**PATHOGÉNIE DE L’ATTEINTE VASCULAIRE DU DIABÈTE**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**RELATIONS ENTRE L’ATTEINTE CARDIO VASCULAIRE & L’HYPERGLYCÉMIE**

Les lésions cardio-vasculaires sont 2

On pourrait penser, à priori, que l’atteinte cardiovasculaire est lié à un trouble génétique autonome, indépendant des troubles génétiques reconnus à l’origine de certains diabètes ou bien l’expression d’un même trouble génétique, différée dans le temps ; ce qui écarterait tout lien avec l’hyperglycémie qui définit le diabète et conséquemment rendrait inutile sa correction dans un but préventif des complications cardiovasculaires du diabète.

A l’appui de cette conception, ont été rapportées des observations de jumeaux homozygotes diabétiques, ayant eu un style de vie différent et une observance thérapeutique tout à fait opposée et qui à des distances assez identiques de la découverte de leur diabète, ont fait les mêmes complications et sont morts sensiblement au même âge.

Corroborant ce point de vue, sont des observations de diabétiques avérés qui vivent plusieurs décennies sans équilibrer sérieusement leur diabète ni développer les complications habituelles inhérentes à cette maladie, comme si un facteur, très probablement génétique, les mettait à l’abri ou que le facteur responsable des complications était absent ou restait latent.

La situation contraire de diabétiques, qui font des complications précoces malgré un contrôle rigoureux de leur diabète, est également, très souvent observée et serait imputable à un facteur indépendant du taux du glucose.

L’hypothèse d’une composante génétique déterminante se trouve également confortée par le fait que certaines complications typiques d’un diabète surviennent chez des patients vérifiés, sans passé diabétique, chez qui la maladie a été découverte très peu de temps avant la complication, ou n’est retenue qu’à la faveur de tests d’intolérance au glucose.

**Mais à l’inverse**, on note que des reins de sujets non diabétiques, transplantés chez des diabétiques, développent au bout de 3 à 5 ans des lésions caractéristiques de néphropathies diabétiques.

Dans le même ordre d’idées, on constate que des néphropathies diabétiques ne se développent pas ni progressent sur un rein transplanté chez un diabétique guéri par une transplantation pancréatique, préalable à sa transplantation rénale.

Des cas même de reins atteints de néphropathie diabétique, ont été rapportés, qui ont guéri de leurs lésions, une fois transplantés à des sujets non diabétiques.

Quoiqu’il n soit, si des facteurs génétiques sont indiscutablement à l’origine de certains diabètes, aucun d’entre eux ne peut être retenu comme responsable d’une action autonome et directe, indépendante de l’hyperglycémie, sur le système cardio vasculaire.

Il est vrai toutefois que plusieurs observations rapportées suggèrent un facteur héréditaire et des mutations génétiques spécifiques, à l’origine de certaines complications retrouvées chez des diabétiques, comme l’hypertension artérielle, des anomalies biologiques, notamment des taux de rénine ou d’angiotensinogène ou de dérivés surrénaliens anormalement élevés dans la descendance de sujets hypertendus ou une prévalence ethnique de l’hypertension.

Tout ce que l’on peut déduire est que comme dans plusieurs maladies génétiques, ces facteurs génétiques sont soumis à l’influence de plusieurs facteurs environnementaux

***Associés*** au diabète, leur expression s’en trouve simplement ***renforcée.***

Quelle que soit le rôle d’une composante génétique dans l’apparition d’un diabète, variable, du reste, selon le type de diabète considéré, la relation de l’hyperglycémie qui définit la maladie, avec ses complications cardio-vasculaires est avérée.

