

# Les maladies vasculaires

*Chez les diabétiques, les complications vasculaires sont nombreuses. Les pharmacologues recherchent des médicaments qui favoriseraient la formation de nouveaux vaisseaux.*

**Bernard Lévy**

**O**n estime à 195 millions environ le nombre de diabétiques dans le monde, soit six fois plus qu'il y a 15 ans. Si l'on en croit les prévisions de la Fédération internationale du diabète, on comptera 330 millions de malades en 2025. Face à cette augmentation, on parle aujourd'hui d'épidémie qui atteint aussi bien les pays développés européens et Nord-américains que les pays en développement, tels l'Inde ou les pays d'Asie. Avec près de trois millions de malades, la France n'est pas épargnée par ce fléau.

Les principales causes de cette augmentation sont la croissance et le vieillissement de la population, mais aussi les habitudes alimentaires modernes (nourriture trop riche en graisses et en sucres) et le manque d'exercice physique (vie urbaine et sédentaire). Le diabète est une maladie grave qui, en l'absence de traitement, cause diverses pathologies, en relation notamment avec des atteintes des vaisseaux sanguins. Cette pathologie est aujourd'hui la quatrième cause de décès dans la majorité des pays développés, notamment par suite de maladies cardiaques et d'accident vasculaire cérébral. Dans ces pays, le diabète est aussi la principale cause de cécité, d'amputation des membres inférieurs et d'insuffisance rénale. Pourquoi une augmentation anormale de la concentration sanguine du sucre dans le

# associées au diabète

Nouveau vaisseau

**1. Certains vaisseaux sanguins** se bouchent parfois (*ci-dessous*), notamment à cause de l'accumulation de lipides dans leur paroi interne : ces amas sont les plaques d'athérome. De surcroît, un phénomène inflammatoire accompagne la formation de ces plaques, qui finissent par être recouvertes d'une chape fibreuse, riche en fibres de collagène. Le diamètre de l'artère se réduit. La plaque peut devenir instable. La chape fibreuse se fissure et s'érode, et le noyau de la plaque d'athérome, qui favorise la formation de caillots sanguins, est mis en contact avec le sang : un caillot sanguin finit par boucher le vaisseau. La zone irriguée par cette artère désormais bouchée est privée d'oxygène. Chez une personne non diabétique, de nouveaux vaisseaux sanguins sont produits et peuvent améliorer l'apport en oxygène vers la zone insuffisamment irriguée. Chez une personne diabétique, ces mécanismes de néoangiogenèse sont peu efficaces, voire totalement inefficaces.

