabétique. *Revue médicale suisse*, 2012, 330, p. 473-479
172. MÜLLER-KREBS S., KIHM L.P., MADHUSUDHAN T., et al. Human RAGE antibody protects against AGE-mediated podocyte dysfunction. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 2012, 27, 8, p. 3129–3136
173. MAKITA Z., RADOFF S., RAYFIELD E.J., et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine*, 1991, 325, 12, p. 836–842
174. SAID G. Les neuropathies diabétiques. *Neurologie.com*, 2009, 1, 2, p. 40–44
175. Complications au niveau des nerfs. In : site web de l'Assurance Maladie. [En ligne]. Disponible : <https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabete/complications-possibles/complications-des-nerfs.html>. [Consulté le 16/12/2015]
176. La neuropathie diabétique. In : site web de la Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Paris. [En ligne]. Disponible : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.html>. [Consulté le 16/12/2015]
177. VALENSI P. La neuropathie autonome cardiaque du patient diabétique, marqueur ou facteur de risque ? *Annales d'endocrinologie*, 2006, 67, 6, p. 650-651
178. KUNTZER T., RUIZ J. Neuropathies diabétiques : tableaux cliniques, détection précoce et appel au spécialiste. *Revue médicale suisse*, 2014, 10, 428, p. 950-953
179. GAUTIER J.F., CAHAGNE B., EDAN G., et al. Neuropathie diabétique périphérique. *Diabetes & Metabolism*, 1997, 23, 4, p. 335
180. SUGIMOTO K., NISHIZAWA Y., HORIUCHI S., et al. Localization in human diabetic peripheral nerve of N(epsilon)-carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation endproduct. *Diabetologia*, 1997, 40, 12, p. 1380–1387

181. SUGIMOTO K., YASUJIMA M., YAGIHASHI S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Current pharmaceutical design*, 2008, 14, 10, p. 953–961
182. SEKIDO H., SUZUKI T., JOMORI T., et al. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004, 320, 1, p. 241–248
183. MANTHORPE M., ENGVALL E., RUOSLAHTI E., et al. Laminin promotes neuritic regeneration from cultured peripheral and central neurons. *The Journal of cell biology*, 1983, 97, 6, p. 1882–1890
184. SATO K., TATSUNAMI R., YAMA K., et al. Glycolaldehyde induces cytotoxicity and increases glutathione and multidrug-resistance-associated protein levels in Schwann cells. *Biological and pharmaceutical bulletin*, 2013, 36, 7, p. 1111–1117
185. WADA R., YAGIHASHI S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, 1043, p. 598–604
186. URBANCIC-ROVAN V. Comprendre le développement des complications du pied diabétique. *Diabetes voice*, 2005, 50, numero spécial, p. 19-21
187. A.-L.P. Le pied diabétique Quand les plaies sont indolores. *Professions Santé Infirmier Infirmière*, 2001, 26, p. 13
188. HARTEMANN-HEURTIER A. Mécanismes des plaies du pied diabétique. In : site web infectiologie.com. [En ligne]. Disponible : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI07/referents/referents07-Heurtier-Hartemann.pdf>. [Consulté le 17/12/2015]
189. Le pied diabétique ou comment prévenir les amputations ? In : site web de la Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Paris. [En ligne]. Disponible : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.4.html>. [Consulté le 16/12/2015]
190. HARTEMANN-HEURTIER A., MARTY L., HA VAN G., et al. Place de l'antibiothérapie dans le traitement du pied diabétique. *Diabetes & metabolism*, 2000, 26, 3, p. 219
191. VAN PUYVELDE K., METS T., NJEMINI R., et al. Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: a systematic review. *Nutrition reviews*, 2014, 72, 10, p. 638–650
192. URIBARRI J., CAI W., PEPPA M., et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2007, 62, 4, p. 427–433
193. TALASZ H., WASSERER S., PUSCHENDORF B. Nonenzymatic glycation of histones in vitro and in vivo. *Journal of cellular biochemistry*, 2002, 85, 1, p. 24–34