Pour preuves établissant cette relation, on constate l’existence d’un rapport indéniable entre la mortalité cardio-vasculaire et le **taux** du glucose, débutant depuis la simple intolérance et progressant de façon linéaire en fonction de **l’élévation** du taux du glucose. (SLIDE 1)

Cette relation est également démontrée du fait que sur une étude incluant 6000 hommes, le taux d’atteintes coronariennes fatales ou non fatales, est directement lié au **degré** d’intolérance à 50 grammes d’absorption de glucose, vérifiée 1 heure après et sur un suivi de 12 ans. (SLIDE 2)

La responsabilité de l’hyperglycémie ressort également de l’étude SAHS (San Antonio Heart Study) qui a révélé qu’après correction de 11 facteurs de risque cardio-vasculaire connus, incluant les LDL, les HDL, les triglycérides, la pression artérielle, le tabagisme,

Les diabétiques conservaient un risque 2 fois supérieur à la normale.

***Ces constats s’appuient de plus, sur une base physiopathologique résultant d’une déviation de la glycolyse, chez les diabétiques, vers des voies délétères qui seront détaillées plus loin.***

***Et pourtant, toutes les études concernant l’impact de la correction de l’hyperglycémie sur les complications cardio-vasculaires de la maladie n’ont pas démontré un résultat probant quant à la prévention, régression ou ralentissement des complications macro-vasculaires ce qui fait s’interroger sur la pathogénie du diabète et les raisons de leur si faible sensitivité à la correction de l’hyperglycémie qui en est pourtant coupable.***

**ROLE DU GLUCOSE DANS L’ORGANISME.**

Le glucose est un hydrate de carbone destiné à procurer les éléments énergétiques nécessaires au fonctionnement de l’organisme.

Tout travail aboutissant à un produit ne peut s’accomplir sans consommation d’énergie.

Cette énergie s’évalue en calories.

**L’Adénosine Tri Phosphate (ATP)** est le véhicule indispensable au transport, échange, utilisation et conversion de cette énergie dans le corps humain.

L’ATP (SLIDE 4) est une combinaison d’adénine, de ribose et de 3 radicaux de phosphate. Les 2 derniers radicaux de phosphate sont rattachés au reste de la molécule par des liens fortement énergétiques.

Le détachement de ces liens dégage une énergie de 12000 calories.

L’approvisionnement en ATP provient de l’oxydation des substances nutritives contenues dans la cellule qui dégage de l’énergie pour la formation continue d’ATP.

L’énergie nécessaire au travail des cellules humaines est principalement fournie par ***le glucose***, mais également par les lipides et les protides, via leur oxydation.

Cette énergie est générée par la dégradation des molécules de glucose ou glycolyse (SLIDE 4) qui aboutit par des étapes successives à la formation d’acétyle Co Enzyme A, assimilable à un carrefour de rencontre des voies de dégradation des lipides et protides également.

Le montant d’énergie dégagée par l’oxydation complète d’1 mole de glucose (180 grammes) est de 686000 calories.

L’acétyle Co enzyme A se combine ensuite à l’acide oxalo acétique pour former l’acide citrique.

Suit alors une série de réactions chimiques dans la matrice des mitochondries, connues sous le nom de **cycle de l’acide citrique ou de l’acide tricarboxylique ou de Krebs** (SLIDE 5) qui va achever la dégradation initiale de la molécule de glucose.

L’aboutissement de ces réactions est l’oxydation des ions d’H+ dégagés, pour fournir l’énergie nécessaire à la formation d’ATP.

Ce processus complexe est appelé **phosphorylation oxydative**.

Il se déroule dans les **chaines mitochondriales de transport d’électrons** que vont traverser les ions d’H+. (SLIDE 6)

Ces chaines sont constitués de complexes protéiniques au nombre de 4 (SLIDE 7) appelés aussi **accepteurs d’électrons** qui sont principalement :

* des flavoprotéines (FMN)
* plusieurs protéines de sulfite de fer (FeS)
* l’ubiquinone (Q)
* et les cytochromes B, C1, C, A et A3.
* Le complexe V est l’étape finale de formation d’ATP.

Tout au long de ce cycle, en effet, vont se produire des réactions chimiques, à partir notamment de la nicotamide de l’adénine dinucléotide (la NAD) ou de la FAD (la Flavine Adénine Dinucléotide) libérant des ions d’hydrogène (24 H au total, pour une molécule de glucose : SLIDES 5 à 9) et des électrons libres de très haute énergie.