Vaisseau sclérosé

Cellule endothéliale

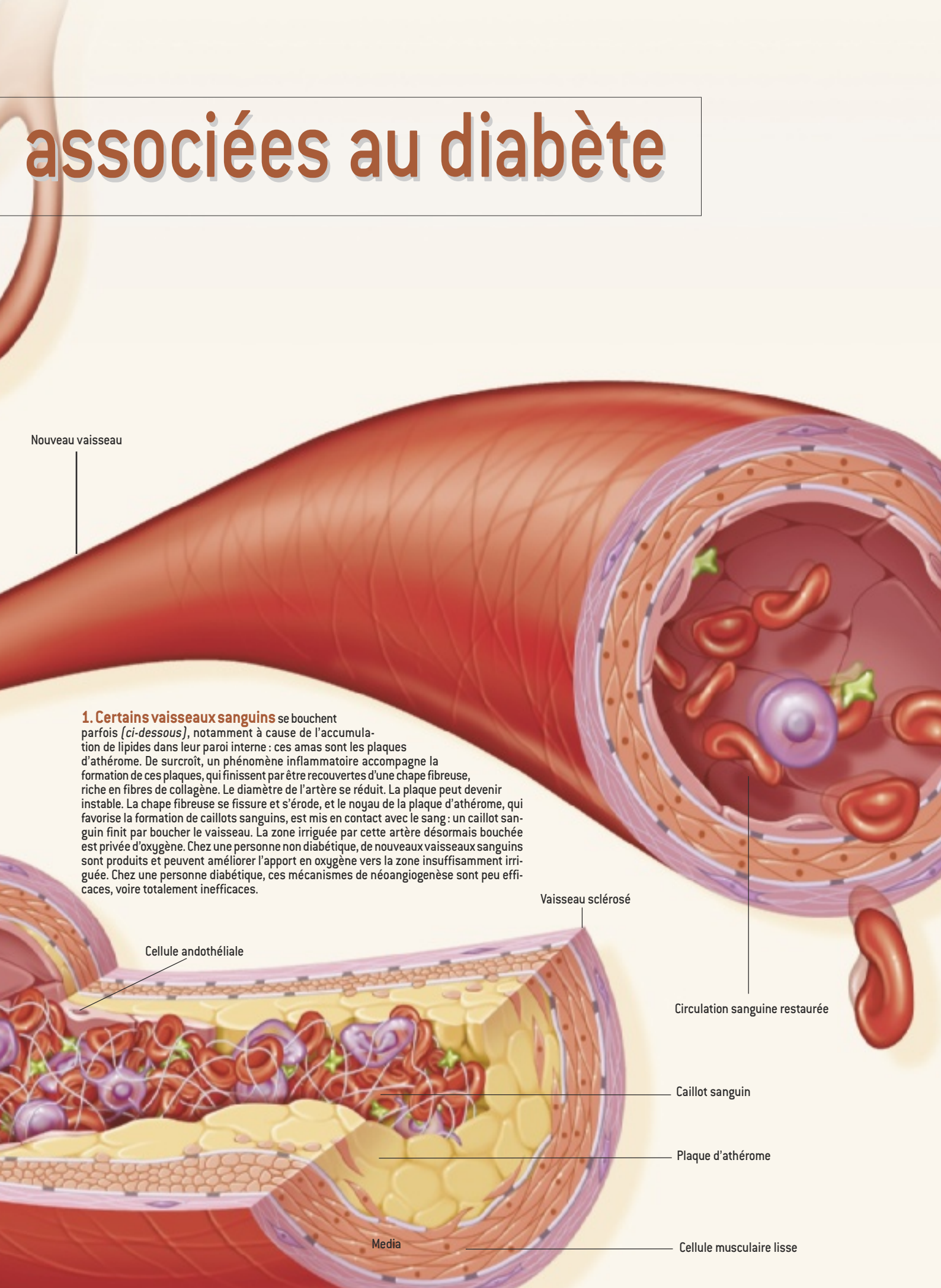
Circulation sanguine restaurée

Caillot sanguin

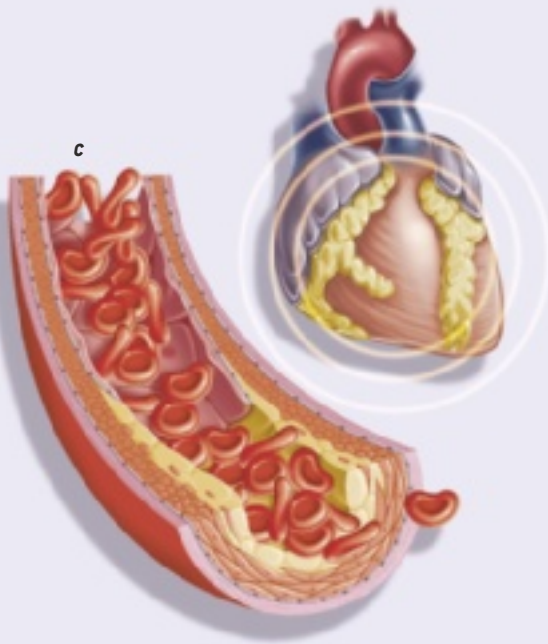
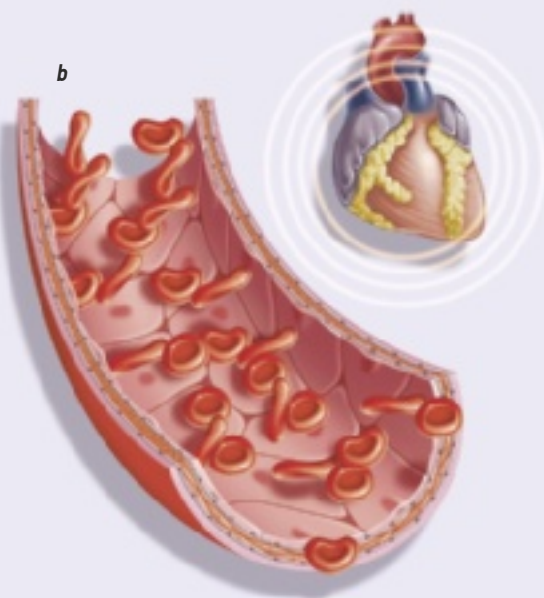
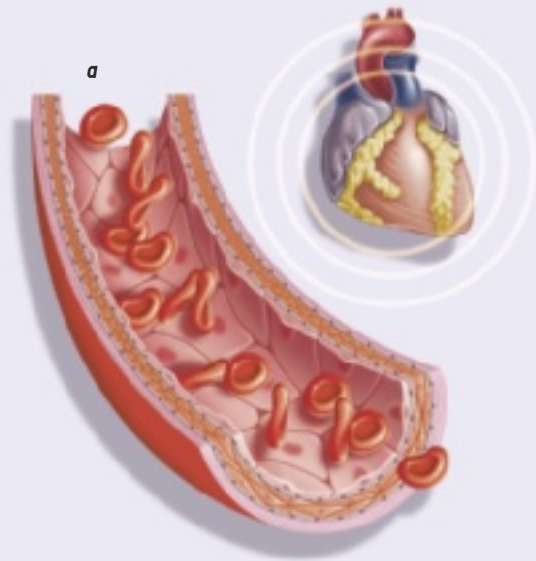
Plaque d'athérome

Media

Cellule musculaire lisse







sang – le principal signe biologique de la maladie – a-t-elle de si graves conséquences sur les tissus vasculaires des personnes diabétiques ? Après avoir rappelé les caractéristiques physiopathologiques de la maladie, nous examinerons comment le sucre excédentaire crée des ponts moléculaires entre les protéines des parois vasculaires, ce qui les rigidifie et leur fait perdre leur capacité à s'adapter à des modifications de pression artérielle et de débit sanguin que l'on observe, par exemple, au cours de l'exercice musculaire. Nous verrons comment ces ponts empêchent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans certains tissus qui, privés d'oxygène, risquent de se nécroser, et enfin nous évoquerons de nouveaux traitements qui pourraient rompre ces ponts, diminuer la gravité des lésions vasculaires des diabétiques et permettre au tissu vasculaire de se régénérer.

## Deux types de diabète

Qu'est-ce que le diabète ? C'est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Lors de la digestion, les aliments ingérés sont partiellement transformés en sucre, indispensable au métabolisme des cellules de l'organisme. Après avoir traversé la paroi intestinale, le sucre pénètre dans la circulation sanguine, où la glycémie augmente. Ce signal est détecté par des cellules du pancréas, les cellules bêta des îlots de Langerhans, qui sécrètent alors une hormone : l'insuline. La présence d'insuline dans le sang est elle-même perçue par les cellules du foie, des muscles et des tissus adipeux qui se mettent à consommer le glucose ou à le stocker pour un emploi ultérieur : ces différents mécanismes ont pour effet un retour à la normale de la concentration de sucre dans le sang.