194. MIR A.R., UDDIN M., ALAM K., et al. Methylglyoxal mediated conformational changes in histone H2A—generation of carboxyethylated advanced glycation end products. *International journal of biological macromolecules*, 2014, 69, p. 260–266
195. VAN HEIJST J.W., NIESSEN H.W., et al. Advanced glycation end products in human cancer tissues: detection of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine and argpyrimidine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, 1043, p. 725–733
196. WANG D., LI T., YE G., et al. Overexpression of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is associated with poor prognosis in gastric cancer. *PLoS one*, 2015, 10, 4
197. DANBY F.W. Nutrition and aging skin: sugar and glycation. *Clinics in dermatology*, 2010, 28, 4, p. 409–411
198. MIKSIK I., STRUZINSKY R., DEYL Z. Change with age of UV absorbance and fluorescence of collagen and accumulation of ϵ -hexosyllysine in collagen from wistar rats living on different food restriction regimes. *Mechanisms of Ageing Development*, 1991, 57, 2, p. 163–174
199. SANGUINETI R., PUDDU A., MACH F., et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators of Inflammation*, 2014, 2014, 9 p.
200. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). In : site web de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale. [En ligne]. Disponible : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/degenerescence-maculaire-liee-a-l-age-dmla>. [Consulté le 13/12/2015]
201. Les formes cliniques de la DMLA. In : site web du centre hospitalier national d'ophtalmologie Quinze-vingts. [En ligne]. Disponible : https://www.quinze-vingts.fr/maladies_de_l_oeil/dmla/formes_cliniques. [Consulté le 15/12/2015]
202. JOHNSON L.V., LEITNER W.P., RIVEST A.J., et al. The Alzheimer's A beta -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99, 18, p. 11830–11835
203. MILS V. DMLA et Alzheimer : y aurait-il des points communs ? In : site web AMD-AD world. [En ligne]. Disponible : <https://amdadworld.wordpress.com/2012/03/14/dmla-et-alzheimer-y-aurait-il-des-points-communs/>. [Consulté le 02/01/2016]
204. MA W., LEE S.E., et al. RAGE ligand upregulation of VEGF secretion in ARPE-19 cells. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2007, 48, 3, p. 1355–1361
205. NAGARAJ R.H., LINETSKY M., STITT A.W. The pathogenic role of Maillard reaction in the aging eye. *Amino Acids*, 2012, 42, 4, p. 1205–1220

206. SEMBA R.D., NICKLETT E.J., FERRUCCI L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2010, 65, 9, p. 963–975
207. VERZIIL N., Degroot J., BEN Z.C., et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*, 2002, 46, 1, p. 114–123
208. SAUDEK D.M., KAY J. Advanced glycation endproducts and osteoarthritis. *Current rheumatology reports*, 2003, 5, 1, p. 33–40
209. DEGROOT J., VERZIIL N., JACOBS K.M., et al. Accumulation of advanced glycation endproducts reduces chondrocyte-mediated extracellular matrix turnover in human articular cartilage. *Osteoarthritis and cartilage*, 2001, 9, 8, p. 720–726
210. LOHWASSER C., NEUREITER D., WEIGLE B., et al. The receptor for advanced glycation end products is highly expressed in the skin and upregulated by advanced glycation end products and tumor necrosis factor-alpha. *The Journal of investigative dermatology*, 2006, 126, 2, p. 291–299
211. GKOGKOLOU P., BÖHM M. Advanced glycation end products Key players in skin aging ? *Dermato endocrinology*, 2012, 4, 3, p. 259–270
212. ZHU P., YANG C., CHEN L.-H., et al. Impairment of human keratinocyte mobility and proliferation by advanced glycation end products-modified BSA. *Archives of dermatological research*, 2011, 303, 5, p. 339–350
213. DRAELOS Z.D., PUGLIESE P.T. Glycation and skin aging : a review. *Cosmetics and toiletries*, 2011, 126, 6, p. 438-444
214. ALIKHANI M., MACLELLAN C.M., RAPTIS M., et al. Advanced glycation end products induce apoptosis in fibroblasts through activation of ROS, MAP kinases, and the FOXO1 transcription factor. *American journal of physiology Cell physiology*, 2007, 292, 2, p. C850–856
215. RAVELOJAONA V., ROBERT A.M., ROBERT L. Expression of senescence-associated beta-galactosidase (SA-beta-Gal) by human skin fibroblasts, effect of advanced glycation end-products and fucose or rhamnose-rich polysaccharides. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2009, 48, 2, p. 151–154
216. ZHU P., REN M., YANG C., et al. Involvement of RAGE, MAPK and NF-κB pathways in AGEs-induced MMP-9 activation in HaCaT keratinocytes. *Experimental dermatology*, 2012, 21, 2, p. 123–129
217. PAGEON H. La glycation : une pièce “centrale” dans le vieillissement de la peau : une approche multiparamétrique en peau reconstruite. Thèse de doctorat d’université. Paris : Université Pierre et Marie Curie, 2012, 262 p.