Les atomes d’H sont libérés par paires et oxydés pour donner l’ATP.

La somme définitive d’ATP est de 38 molécules pour 1 molécule de glucose dégradée en eau et dioxyde de carbone.

Ainsi 456000 calories peuvent être stockées (38x12000) alors que 686000 ont été dépensées dans cette opération, soit un rendement final de 66%. 34% ont été dépensées en chaleur, inutilisable sur le plan biochimique.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**LE STRESS OXYDATIF.**

Durant le parcours des ions d’hydrogène pour former l’ATP, certains échappent à leur gestion dans les mitochondries et sortent pour ainsi dire du circuit des complexes pour échouer dans la cellule.

Ils constituent ce qu’on appelle un radical libre qui est une entité moléculaire caractérisée par la présence d’un électron non appareillé qui lui confère une énergie très importante, ***destructrice*** générant une instabilité.

Environ 5% des électrons de haute énergie sortent de la chaine des transporteurs.

Ils sont directement captés par l’oxygène et se transforment en radical superoxyde extrêmement agressif. (ROS = Reactive Oxyde Species) [Slide 8)

Fort heureusement l’organisme dispose de systèmes aniradicalaires pour combattre cette dérive  (SLIDE 9) :

* Le 1er est celui de ***la superoxyde dismutase***, une enzyme qui a besoin de cuivre et de zinc ou de manganèse pour fonctionner. Elle transforme le radical superoxyde O2 en eau oxygénée H2O2 également instable.
* Un autre système celui de ***la glutathion peroxydase*** qui utilise le sélénium comme co-facteur et le glutathion réduit comme réactif transforme l’eau oxygénée en eau

Si le fonctionnement de ces systèmes de défense est normal, le danger représenté par les radicaux libres est écarté.  
Par contre, si ce fonctionnement est perturbé notamment par une insuffisance de sélénium ou une superoxyde dismutase, l’eau oxygénée s’accumule et, spontanément, va arracher un électron à un atome comme, par exemple, le fer ferreux qui va se transformer en fer ferrique.

L’eau oxygénée se transforme alors en radical hydroxyle, une des entités moléculaires les plus dangereuses auxquelles les cellules sont confrontées. Le radical hydroxyle va oxyder l’ADN, ce qui conduira à de multiples conséquences extrêmement graves.

**Le stress oxydatif ou oxydant** se définit par un déséquilibre entre les moyens de défense de l’organisme et la production de radicaux libres au profit de ces derniers ce qui conduit donc potentiellement à des désordres et est à l’origine de plusieurs pathologies humaines (neuro-dégénératives, cancers) dont ***le diabète***.

**Chez les diabétiques, on note une diminution de 40 à 50% de tous ces mécanismes de défense par rapport à des sujets non diabétiques.**

**ASSOCIATION DE L’HYPERGLYCÉMIE A D’AUTRES FACTEURS DE RISQUE**

*Une 1ère constatation frappante chez les diabétiques est la fréquence de l’association du diabète à d’autres facteurs de risque. On retrouve chez les diabétiques de type 2, qui constituent à eux seuls plus de 90% des diabétiques, une constellation de facteurs de risque,* ***dans une proportion démesurée :***

* Une **obésité** ou un surpoids notable présent ou passé dans la presque totalité des cas
* une **dyslipidémie** manifeste chez 80% à 95% d’entre eux.
* Une **hypertension artérielle** chez 60% soit 3 fois plus que dans une population normale équivalente.

A noter que l’hypertension est 2 fois plus fréquente dans le diabète de type 2 que dans le type 1 et **plus précoce**, **parfois *avant* même l’apparition de l’hyperglycémie ce qui suggère déjà un lien autre qu’une relation de cause à effet, alors qu’il n’existe aucun rapport entre le diabète et les hypertensions artérielles secondaires.**

* 25 à 47% des sujets hypertendus ont un test de tolérance à l’insuline perturbé ou des signes **d’insulino-résistance** sans augmentation obligatoire de l’index de masse corporelle.
* 50 à 70% accusent des **troubles de la coagulation** prédisposant à des thromboses artérielles tels que des taux de fibrinogène élevés, une augmentation de l’inhibiteur-1 de l’activateur du plasminogène, et des anomalies plaquettaires variées.

