

## Circulation sanguine et diabète

Les complications du diabète les plus fréquentes et entraînant les séquelles les plus graves se retrouvent au niveau des vaisseaux sanguins. Le diabète NID est associé très fréquemment à d'autres facteurs de risques vasculaires (avec lesquels il est souvent lié) dans le développement des atteintes des gros vaisseaux sanguins, telles que l'athérosclérose. Les stades précoces du diabète NID, comme l'intolérance au glucose, sont également directement reliés à la formation de lésions athérosclérotiques. Ces atteintes constituent des **macro-angiopathies** aboutissant au décès de 75 % des malades aux USA.

De façon plus spécifique, le diabète NID provoque également des altérations généralisées des capillaires sanguins que l'on regroupe sous le terme de **micro-angiopathie** aux conséquences lourdes, en particulier au niveau rénal. Leur développement est extrêmement précoce.

Les vaisseaux sanguins possèdent tous en commun la même structure au contact du flux sanguin, l'intima. Cette tunique est formée de cellules épithéliales composant l'endothélium, d'une couche sous endothéliale faite de tissu conjonctif fibro-élastique et d'une lame externe de fibres élastiques et de la limitante élastique interne (lame basale). L'endothélium est présent dans tous les vaisseaux, en continuité avec l'endocarde. Les gros vaisseaux comportent une tunique moyenne, la media contenant des cellules musculaires lisses circulaires associées à des fibres de collagène élastiques et une couche externe, l'adventice, composée principalement d'éléments du tissu conjonctif, les fibres de collagène orientées longitudinalement.

Le diabète NID exerce ses effets délétères sur les vaisseaux sanguins par des moyens variés. Sa cible principale est l'**endothélium des vaisseaux**, qui est modifié et endommagé, ainsi que **la lame basale**. L'hyperglycémie est un facteur dont les conséquences sont des plus importantes, le glucose à forte concentration devenant un véritable "poison indispensable" pour l'organisme. On constate les effets suivants:

- l'hyper-insulinémie (état "prédiabétique") modifie les réactions des cellules endothéliales
- l'hyperglycémie augmente la viscosité sanguine et modifie chimiquement certaines protéines. Cette action est ensuite renforcée par l'hypo-insulinémie.
- l'insuline et le glucose modifient profondément le métabolisme des lipides qui à leur tour agissent secondairement sur l'endothélium des vaisseaux.
- la synthèse de facteurs de croissance comme l'IGF1 ou l'EGF, qui agissent de façon

paracrine ou systémique, est fortement perturbée tout comme la réactivité des cellules endothéliales à leur égard.

## **DIABETE ET MACRO-ANGIOPATHIE**

L'athérosclérose est une atteinte dégénérative des artères de gros calibre (aorte, coronaires, artères rénales, mésentériques, iliaques et cérébrales) qui se caractérise par l'installation d'une fibrose et la constitution d'une plaque d'athérome dans l'intima de la paroi artérielle, laquelle s'épaissit, se charge en cristaux de cholestérol issu des LDL et se durcit par sclérose puis calcification, ce qui conduit à long terme à la thrombose, coagulation du sang dans l'artère, et à des anévrismes, distension de la paroi. Cette affection est liée à un déficit en récepteur des LDL, notamment au niveau hépatique, qui peut être d'origine génétique ou induit par une surcharge alimentaire en cholestérol. Des résultats récents mais très controversés pourraient aussi conduire à incriminer une nouvelle famille de micro-organismes de très petite dimension, liés aux processus de minéralisation.

Les lésions de la paroi artérielle aboutissent à une diminution de son élasticité. Les forces de cisaillement s'exerçant au moment de chaque systole augmentent en particulier au niveau des bifurcations vasculaires (notamment au niveau des artères des membres inférieurs), ce qui aboutit à une rupture de la continuité de l'épithélium de l'intima.