218. PAGEON H., TÉCHER M.-P., ASSELINEAU D. Reconstructed skin modified by glycation of the dermal equivalent as a model for skin aging and its potential use to evaluate anti-glycation molecules. *Experimental gerontology*, 2008, 43, 6, p. 584–588
219. KUEPER T., GRUNE T., PRAHL S., et al. Vimentin is the specific target in skin glycation. Structural prerequisites, functional consequences, and role in skin aging. *The Journal of biological chemistry*, 2007, 282, 32, p. 23427–23436
220. MASAKI H., OKANO Y., SAKURAI H. Generation of active oxygen species from advanced glycation end-products (AGEs) during ultraviolet light A (UVA) irradiation and a possible mechanism for cell damaging. *Biochimica et biophysica acta*, 1999, 1428, 1, p. 45–56
221. OKANO Y., MASAKI H., SAKURAI H. Pentosidine in advanced glycation end-products (AGEs) during UVA irradiation generates active oxygen species and impairs human dermal fibroblasts. *Journal of dermatological science*, 2001, 27 Suppl 1, p. S11–18
222. YAN H., HARDING J.J. Glycation-induced inactivation and loss of antigenicity of catalase and superoxide dismutase. *The Biochemical journal*, 1997, 328, Pt 2, p. 599–605
223. JEANMAIRE C., DANOUX L., PAULY G. Glycation during human dermal intrinsic and actinic ageing: an in vivo and in vitro model study. *The British journal of dermatology*, 2001, 145, 1, p. 10–18
224. MIZUTARI K., ONO T., IKEDA K., et al. Photo-enhanced modification of human skin elastin in actinic elastosis by N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine, one of the glycoxidation products of the Maillard reaction. *The Journal of investigative dermatology*, 1997, 108, 5, p. 797–802
225. YOSHINAGA E., KAWADA A., ONO K., et al. N(ε)-(carboxymethyl)lysine modification of elastin alters its biological properties: implications for the accumulation of abnormal elastic fibers in actinic elastosis. *The Journal of investigative dermatology*, 2012, 132, 2, p. 315–323
226. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Alzheimer. In : site web de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale. [En ligne]. Disponible : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>. [Consulté le 13/12/2015]
227. CUDENNEC T., TEILLET L. La maladie d'Alzheimer. In : site web Successful Aging. [En ligne]. Disponible : http://www.saging.com/mise_au_point/la-maladie-dalzheimer. [Consulté le 13/01/2015]
228. Ligue Européenne contre la maladie d'Alzheimer. Mécanismes et secrets de la maladie d'Alzheimer : le cerveau à la loupe. [En ligne]. Disponible : <https://www.youtube.com/watch?v=HyP82JP-z9w>. [Consulté le 02/02/2016]
229. FREY J. Y a-t-il du sucre dans l'Alzheimer ? *Annales de Biologie Clinique*, 2001, 59, 3, p. 253–257

230. LEYS D., MASSON C., BUEE L. Les angiopathies amyloïdes cérébrales. *Neurologies*, 2001, 4, p. 373-378
231. KAGAN L.J., JAHNSEN H. Diabète, démence et dépression : Expériences d'un programme gérontopsychiatrique. *La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences*, 2007, 10, 3, p. 9-12
232. OTT A., STOLK R.P., VAN HARSKAMP F., et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 1999, 53, 9, p. 1937-1942
233. PEILA R., RODRIGUEZ B.L., LAUNER L.J., et al. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 2002, 51, 4, p. 1256-1262
234. TARIOT P.N., OGDEN M.A., COX C., et al. Diabetes and dementia in long-term care. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1999, 47, 4, p. 423-429
235. MACKNIGHT C., ROCKWOOD K., AWALT E., et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2002, 14, 2, p. 77-83
236. XU W.L., QIU C.X., WAHLIN A., et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology*, 2004, 63, 7, p. 1181-1186
237. HEITNER J., DICKSON D. Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. A retrospective postmortem immunocytochemical and histofluorescent study. *Neurology*, 1997, 49, 5, p. 1306-1311
238. SMITH M.A., TANEDA S., RICHEY P.L., et al. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1994, 91, 12, p. 5710-5714
239. SASAKI N., FUKATSU R., TSUZUKI K., et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *The American journal of pathology*, 1998, 153, 4, p. 1149-1155
240. TAKEUCHI M., KIKUCHI S., SASAKI N., et al. Involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*, 2004, 1, 1, p. 39-46
241. MÜNCH G., CUNNINGHAM A.M., RIEDERER P., et al. Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease. *Brain research*, 1998, 796, 1-2, p. 307-310
242. YAN S.D., BIERHAUS A., NAWROTH P.P., et al. RAGE and Alzheimer's disease: a progression factor for amyloid-beta-induced cellular perturbation? *Journal of Alzheimer's disease*, 2009, 16, 4, p. 833-843
243. CHUAH Y.K., BASIR R., TALIB H., et al. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *International Journal of Inflammation*, 2013, 2013, 15 p.