Cette association n’avait pas échappé aux anciens cliniciens mais c’est seulement en 1988 que REAVEN proposa de les regrouper sous le terme de syndrome **métabolique appelé également syndrome X** dont le SLIDE 10 définit les critères en fonction du type d’obésité, des chiffres de tension artérielle, de lipides et de glucose.

Ce syndrome a soulevé plusieurs polémiques et certains ont pu penser que l’hyperglycémie se trouvait simplement en ‘’mauvaise compagnie’’ d’autres facteurs de risque qui seraient eux responsables des complications cardio-vasculaires d’autant que la correction de l’hyperglycémie ne s’accompagnait pas d’une réduction de ces complications.

En réalité, il est difficile d’imputer une aussi forte fréquence de regroupement de facteurs de risque à une fortuite coïncidence et une théorie unificatrice de ces facteurs basée sur un lien pathogénique commun et faisant de ce regroupement une entité réelle, rallie actuellement de plus en plus de suffrages.

**PATHOGÉNIE DU SYNDROME X**

L’obésité est la source de toutes les perturbations à venir.

Chez des sujets obèses, ayant une prédisposition génétique indéniable plus marquée que dans le diabète de type 1, mais polymorphe et subtile, ne comportant pas un gène programmateur de HLA et indépendante de toute processus auto-immun, l’opulent tissu adipeux que l’on sait être actuellement (depuis la découverte de la leptine en 1994) un organe endocrine et non un simple réservoir de graisses, sécrète une quantité excessive de peptides pour la plupart toxiques appelé adipocytokines, représentées sur le SLIDE 11.

Une résultante de cette hypersécrétion est une élévation considérable du taux des acides gras.

Or les acides gras sont une source d’énergie comme les glucides et rejoignent le cycle de l’acide citrique au stade de leur dégradation en acétyle co-enzyme A, en libérant également des radicaux libres qui vont provoquer une **peroxydation lipidique** aux conséquences néfastes (SLIDE 12).

Il est important de souligner que le profil lipidique du syndrome métabolique consiste en une élévation des triglycérides, spécialement les triglycérides riches en VLDL cholestérol et un abaissement des HDL.

La concentration des LDL est sensiblement identique à celle de sujets non diabétiques. Par contre celles-ci subissent une transformation qualitative qui les rend plus petites, plus denses, davantage oxydables et beaucoup plus athérogènes. Cette transformation est en rapport avec la peroxydation.

L’excès d’acides gras et l’excès de glucose produisent un excès de ROS d’autant que **chez les diabétiques, existe une diminution de 40 à 50% des défenses anti radicalaires.**

L’accumulation de ROS définit le **STRESS OXYDATIF**, état anormal aux multiples conséquences pathologiques, figurées sur le SLIDE 13.

Les ROS et les adipokines (SLIDE 14) ont pour effet d’altérer les voies de signalisation insulinique (notamment la PI3k) par les cytokines et les mutations qu’elles provoquent ce qui conduit à une insulino-résistance qui sera compensée par une hypersécrétion d’insuline par les cellules β du pancréas dans un 1er temps, parfois très long, puis qui s’épuiseront et dégénéreront réduisant la masse pancréatique d’où une hyperglycémie progressive et définitive, laquelle va servir de feedback pour la formation de ROS.

Parallèlement (SLIDE 15), l’augmentation des ROS provoque l’activation d’une enzyme correctrice de DNA dont les cordons seront disloqués :

**la Polymérase Poly ADP-Ribose**

Cette enzyme activée va inhiber une enzyme glycolytique clé :

**la dehydrogénase glyceraldehyde-3-phosphate (GAPDH)**

via la libération de l’adénosine di phosphate ribose (ADPR) et de la NAD (Nicotinamide de l’adénine dinucléotide).