L'hyperglycémie entraîne chez le diabétique des glycations des molécules de la membrane basale. Celles-ci sont alors oxydées, ce qui aboutit par exemple à la réduction de l'efficacité de la protéolyse du fibrinogène et de la fibrine. Cette dernière peut alors se déposer plus facilement dans les vaisseaux et la prolifération des fibres musculaires lisses de la paroi artérielle est stimulée.

La plaque d'athérome se développe à la suite d'une accumulation de lipides: des monocytes sanguins traversent l'épithélium des vaisseaux et, dans l'intima, se gorgent d'esters de cholestérol, devenant ainsi des cellules spumeuses. Ils forment des stries lipidiques au niveau de l'intima des artères. Cependant, un des phénomènes majeurs responsable de l'évolution de la dégradation des parois artérielles est l'oxydation des lipoprotéines au contact des cellules endothéliales et musculaires lisses. Ces lipoprotéines oxydées jouent alors un rôle attractif vis-à-vis des macrophages et dégradent leur mobilité. Elles sont également à l'origine de nombreux phénomènes pathologiques tels que la lyse des cellules de l'endothélium, la prolifération de cellules musculaires lisses ou des perturbations des mécanismes favorisant la destruction des caillots sanguins.

L'état diabétique induit des modifications au niveau de la résistance mécanique de la paroi artérielle, de son comportement vis-à-vis de certaines lipoprotéines et des mécanismes de la coagulation sanguine, tout ces processus favorisant la survenue de la plaque d'athérome et expliquant la forte probabilité pour un diabétique de souffrir de cette affection. Ce risque peut être évalué par le dosage de l'adiponectine, une molécule d'origine adipocytaire dont les concentrations plasmatiques sont diminuées chez les sujets diabétiques atteints de macroangiopathies.

Outre les calcifications qui se développent au niveau de la lésion athérosclérotique, la média des artères des extrémités inférieures est également fréquemment victime de cette induration liée au diabète NID. L'insuline stimule les récepteurs des LDL et favorise la captation des lipoprotéines au niveau de la paroi vasculaire (en partie par augmentation de la concentration des glycosaminoglycanes). Elle agit également en favorisant la synthèse d'acides gras dans la média. De plus, les LDL des sujets diabétiques ont une composition différente des LDL normales, ce qui augmente probablement leur capacité d'action délétère sur l'endothélium vasculaire.

Par ailleurs, le retour du cholestérol vers le foie est diminué chez le sujet diabétique: celui-ci présente un déficit en lipoprotéines A1, et ce sont ces molécules qui en se fixant sur un récepteur des cellules périphériques provoquent l'enrichissement en cholestérol de la membrane cellulaire. Ces mêmes lipoprotéines A1 (assistées par les LpA1/A2) prennent alors en charge ce cholestérol jusqu'au foie. L'hyperglycémie, quant à elle, est à l'origine de la glycation de ces LpA1, qui sont alors moins bien reconnues par leur récepteur. Il en est de même pour les LDL et HDL glyquées qui sont en outre à l'origine d'une augmentation de la synthèse d'esters de cholestérol au niveau des macrophages.

Les fonctions plaquettaires sont également perturbées par l'état diabétique: leur faculté d'agrégation est augmentée, les activités des facteurs de coagulation III et IV sont croissantes ainsi que la synthèse de prostaglandines et de thromboxane A<sub>2</sub>. L'enzyme 6-desaturase, qui catalyse la transformation de l'acide linoléique en acide linoléique est diminuée, ce qui aggrave la perturbation du métabolisme des prostaglandines et donc celle de l'agrégation plaquettaire.

Tous ces désordres métaboliques aboutissent à une augmentation de la probabilité de formation d'un thrombus.