Le diabète se caractérise par un excès de glucose dans le sang, c'est-à-dire une hyperglycémie plus ou moins élevée selon les patients. Ce sucre est une source d'énergie indispensable, mais, au-delà de 1,26 gramme de glucose par litre de sang (mesuré à jeun), le patient est diabétique. L'insuline régule la concentration sanguine en sucre au voisinage de un gramme par litre. Quand l'insuline est en quantité insuffisante ou qu'elle est inefficace, le diabète survient. On distingue deux types de maladie diabétique : le diabète de type 1 ou insulino-dépendant, et le diabète de type 2 non insulino-dépendant. Les premiers signes évoquant un diabète sont une soif insatiable, une envie fréquente d'uriner et une augmentation exagérée de la faim.

Le diabète de type 1 est aussi appelé diabète maigre ou juvénile, car il touche des sujets jeunes. Ce diabète représente

**2. La paroi des vaisseaux** est élastique. Lorsqu'on fait un exercice physique, les muscles doivent recevoir davantage d'oxygène : le flux sanguin augmente. Normalement, les parois des vaisseaux sont assez élastiques pour que les vaisseaux se dilatent lors d'un afflux de sang : la pression sanguine reste à peu près constante et le travail produit par le cœur augmente comme le débit cardiaque ; il n'y a pas d'hypertrophie du muscle cardiaque [a et b]. Au contraire, chez le diabétique, les parois vasculaires se rigidifient à cause de la glycosylation des fibres de collagène : ces fibres qui participent à l'élasticité des parois se figent à cause de ponts moléculaires établis entre elles par des liaisons covalentes. En outre, du calcium se dépose sous forme de plaques dans les espaces intercellulaires. Glycosylation et calcification font perdre leur élasticité aux artères. En cas d'effort, le travail à fournir par le cœur augmente considérablement, et le muscle cardiaque s'hypertrophie [c].

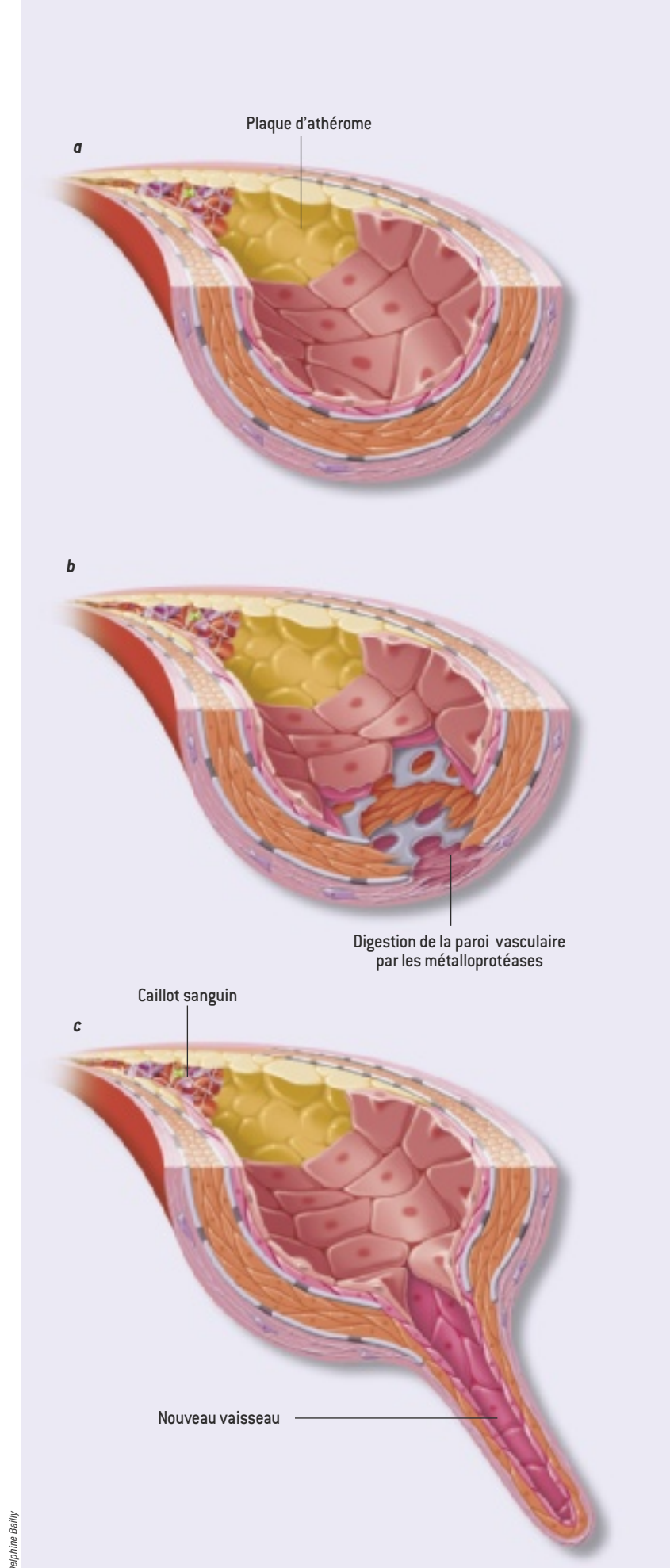
environ dix pour cent des cas de diabète, mais, alors que le nombre de diabétiques augmente, la proportion de cas de diabète de type 1 rapportés à la population générale est relativement stable. Ce diabète est traité d'emblée par l'insuline, car ces patients ne fabriquent pas ou quasiment pas l'hormone : les cellules bêta des îlots de Langerhans qui produisent l'insuline sont détruites par le système immunitaire du patient (c'est une maladie auto-immune).