244. AKIYAMA H., BARGER S., BARNUM S., et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 2000, 21, 3, p. 383–421
245. FULLER S., STEELE M., MÜNCH G. Activated astroglia during chronic inflammation in Alzheimer's disease--do they neglect their neurosupportive roles ? *Mutation research*, 2010, 690, 1-2, p. 40–49
246. GUGLIELMOTTO M., ARAGNO M., TAMAGNO E., et al. AGEs/RAGE complex upregulates BACE1 via NF- κ B pathway activation. *Neurobiology of aging*, 2012, 33, 1, p. 196.e13–196.e27
247. FANG F., LUE L.-F., YAN S., et al. RAGE-dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, Abeta accumulation, and impaired learning/memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *Federation of American Societies for Experimental Biology journal*, 2010, 24, 4, p. 1043–1055
248. CAI Z., LIU N., WANG C., et al. Role of RAGE in Alzheimer's disease. *Cellular and molecular neurobiology*, 2015
249. DURANY N., MÜNCH G., MICHEL T., et al. Investigations on oxidative stress and therapeutical implications in dementia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1999, 249 Suppl 3, p. 68–73
250. DESPORT J.-C., COURATIER P. Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 16, 4, p. 253-259
251. TAGUCHI A. Vascular factors in diabetes and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 2009, 16, 4, p. 859–864
252. DU H., LI P., WANG J., et al. The interaction of amyloid β and the receptor for advanced glycation endproducts induces matrix metalloproteinase-2 expression in brain endothelial cells. *Cellular and molecular neurobiology*, 2012, 32, 1, p. 141–147
253. DEANE R., DU YAN S., SUBMAMARYAN R.K., et al. RAGE mediates amyloid- β peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nature medicine*, 2003, 7, p. 907–913
254. SHIBATA M., YAMADA S., KUMAR S.R., et al. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *The Journal of clinical investigation*, 2000, 106, 12, p. 1489–1499
255. SUN M.-K. *Research Progress in Alzheimer's Disease and Dementia. Volume 3*. New York : Nova Science Publishers, 2008, 438 p.
256. CORMAN B. La concentration plasmatique en récepteurs des AGEs est particulièrement basse chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. In : site web Successful Aging. [En ligne]. Disponible : <http://www.saging.com/articles/la-concentration-plasmatique-en-recepteurs-des-ages-est-particulierement-basse-chez-les-patients-atteints-de-la-maladie-dalzheimer->. [Consulté le 15/02/2015]

257. GEROLDI D., FALCONE C., EMANUELE E. Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target. *Current medicinal chemistry*, 2006, 13, 17, p. 1971–1978
258. DE LA MONTE S.M., WANDS J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2008, 2, 6, p. 1101–1113
259. STEEN E., TERRY B.M., RIVERA E.J., et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes ? *Journal of Alzheimer's disease*, 2005, 7, 1, p. 63–80
260. MONTEL S. *Neuropsychologie et santé: Identification, évaluation et prise en charge des troubles cognitifs*. Paris : Dunod, 2014, 512 p.
261. LOURIDA I., SONI M., THOMPSON-COON J., et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*, 2013, 24, 4, p. 479–489
262. NORTON S., MATTHEWS F.E., BARNES D.E., et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 2014, 13, 8, p. 788–794
263. SELL D.R., NAGARAJ R.H., GRANDHEE S.K., et al. Pentosidine: a molecular marker for the cumulative damage to proteins in diabetes, aging, and uremia. *Diabetes/metabolism reviews*, 1991, 7, 4, p. 239–251
264. STIRBAN A., HEINEMANN L. Skin autofluorescence – a non-invasive measurement for assessing cardiovascular risk and risk of diabetes. *European Endocrinology*, 2014, 10, 2, p 106-110
265. SAKATA N., NOMA A., YAMAMOTO Y., et al. Modification of elastin by pentosidine is associated with the calcification of aortic media in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 2003, 18, 8, p. 1601–1609
266. WAANDERS F., GREVEN W.L., BAYNES J.W., et al. Renal accumulation of pentosidine in non-diabetic proteinuria-induced renal damage in rats. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 2005, 20, 10, p. 2060–2070
267. FRANKE S., DAWCZYNSKI J., STROBEL J., et al. Increased levels of advanced glycation end products in human cataractous lenses. *Journal of cataract and refractive surgery*, 2003, 29, 5, p. 998–1004
268. YAMAGUCHI M., NAKAMURA N., NAKANO K., et al. Immunochemical quantification of crossline as a fluorescent advanced glycation endproduct in erythrocyte membrane proteins from diabetic patients with or without retinopathy. *Diabetic medicine*, 1998, 15, 6, p. 458–462
269. WOJTUSCISZYN A. Les pièges de l'HbA1c. In : site web realites-cardiologiques.com. [En ligne]. Disponible : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/02/Wojtusciszyn.pdf>. [Consulté le 15/01/2016]