L’inhibition de la GAPDH ouvre les voies dommageables de la glycolyse. (SLIDE 16)

Notez que la même dérive se produit à partir de la peroxydation des acides gras, via l’augmentation des ROS.(Slide 17)

**Les relations entre l’HTA et l’insulino-résistance**quoique établies méritent d’être encore élucidées.

On pense que chez ces sujets dont le couple HTA / Hyperglycémie renferme déjà une prédisposition génétique associative, (SLIDE 18)

les ROS vont renforcer l’expression génétique et provoquer une up regulation du système Rénine Angiotensine Aldostérone par une mutation du récepteur AT1R de l’angiotensine 2 qui aboutira via des mutations variées à une agression endothéliale.

Par ailleurs, l’aldostérone hyper stimulée, jouerait un rôle délétère augmentant l’insulino-résistance et l’hyper production de ROS

**MODES D’ACTIVATION DES 4 VOIES D’ATTEINTES CELLULAIRES.**

L’inhibition du GAPDH active les 4 voies classiquement reconnues d’atteintes cellulaires par l’hyperglycémie  (SLIDE 19) en intervenant à chaque stade de la glycolyse :

* La voie des AGEs est activée parce que le précurseur intra cellulaire majeur des AGEs, ***le méthyle glyoxale est formé à partir du glycéraldéhyde-3-phosphate.***
* La classique voie du PKC est activée parce que l’activateur du PKC, le ***diacylglycerol*** est aussi formé à partir du ***glycéraldéhyde-3-phosphate.***
* Plus en amont encore, les taux de la dégradation glycolytique du ***fructose-6-phosphate*** augmentent ce qui accroît le flux à travers la voie de l’hexoamine où le fructose-6-phosphate est converti **par le GFAT en UDP-N-acétyle glucosamine (UPD-GlcNac).**
* Enfin, l’inhibition de GAPDH augmente le niveau intra cellulaire du 1er élément de la glycolyse : le glucose. Ceci augmente le flux à travers la voie du polyol où l’enzyme ***aldose réductase*** le réduit, consommant du ***NADPH*** dans le processus.

**CONSÉQUENCES DE L’ACTIVATION DES VOIES D’ATTEINTES CELLULAIRES**

Chaque voie perturbée entrainera des conséquences néfastes à divers niveaux :

1. **CONSÉQUENCES DE LA GLYCOLYSATION NON ENZYMATIQUE**

**Glycolysation non enzymatique. Formation des AGEs.**(SLIDE 20)

La glycolysation non enzymatique est le processus par lequel le glucose s’attache chimiquement à des groupes amines libres des protéines (bases Shiff), sans l’aide d’enzymes, connu sous le nom de réaction de Maillard.

Ces bases se réarrangent ensuite pour former des produits plus stables de glycosylation précoce appelés Produits Amadori et un équilibre s’établit, durant des heures et des semaines entre les bases Shiff et les produits Amadori (dont le plus connu est l’hémoglobine A1c).

Les premiers produits de la glycosylation du collagène et autres protéines de longue vie dans les tissus interstitiels el les parois des vaisseaux sanguins subissent une lente série de modifications chimiques pour former des produits terminaux de glycosylation avancée irréversible ***(Irreversible advanced glycosylation end products : AGEs)*** qui s’accumulent avec le temps sur les parois vasculaires.

**Action indépendante des récepteurs *(D’après Aronson. Slide 21 )***

Ces produits agissent directement sans le concours de récepteurs

* En altérant la structure de la matrice endothéliale
* Ainsi que la disposition des fibres collagènes par action sur les polypeptides
* Ils modifient des composants phospholipidiques, l’apoprotéine B et des LDL, augmentant leur athérogénicité en favorisant leur oxydation et facilitant leur pénétration dans l’intima des vaisseaux.
* Ils diminuent la digestion protéolytique.