## DIABETE ET MICRO-ANGIOPATHIE

Une des premières manifestations des complications du diabète qui apparaît est la micro-angiopathie. Cette affection découle directement d'une répétition d'agressions du métabolisme cellulaire par une trop forte quantité de glucose, molécule tirant sa toxicité de sa présence en excès. Cette glucotoxicité provoque des dommages moléculaires et cellulaires irréversibles. D'installation précoce (souvent bien avant 30 ans), ces atteintes se caractérisent par

- des épaisissements considérables des membranes basales des capillaires au niveau rénal, cutané et rétinien, ce qui contribue à provoquer une diminution de l'élasticité des parois vasculaires à l'origine d'occlusion et d'hypertension locales. Ces atteintes des lames basales ont également des conséquences au niveau nerveux: la microcirculation des nerfs est perturbée, et les ischémies qui en résultent sont impliquées dans les phénomènes de dégénérescence nerveuse liées au diabète. Ainsi, les sensations douloureuses périphériques ressenties par de nombreux diabétiques sont probablement causées par des phénomènes hypoxiques et/ou thrombotiques affectant l'endonevrie.

- une altération de la structure des protéines révélée par le développement de plaques PAS (Periodic Acid Schiff - colorant marquant les glycoprotéines) positives. Les longues chaînes polypeptidiques constituant les membranes basales s'enrichissent en radicaux hydroxyls leur permettant de fixer des dimères constitués de glucose et galactose.

- une diminution des capacités vasodilatatoires d'origine endothéliales, tirant son origine de perturbation du métabolisme de l'oxyde nitrique. Ceci tend à diminuer le diamètre des capillaires, créant ainsi une hypertension locale qui provoque une distension des capillaires compromettant leur étanchéité. Devenue moins efficace, la circulation capillaire place certains organes en situation d'hypoxie (particulièrement la rétine et les reins mais également le système nerveux périphérique). Au niveau cérébral, on a pu montrer que les corps cétoniques d'origine hépatique, en particulier le  $\beta$ -hydroxybutyrate, augmentent la production du facteur de perméabilité vasculaire (VPF / VEGF) par les cellules endothéliales. Un autre corps cétonique, l'acétoacétate, augmente la production d'endothéline I, une molécule vasoconstrictrice, créant ici aussi une situation d'hypertension locale.

- le développement de fibroses de type ischémiques pouvant affecter le muscle cardiaque (micro-angiopathie des coronaires) ainsi que les autres muscles striés.

- une prolifération cellulaire résultant de la production locale de facteurs de croissance en

réponse à une situation hypoxique et à des modifications de la structure des membranes basales.

Les atteintes microvasculaires des sujets diabétiques ont pu être reliées à des mutations affectant l'ADN mitochondrial. Cependant, ce facteur génétique ne concerne pas, loin s'en faut, la majorité des malades. Il faut noter que des facteurs exogènes tels que l'hypertension artérielle ou les facteurs liés au diabète NID comme la dyslipidémie aggravent les dommages subis par les capillaires.

### **LES CAPILLAIRES RENAUX SONT FORTEMENT ENDOMMAGES**

L'organe qui souffre le plus rapidement des atteintes vasculaires d'origine diabétique est le rein, 40 % de tous les diabétiques développant une néphropathie. C'est au niveau glomérulaire que se produisent les altérations les plus fréquentes. Dans les capillaires glomérulaires, le plasma filtre à travers un endothélium fenestré, une lame basale et une membrane à fissure. La membrane basale intraglomérulaire et les couches externes de la capsule de Bowman sont fortement épaissies. Les cellules glomérulaires utilisent plus fortement le glucose car leur système de transporteurs transmembranaires de ce sucre est modifié. L'activité de l'aldose réductase et de la protéine kinase C est augmentée alors que la production de TGF est accrue. Ces modifications favorisent le développement exagéré de la matrice extracellulaire dont la forte épaisseur diminue l'efficacité de la filtration glomérulaire. Par conséquent, les glomérules régressent avec l'extension de la maladie pour finir par se scléroser et s'atrophier complètement. Fréquemment, les capillaires glomérulaires sont le siège de nombreux anévrismes sacculaires de taille moyenne car leur membrane basale plus fragile facilite l'expansion de ces vaisseaux. Des podocytes, cellules de l'épithélium viscéral qui normalement englobent les capillaires de la capsule de Bowman en formant un réseau de fissures et de membranes de filtration, peuvent coloniser et quasiment obturer les canaux urinaires.