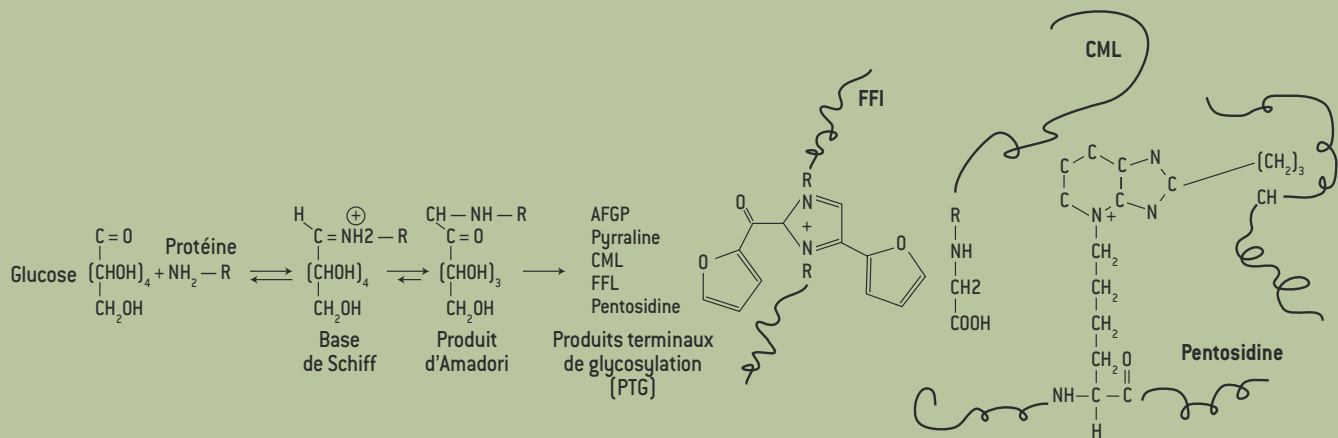
Le diabète de type 2 (environ 90 pour cent des malades diabétiques) est dit non insulino-dépendant. On l'appelle aussi diabète sucré, ou gras ou encore de la maturité : il survient souvent autour de la cinquantaine chez des personnes qui présentent un surpoids. On estime qu'environ 80 pour cent des personnes atteintes de diabète de type 2 sont obèses. Actuellement, ce type de diabète augmente à cause d'un autre fléau, l'obésité. Chez les obèses, les grandes quantités d'acides gras stockées dans le tissu adipeux représentent la principale source d'énergie pour diverses cellules, notamment celles des muscles. Les lipides sont en excès, de sorte que le glucose n'est pas consommé et se concentre dans le sang. Quand l'insuline n'est pas produite en quantité suffisante ou n'est pas assez efficace, la glycémie augmente. Qui plus est, l'insuline des obèses devient inefficace, bien qu'elle continue à être sécrétée en quantité normale, voire en excès. Ces personnes obèses insulino-résistantes deviennent diabétiques. L'insulino-résistance reste un mécanisme difficile à expliquer. Des découvertes récentes indiquent que le tissu adipeux des obèses diabétiques produirait des cytokines (hormones agissant surtout localement) dont l'action réduirait la production de l'adiponectine, une molécule qui rend les cellules de l'organisme sensibles à l'insuline.