270. PERLEMUTER G., MORIN N.H. Endocrinologie, diabétologie, nutrition. 4^{ème} édition. Paris : Estem De Boeck, 2002, 409 p. (collection Med-Line)
271. Hemoglobin A1c : diabetes diagnosis and management. In : site web de Mayo Medical Laboratories. [En ligne]. Disponible : <http://www.mayomedicallaboratories.com/articles/communiqu/2009/09.html>. [Consulté le 21/01/2016]
272. Mesure de l'hémoglobine glyquée. In : site web de l'Assurance Maladie. [En ligne]. Disponible : <https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabete/examens-de-suivi-recommandes/mesure-de-lhemoglobine-glyquee.html#c637>. [Consulté le 16/01/2016]
273. Traitement du diabète de type 1. In : site web de la faculté de médecine de Toulouse III Paul Sabatier. [En ligne]. Disponible : http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap03_Traitement_diab_type_1.pdf. [Consulté le 16/01/2016]
274. PROCOPIOU M., Hémoglobine glyquée : mise au point et nouveautés. Revue médicale suisse, 2006, 2, 68, p. 1473-4, 1476-9
275. STRATTON I.M., ADLER A.I., NEIL H.A., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. British Medical Journal, 2000, 321, 7258, p. 405
276. GILLERY P. Glycation des protéines, hémoglobine glyquée et complications du diabète sucré ; présenté lors du symposium de la Belgian Society for Clinical Chemistry de 2008 à Bruxelles. [En ligne]. Disponible : http://www.bvkc.be/en_downloads2.php. [Consulté le 10/11/2015]
277. CHOI E.-Y., KWON H.M., AHN C.-W., et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with in-stent restenosis in diabetic patients. Yonsei Medical Journal, 2005, 46, 1, p. 78–85
278. KOYAMA Y., TAKEISHI Y., ARIMOTO T., et al. High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure. Journal of cardiac failure, 2007, 13, 3, p. 199–206
279. KOIKE S., KAYAMA T., ARAI M., et al. Characterization of modified proteins in plasma from a subtype of schizophrenia based on carbonyl stress : protein carbonyl is a possible biomarker of psychiatric disorders. Biochemical and biophysical research communications, 2015, 467, 2, p. 361–366
280. WHITSON H.E., ARNOLD A.M., YEE L.M., et al. Serum carboxymethyl-lysine, disability, and frailty in older persons: the Cardiovascular Health Study. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 2014, 69, 6, p. 710–716
281. PARK L., RAMAN K.G., LEE K.J., et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. Nature medicine, 1998, 4, 9, p. 1025–1031

282. HE L., BAO H., XUE J., et al. Circulating soluble advanced glycation end product is inversely associated with the significant risk of developing cancer: evidence from a meta-analysis. *Tumour biology*, 2014, 35, 9, p. 8749–8575
283. SELVIN E., HALUSHKA M.K., RAWLINGS A.M., et al. sRAGE and risk of diabetes, cardiovascular disease, and death. *Diabetes*, 2013, 62, 6, p. 2116–2121
284. CHOI K.M., HAN K.A., AHN H.J., et al. Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2012, 97, 10, p. 3751–3758
285. BASTA G., SIRONI A.M., LAZZERINI G., et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2006, 91, 11, p. 4628–4634
286. MOTAWI T.M., ABOU-SEIF M.A., BADER A.M., et al. Effect of glycemic control on soluble RAGE and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *BMC endocrine disorders*, 2013, 13, p. 32
287. TAN K.C.B., SHIU S.W.M., CHOW W.S., et al. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2006, 49, 11, p. 2756–2762
288. PREVOST G., BOULANGER E. Intérêt de l'exploration des produits finaux de glycation et de leur récepteur (receptor for AGE, RAGE) à l'heure du concept de la mémoire métabolique. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*, 2009, 13, 4, p. 144-147
289. SELL D.R., LAPOLLA A., ODETTI P., et al. Pentosidine formation in skin correlates with severity of complications in individuals with long-standing IDDM. *Diabetes*, 1992, 41, 10, p. 1286–1292
290. AHMAD M.S., DAMANHOURI Z.A., KIMHOFER T., et al. A new gender-specific model for skin autofluorescence risk stratification. *Scientific reports*, 2015, 5, p. 10198
291. SANDBY-MØLLER J., POULSEN T., WULF H.C. Influence of epidermal thickness, pigmentation and redness on skin autofluorescence. *Photochemistry and photobiology*, 2003, 77, 6, p. 616–620
292. DE VOS L.C., MULDER D.J., SMIT A.J., et al. Skin autofluorescence is associated with 5-year mortality and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2014, 34, 4, p. 933–938
293. MEERWALDT R., ZEEBREGTS C.J., NAVIS G., et al. Accumulation of advanced glycation end products and chronic complications in ESRD treated by dialysis. *American journal of kidney diseases*, 2009, 53, 1, p. 138–150
294. STERNBERG M., M'BEMBA J., URIOS P., et al. Skin collagen pentosidine and fluorescence in diabetes were predictors of retinopathy progression and creatininemia increase already 6years after punch-biopsy. *Clinical biochemistry*, 2016, 49, 3, p. 225-231