**Conséquences de l’interaction avec les rages dans les cellules endothéliales**

Ces produits agissent également par le biais de récepteurs les RAGE (SLIDE 22) avec pour résultat :

* La génération de nouveaux superoxydes
* Une transcription du facteur ***NF-kB (Nuclear Factor Kappa B)*** protéine impliquée dans la réponse immunitaire et l’apoptose ainsi que du ***VCAM-1*** *(****molécule vasculaire 1 = d’adhérence de cellules****)* impliquée dans le développement de l’athérosclérose.
* Une sécrétion exagérée de cytokines et facteurs de croissance
* Une activation des facteurs de la coagulation
* Une augmentation de la perméabilité vasculaire
* Une surproduction de cellules extra matricielles et de LDL.

**Conséquences de la glycosylation non enzymatique (AGE/RAGES) (SLIDES 23, 24)**

L’interaction des monocytes et macrophages avec les AGEs résultent aussi en une production de médiateurs tels que l’inter leukine-1, le facteur nécrotique tumoral-α (TNF-α), le facteur de croissance dérivé des plaquettes et du facteur-1 de croissance de l’insuline qui jouent un rôle fondamental dans la pathogénie de l’athérosclérose.

Plus récemment ont été décrites des modifications des protéines intra cellulaires impliquées dans la régulation des gènes de transcription

1. **EFFETS DE L’ACTIVATION DE LA PKC (SLIDE 25)**

De fortes concentrations de glucose ambiant activent la PKC (protéine kinase) en augmentant la formation de ***diacyl glycérol (DAG)*** un second messager lipidique qui active la PKC à partir d’intermédiaires glycolytiques comme le dihydroxy-acétone phosphate et le glyceraldehyde-3-phosphate. L’élévation du DAG et la subséquente activation de CPK qui est ubiquitairement répandue dans les tissus ont pour effets :

* Une réduction du nitroxide endothéliale vaso-dilatateur et une augmentation de l’endolthéline vaso- constrictrice
* Une hyperproduction du Vascular endothelial growth factor caractéristique de la rétinopathie diabétique.
* Une prolifération conjonctive induite par le transforming growth factor β qui produit l’épaississement de la membrane basale caractéristique du diabète.
* Une augmentation de l’inhibiteur 1 de l’activateur du plasminogène avec diminution de la fibrinolyse favorisant les occlusions vasculaires
* Le maintien d’un état inflammatoire par l’augmentation du facteur nécrotique et des cytokines
* Une hyperproduction de superoxydes.

1. **ACTIVITE HEXOAMINE (SLIDE 26)**

Quand la concentration du glucose est élevée à l’intérieur de la cellule, la grande majorité du glucose est métabolisée par glycolyse, via tout d’abord le glucose-6-phosphate, puis le fructose-6-phosphate puis le reste des étapes de la glycolyse.

Toutefois, une partie du fructose-6-phosphate se trouve dérivée dans une voie de signalisation où une enzyme la ***GFAT [glutamine fructose-6-phosphate transférase]*** convertit le fructose-6-phosphate en glusamine-6-phosphate et finalement en uridine diphosphate (UPD) N-acétyle glucosamine.

La surproduction du GAFT altère la sécrétion d’insuline stimulée par le glucose, réduit le niveau d’expression de plusieurs gènes spécifiques aux cellules β du pancréas (insuline, GLUT2, glucokinase) et réduit le DNA lié à l’activité du PDX-1, un important transcripteur de ces gènes.

De plus la glucosamine augmente les taux de du peroxyde d’hydrogène.

Ces effets sont neutralisés par un antioxydant la N-acétyle-l-cystéine.

Tout ceci confirme que la voie hexoamine contribue à la détérioration des cellules β par induction d’un stress oxydatif et non par une glycolisation protéinique qui n’a pas induit la même détérioration

Les conséquences qui lui sont attribuées sont une altération des facteurs de croissance, une augmentation de l’inhibiteur 1 de l’activateur du plasminogène, avec son retentissement sur les vaisseaux sanguins.

Un dysfonctionnement des cardiomyocytes a également été rapporté.