Il se développe également des lésions au niveau des tubules dont la membrane basale épaissie forme des excroissances riches en protéines glyquées. L'épithélium tubulaire est le siège de processus dégénératifs comme des desquamations, des vacuolisations... Il ne parvient plus à assumer ses fonctions, et c'est ainsi par exemple que la réabsorption sodium-dépendante de la vitamine C n'est plus assurée suite au manque en myoinositol consommé par la voie des polyols, suractivée par l'hyperglycémie. De même, la réabsorption de l'albumine glyquée est réduite alors que cette molécule, en agissant sur les cellules endothéliales, contribue à l'hyper-perméabilité vasculaire. Des dépôts de glycogène se

produisent dans l'épithélium de l'anse de Henlé. Dans les tubules proximaux, des invaginations membranaires sont fréquentes, modifiant la structure de la lame basale. Ces modifications des membranes aboutissent à des structures de type myéliniques. Les lysosomes sont abondants, et l'ensemble du tissu finit par prendre un aspect vacuolisé. Les dépôts de glycogène et de lipides sont généralisés. Les activités enzymatiques de la glucose-6-phosphatase, la phosphatase alcaline, la  $\alpha$ -glucuronidase et la glucose 6 phosphatase sont fortement augmentées. Les cellules intimaux prolifèrent et des exsudats fibrinoïdes sont également présents. Ceci provoque rapidement une insuffisance rénale, dont une des conséquences est l'accumulation dans le sang de produits de glycation potentiellement toxiques et dont l'épuration est mal assurée par l'hémodialyse à laquelle sont condamnés de nombreux diabétiques .

### **LA RETINE EST LE SIEGE D'UNE ANGIOGENESE PATHOLOGIQUE**

Les troubles circulatoires touchent aussi la rétine . Les capillaires qui la nourrissent perdent leur étanchéité. Leur membrane basale épaissie augmente l'adhérence des cellules endothéliales et freinent leur multiplication, faisant perdurer les dommages vasculaires et exposant la lame basale sous-jacente, laquelle peut servir de support pour le développement de caillots. Une angiogenèse se déclenche pour remplacer les capillaires non fonctionnels: les cellules endothéliales migrent à travers la lame basale endommagée et prolifèrent en formant des anses vasculaires. Les nouveaux vaisseaux, à leur tour altérés, seront le siège d'exsudats et de saignements conduisant à la cécité. Les capillaires cérébraux peuvent également être touchés de façon similaire.

L'origine de ces atteintes est due en partie à l'action délétère du glucose: l'hyperglycémie conduit à la formation de molécules glycosylées (dont l'hémoglobine est l'exemple le plus connu). Celles-ci agissent via un récepteur spécifique en favorisant la synthèse de collagène de type IV par les cellules mésangiales, comme dans le cas de la néphropathie diabétique. De plus, ces molécules stimulent la croissance des cellules endothéliales et l'angiogenèse observée au niveau de la rétine. D'autres molécules endogènes comme le TNF ou le TGF favorisent aussi ce processus.

On a également pu montrer chez l'animal diabétique l'existence de modifications du métabolisme des cellules endothéliales: la production d'oxyde nitrique NO (médiateur de la vasodilatation) est inférieure à la normale, car, chez les cellules endothéliales de rats diabétiques, un cofacteur de la NO-synthase, la tétrahydrobioptérine, est à un taux inférieur

de 88 % à celui des rats normaux. Cette diminution résulte d'une synthèse cellulaire insuffisante de l'enzyme GTP-cyclohydrolase I.

L'ensemble de ces phénomènes concourent à une dégradation de l'endothélium provoquant, avec l'appui de mécanismes hémodynamiques (viscosité) et pro-thrombiques (agrégation plaquettaire), une altération rapide de la microcirculation conduisant à des processus à la fois dégénératifs et prolifératifs contribuant à aggraver les conséquences des affections premières.

## Conséquences angiopathiques de l'état diabétique.