295. HOFMANN B., ADAM A.-C., JACOBS K., et al. Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function? *Experimental gerontology*, 2013, 48, 1, p. 38–44
296. MEERWALDT R., LUTGERS H.L., LINKS T.P., et al. Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care*, 2007, 30, 1, p. 107–112
297. FURUYA F., SHIMURA H., TAKAHASHI K., et al. Skin autofluorescence is a predictor of cardiovascular disease in chronic kidney disease patients. *Therapeutic apheresis and dialysis*, 2015, 19, 1, p. 40–44
298. SMIT A.J., SMIT J.M., BOTTERBLOM G.J., et al. Skin autofluorescence based decision tree in detection of impaired glucose tolerance and diabetes. *PloS One*, 2013, 8, 6, p. e65592
299. KOETSIER M., NUR E., CHUNMAO H., et al. Skin color independent assessment of aging using skin autofluorescence. *Optics express*, 2010, 18, 14, p. 14416-14429
300. Les glucides en nutrition humaine. (1979 ; Genève). Rome : organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, 1980, 98 p.
301. BOUQUELET S. Produits de Maillard et facteurs nutritionnels. In : site web Réactions de brunissement, Université des Sciences et Technologies de Lille. [En ligne]. Disponible : http://biochim-agro.univ-lille1.fr/brunissement/co/ch1_I_g.html. [Consulté le 20/12/2015]
302. BOUQUELET S. Dégradation de la vitamine C. In : site web Réactions de brunissement, Université des Sciences et Technologies de Lille. [En ligne]. Disponible : http://biochim-agro.univ-lille1.fr/brunissement/co/ch1_III.html. [Consulté le 20/12/2015]
303. Conseil et communication en nutrition humaine. Consommation de viande et risque de cancer. [En ligne]. Disponible : http://www.civ-viande.org/wp-content/uploads/2013/04/Synthese_viandeetcancer_OCNH_2011.pdf. [Consulté le 13/01/2016]
304. Le Furane. In : site web Santé Canada, rubrique produits chimiques résultant de la transformation des aliments. [En ligne]. Disponible : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/furan/index-fra.php>. [Consulté le 22/01/2016]
305. KOSCHINSKY T., HE C.-J., MITSUHASHI T., et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94, 12, p. 6474–6479
306. PALIOURA E., PALIMERI S., PIPERI C., et al. Impact of androgen and dietary advanced glycation end products on female rat liver. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2015, 37, 3, p. 1134–1146
307. LI M., ZENG M., HE Z., et al. Increased accumulation of protein-bound N(ε)-(carboxymethyl)lysine in tissues of healthy rats after chronic oral N(ε)-(carboxymethyl)lysine. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2015, 63, 5, p. 1658–1663

308. URIBARRI J., CAI W., SANDU O., et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, 1043, p. 461–466
309. LUEVANO-CONTRERAS C., CHAPMAN-NOVAKOFSKI K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*, 2010, 2, 12, p. 1247–1265
310. CAI W., HE J.C., ZHU L., et al. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. *The American journal of pathology*, 2008, 173, 2, p. 327–336
311. VLASSARA H., CAI W., GOODMAN S., et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2009, 94, 11, p. 4483–4491
312. SEBEKOVÁ K., KRAJCOVIOVÁ-KUDLÁCKOVÁ M., SCHINZEL R., et al. Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. *European journal of nutrition*, 2001, 40, 6, p. 275–281
313. SEMBA R.D., GEBAUER S.K., BAER D.J., et al. Dietary intake of advanced glycation end products did not affect endothelial function and inflammation in healthy adults in a randomized controlled trial. *The Journal of nutrition*, 2014, 144, 7, p. 1037–1042
314. BIRLOUEZ-ARAGON I., SAAVEDRA G., TESSIER F.J., et al. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *The American journal of clinical nutrition*, 2010, 91, 5, p. 1220–1226
315. GOUTHIERE F. Manger trop cuit ou grillé : quels dangers ? In : site web allodocteurs. [En ligne]. Disponible : <http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-manger-trop-cuit-ou-grille-quels-dangers--12939.asp?l=1>. [Consulté le 13/02/2016]
316. European Food Safety Authority. L'acrylamide dans l'alimentation. In : site web de l'European Food Safety Authority. [En ligne]. Disponible : http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/acrylamide_fr.pdf. [Consulté le 13/02/2016]
317. European Food Safety Authority. Acrylamide. In : site web de l'European Food Safety Authority. [En ligne]. Disponible : <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/acrylamide>. [Consulté le 13/02/2016]
318. PELUCCHI C., LA VECCHIA C., BOSETTI C., et al. Exposure to acrylamide and human cancer--a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Annals of oncology*, 2011, 22, 7, p. 1487–1499
319. HOGERVORST J.G., DE BRUIJN-GERAETS D., SCHOUTEN L.J., et al. Dietary acrylamide intake and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. *Carcinogenesis*, 2014, 35, 5, p. 1032-1038