1. **VOIE DU POLYOL SLIDE 27)**

Dans les tissus qui ne nécessitent pas l’insuline pour l’absorption du glucose (les nerfs, le cristallin, les reins, les vaisseaux sanguins) la concentration intra cellulaire en glucose s’élève en cas d’hyperglycémie. Une partie de ce glucose excédentaire est alors converti en ***sorbitol par l’aldol réductase***.

Le sorbitol qui semble fonctionner comme une toxine tissulaire a été impliqué dans la pathogénie de la rétinopathie, de la cataracte, de la neuropathie, de la néphropathie et de l’atteinte aortique chez le diabétique.

Le sorbitol est ultérieurement oxydé en fructose. Dans ce processus l’aldose réductase consomme le co facteur NADPH qui est crucial pour la régénération d’un antioxydant intra cellulaire, le glutathion réduit.

En réduisant la quantité de glutathion réduit, la voie du polyol augmente la susceptibilité au stress oxydatif intra cellulaire.

***Toutes ces modifications vont retentir nocivement sur l’endothélium qui est la cible histologique visée dont l’atteinte produit les complications vasculaires du diabète (Slide 28)***

***Il est vrai qu’il existe une cardiomyopathie diabétique, par atteinte directe des myocytes (vraisemblablement par les ROS) mais elle est beaucoup plus rare et sa pathogénie est incertaine.***

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**REPERCUSSIONS SUR L’ENDOTHÉLIUM (Slide 29)**

*L’endothélium normal, longtemps considéré, comme une simple tunique de revêtement, joue un rôle physiologique de 1ère importance,* consistant :

* En une régulation du tonus vasculaire
* En une inhibition de l’adhésion plaquettaire et leucocytaire
* En une inhibition de la migration et prolifération des cellulaires musculaires lisses
* En un obstacle à la pénétration des molécules lipidiques dont il dégrade la composition des plus légères.
* En un obstacle à l’hypercoagulabilité sanguine et la thrombose

Toutes ces propriétés ont pour rôle de s’opposer au développement de l’artériosclérose.

Elles sont de plus, soutenues dans ce rôle par un grand nombre de substances locales vaso actives que renferment les cellules de l’endothélium vasculaire incluant la molécule vaso dilatrice NO **l’oxyde nitrique** et le peptide vaso constricteur : **l’endothéline.**

Parmi les substances vaso dilatatrices **la prostacycline** est un agent endothéliale, produit en moindre quantité chez les diabétiques et exhibant ***alors une action paradoxalement vaso constrictrice***  appuyée par **le thromboxane A2**, un puissant vaso-constricteur d’origine plaquettaire.

**DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE (SLIDE 30)**

Lorsque l’endothélium est agressé par tous les produits qui dérivent de l’insulino-résistance et les perturbations qu’ils provoquent, sa fonction protectrice s’en retrouve lourdement affectée et l’on enregistre des conséquences contraires :

* Le stress oxydant qui s'accompagne d'une diminution du rapport NADPH, H+/NADP+ dans les cellules est à l'origine d'une production diminuée du monoxyde d'azote (NO), puisque ce cofacteur réduit est indispensable à sa synthèse à partir de la L. arginine.

Le métabolisme de NO peut également être directement altéré par une production anormale d'anions superoxydes (O2-) conséquence d'une concentration de glucose intracellulaire élevée. Le superoxyde O2- réagit avec le monoxyde d'azote pour former du peroxynitrite (ONOO-) qui est un puissant agent oxydant et toxique.

Ajouté à la up régulation du système RAA et à la perturbation des substances vaso-actives le résultat sera une délétère vaso-constriction.