320. OLESEN P.T., OLSEN A., FRANDBSEN H., et al. Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. *International journal of cancer*, 2008, 122, 9, p. 2094-2100
321. PEDERSEN M., VON STEDINGK H., BOTSIVALI M., et al. Birth weight, head circumference, and prenatal exposure to acrylamide from maternal diet: the European prospective mother-child study (NewGeneris). *Environmental health perspectives*, 2012, 120, 12, p. 1739-1745
322. Un nouveau danger alimentaire : l'acrylamide. In : site web notre-planete.info. [En ligne]. Disponible : Available from: http://www.notre-planete.info/actualites/actu_1783_nouveau_danger_alimentaire_acrylamide.php. [Consulté le 13/02/2016]
323. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. L'acrylamide dans les aliments. In : site web de l'Agence nationale de sécurité sanitaire_ de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [En ligne]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/content/1%E2%80%99acrylamide-dans-les-aliments>. [Consulté le 14/02/2016]
324. JACQUOT M., FAGOT P., VOILLEY A. La couleur des aliments : de la théorie à la pratique. Cachan : Lavoisier Tec & Doc, 2011, 512 p. (Collection Sciences et techniques agroalimentaires)
325. Food Drink Europe. Acrylamide Toolbox 2013. In : site web fooddrinkeurope.eu. [En ligne]. Disponible : http://www.fooddrinkeurope.eu/uploads/publications_documents/AcrylamideToolbox_2013.pdf. [Consulté le 13/02/2016]
326. Académie nationale de Pharmacie. « Glycation des protéines - la réaction de Maillard », les dérivés toxiques du glucose : une menace pour la santé ? (Recommandations suite à la séance thématique du 22 janvier 2014 et du 19 février 2014). [En ligne]. Disponible : http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_Produits_de_glycation_adoptEes_Conseil_12.02.2014_suite_sEance_NP_19.02.2014_VF.pdf. [Consulté le 6/10/2015]
327. L'acrylamide dans les chips : le test. In : site web de la Radio Télévision Suisse Romande. [En ligne]. Disponible : <http://www.rts.ch/emissions/abe/test/5845516-1-acrylamide-dans-les-chips-le-test.html>. [Consulté le 7/01/2016]
328. ARENDASH G.W., CAO C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 2010, 20 Suppl 1, p. S117-126
329. DING M., BHUPATHIRAJU S.N., SATIJA A., et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*, 2014, 129, 6, p. 643-659
330. WILSON K.M., KASPERZYK J.L., RIDER J.R., et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the health professionals follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2011, 103, 11, p. 876-884

331. LI J., SEIBOLD P., CHANG-CLAUDE J., et al. Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer. *Breast cancer research*, 2011, 13, 3, p. R49
332. MARTINEZ-GONZALEZ M.Á., DE LA FUENTE-ARRILLAGA C., NUNEZ-CORDOBA J.M., et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*, 2008, 336, 7657, p. 1348–1351
333. TOGNON G., ROTHENBERG E., EIBEN G., et al. Does the Mediterranean diet predict longevity in the elderly? A Swedish perspective. *Age*, 2011, 33, 3, p. 439–450
334. RICHEUX V. Diabète, muscles et graisses : comment l'exercice physique réduit l'insulino-résistance. In : site web Medscape. [En ligne]. Disponible : <http://www.medscape.com/viewarticle/3600464>. [Consulté le 25/01/2016]
335. KELLY D.J., GILBERT R.E., COX A.J., et al. Aminoguanidine ameliorates overexpression of pro-sclerotic growth factors and collagen deposition in experimental diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001, 12, 10, p. 2098–2107
336. KERN T.S., ENGERMAN R.L. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*, 2001, 50, 7, p. 1636–1642
337. NENNA A., NAPPI F., AVTAAR SINGH S.S., et al. Pharmacologic approaches against advanced glycation end products (AGEs) in diabetic cardiovascular disease. *Research in cardiovascular medicine*, 2015, 4, 2, p. e26949
338. ABDALLAH H.M., EL-BASSOSSY H., MOHAMED G.A., et al. Phenolics from *Garcinia mangostana* inhibit advanced glycation endproducts formation: effect on Amadori products, cross-linked structures and protein thiols. *Molecules*, 2016, 21, 2
339. SHIN S., LEE J.-A., KIM M., et al. Anti-glycation activities of phenolic constituents from *Silybum marianum* (Milk Thistle) flower in vitro and on human explants. *Molecules*, 2015, 20, 3, p. 3549–3564
340. RUGGIERO-LOPEZ D., LECOMTE M., MOINET G., et al. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochemical pharmacology*, 1999, 58, 11, p. 1765–1773
341. COOPER M.E., THALLAS V., FORBES J., et al. The cross-link breaker, N-phenacylthiazolium bromide prevents vascular advanced glycation end-product accumulation. *Diabetologia*, 2000, 43, 5, p. 660–664
342. SCHWEDLER S.B., VERBEKE P., BAKALA H., et al. N-phenacylthiazolium bromide decreases renal and increases urinary advanced glycation end products excretion without ameliorating diabetic nephropathy in C57BL/6 mice. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2001, 3, 4, p. 230–239
343. WOLFFENBUTTEL B.H., BOULANGER C.M., CRIJNS F.R., et al. Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95, 8, p. 4630–4634

344. BAKRIS G.L., BANK A.J., KASS D.A., et al. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *American journal of hypertension*, 2004, 17, 12 Pt 2, p. 23S–30S
345. AGE BREAKER, la petite histoire d'une révolution anti-âge. In : site web ANTI-AGE magazine. [En ligne]. Disponible : <http://www.anti-age-magazine.com/age-breaker-la-petite-histoire-dune-revolution-anti-age/>. [Consulté le 14/02/2016]
346. KAJI Y., USUI T., ISHIDA S., et al. Inhibition of diabetic leukostasis and blood-retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2007, 48, 2, p. 858–865
347. WENDT T.M., TANJI N., GUO J., et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *The American journal of pathology*, 2003, 162, 4, p. 1123–1137
348. BIERHAUS A., HASLBECK K.-M., HUMPERT P.M., et al. Loss of pain perception in diabetes is dependent on a receptor of the immunoglobulin superfamily. *The Journal of clinical investigation*, 2004, 114, 12, p. 1741–1751
349. vTv Therapeutics initiates pivotal phase 3 trial evaluating Azeliragon for the treatment of patients with mild Alzheimer's disease - completed phase 2 trial showed positive results combating Alzheimer's disease. In : site web MacAndrews & Forbes Incorporated. [En ligne]. Disponible : <http://www.macandrewsandforbes.com/vtv-therapeutics-initiates-pivotal-phase-3-trial-evaluating-azeliragon-for-the-treatment-of-patients-with-mild-alzheimers-disease-completed-phase-2-trial-showed-positive-results-combating-a/>. [Consulté le 02/02/2016]
350. GROSSIN N., LAMBERT M., BOULANGER E. Vaincre la glycation par des approches thérapeutiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2010, 4, 6, p. 647–651

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.

La glycation, un mécanisme associé au diabète et au vieillissement

Résumé

La réaction de glycation débute par la fixation d'un glucide à une fonction amine, puis se poursuit avec différentes réactions complexes qui aboutissent à la formation des produits terminaux de glycation, les AGE. La glycation endogène est impliquée dans des mécanismes délétères engendrant une modification de molécules aminées endogènes, une accumulation de produits de glycation dans l'organisme et une activation du récepteur cellulaire RAGE qui permet l'émergence de conditions pro-oxydantes et pro-inflammatoires. Une grande partie des réactions de glycation sont couplées à des réactions d'oxydo-réduction à tel point que l'on appelle souvent ce processus « glycoxydation ». La glycation endogène participe au développement de certaines complications diabétiques (microangiopathie et macroangiopathie) ainsi qu'au vieillissement tissulaire. Le dosage des produits de glycation pourrait être utilisé dans le cadre du suivi du diabète ou du vieillissement normal et pathologique. La glycation exogène appelée également réaction de Maillard est pourvoyeuse de molécules recherchées lors de la cuisson (senteurs, couleurs...) mais également de molécules « indésirables », avec parmi elles les AGE dont l'ingestion pourrait être, à la longue, nocive. Face aux effets de la glycation endogène et exogène, des mesures préventives et thérapeutiques pourraient être utiles notamment chez le patient diabétique.

Mots-clés : glycation, Maillard, AGE, RAGE, diabète, vieillissement