* La dysfonction endothéliale conduit à un état pré thrombotique reflété par une augmentation du fibrinogène, de l’activité du facteur VII et des taux élevés de l’inhibiteur 1 de l’activateur du plasminogène, consécutif à l’insulino-résistance augmentant la coagulabilité sanguine qui favorise la thrombose, ainsi que l’adhésion plaquettaire et leucocutaite grâce à cause de l’augmentation de la VCMA-1 (molécule vasculaire 1 d’=adhérence de cellules)
* La up régulation du SRAA ainsi que la réduction du NO qui en résulte et sa transformation en peroxynitrite, leur retentissement sur les voies de signalisation vont entrainer la prolifération des facteurs de croissance, une fibrose conjonctive et un flux facilitée de lipides virulents qui vont favoriser l’artériosclérose et le remodelage vasculaire.
* Plusieurs marqueurs d’inflammation ont été identifies dans les plaques de diabétiques, notamment les NF-κB (nuclear factor kappa) qui sont des protéines qui contrôlent la transcription de l’ADN, des cytokines, et des facteurs de croissance libérés par des macrophages. Ces cytokines augmentent les facteurs d’activation des plaquettes, la lipolyse et les facteurs de la coagulation. Ils agissent de concert avec les AGEs. Ils sont associés à des complexes immuns qui contiennent des lipoprotéines modifiées et libèrent des métalloprotéinases-1 sans stimuler la synthèse des tissus inhibiteurs. Cet état inflammatoire favorise la protéolyse et la rupture de la plaque.
* Toutes ces agressions entretiennent et intensifient le stress oxydatif en un véritable cercle vicieux
* Récemment, une **hyperhomocystéinémie** a été récemment ajoutée chez les diabétiques, au syndrome métabolique et considérée comme un facteur de risque indépendant doublant le taux de mortalité à 5ans, chez les diabétiques de type 2 par rapport à des non diabétiques.

Le terminus de ce parcours est la constitution au niveau du système artérielle de lésions qui vont être responsables des complications cardio - vasculaires du diabète.

*Pour expliquer la relative insensibilité des lésions* ***macro****-vasculaires résultantes, à la correction de l’hyperglycémie, il est permis de penser que l’action de certains facteurs soit prédominante à certains niveaux.*

*Ainsi, au niveau des grosses artères comme les coronaires ou cérébrales, l’impact de la dyslipidémie ou de l’hypertension artérielle serait prédominant sur celui de l’hyperglycémie ; ceci est corroboré par le fait qu’il n’existe pratiquement aucun signe anatomo-pathologique distinctif, au niveau de ces artères,* ***imputable*** *au diabète.*

*Les lésions sont les mêmes en l’absence ou présence de diabète.*

*Tout se passe comme si l’hyperglycémie, une fois sa contribution apportée au déclenchement du stress oxydatif, ne jouait plus un rôle actif ni nécessaire et cela pourrait expliquer le peu de responsivité de ces artères à sa correction et leur sensibilité à celle de l’hypertension artérielle ou de la dyslipidémie.*

*La situation serait l’inverse au niveau des petites artères où les lésions anatomo-pathologiques, notamment l’épaississement de la membrane basale et l’infiltration amyloïde sont assez pathognomoniques du diabète et exclusivement induites par les voies de déviation métabolique du glucose et cela expliquerait la sensibilité de ces artères à la correction de la glycémie et à des drogues ciblant des produits issus de ces voies.*

*A l’appui de cette idée, on note que pour une augmentation de l’hémoglobine glyquée (HbA1c) de* ***5,5% à …9,5%*** *le risque d’atteinte* ***macro*** *vasculaire n’est que 2 fois augmenté, tandis qu’il existe une relation flagrante, continue entre le risque de complications* ***micro*** *vasculaires et la glycémie, telle, que la réduction de chaque point de pourcentage de l’HbA1c (de 9 à 8% par exemple) s’accompagne d’une diminution de* ***35%*** *du risque des complications* ***micro*** *vasculaires, ce qui revient à* ***moins de 9%*** *de réduction du risque* ***macro****-vasculaire.*

*On voit donc que malgré plusieurs controverses soulevées, le syndrome métabolique apparait comme une entité réelle dont les divers constituants sont interactifs, interdépendants et convergent à partir d’une source pathogénique commune vers un but déterminé et précis de développement d’une artériosclérose plus fréquente chez les diabétiques, plus précoce, plus sévère et plus progressive.*

*Cette conception ouvre la voie à des approches thérapeutiques nouvelles.*

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*