## Des effets dévastateurs

Pour les deux types de diabète, la concentration en glucose reste sans cesse trop élevée dans le sang et ce sucre en excès a des effets dévastateurs sur le système vasculaire : la paroi artérielle perd sa souplesse et l'endothélium, la couche cellulaire interne des vaisseaux sanguins, cesse de produire des facteurs vasomoteurs (qui assurent la contraction ou la dilatation des vaisseaux). Cette altération s'accompagne d'une prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, d'un dépôt de lipides dans cette paroi (les lipides et le cholestérol s'accumulent formant des plaques d'athérome qui grossissent risquant d'obstruer le vaisseau), et d'une modification des composants de la matrice extracellulaire (du calcium se dépose sur une matrice extracellulaire densifiée,

**3. La production de nouveaux vaisseaux**, ou angiogenèse, est une réaction de l'organisme face à une hypoxie : les vaisseaux qui irriguent un tissu n'apportent pas assez d'oxygène. Quand un tissu est privé d'oxygène (a), les cellules de l'endothélium (paroi interne des vaisseaux sanguins) produisent des facteurs de croissance et des enzymes, les métalloprotéases qui digèrent la paroi vasculaire (b). Lorsque la voie est dégagée pour qu'un nouveau vaisseau pousse, des cellules souches (des cellules progénitrices des cellules endothéliales) colonisent le tissu ischémique et forment une invagination qui se développe dans le tissu (c). Chez les diabétiques, les métalloprotéases sont inefficaces : les enzymes ne parviennent pas à dégrader la paroi vasculaire. La croissance des nouveaux vaisseaux n'est pas amorcée. Faute d'être suffisamment oxygéné, le tissu finit par se nécroser. Il faut amputer un doigt de pied ou une partie du membre inférieur atteint, pour éviter que la gangrène ne se propage.





**4. Réactions de glycosylation :** les sucres du sang, en particulier le glucose, réagissent avec la fonction amine [NH<sub>2</sub>] des protéines. En quelques heures se forme une première famille de molécules, les bases de Schiff. En

quelques jours, elles se combinent pour donner d'autres molécules, les produits d'Amadori. En se liant, ces molécules donnent en quelques semaines des produits terminaux de glycosylation (ici FFI, CML et pentosidine).

rigidifiant les parois vasculaires). Qui plus est, les diabétiques, surtout lorsque leur concentration sanguine en sucre est mal contrôlée, ont souvent des concentrations élevées en lipoprotéines de basse densité ou LDL et de faibles concentrations plasmatiques en lipoprotéines de haute densité ou HDL. Or le « bon cholestérol » est véhiculé par les HDL, et une faible concentration constitue un facteur favorisant le dépôt des plaques d'athérome, c'est-à-dire l'athérosclérose.

diabétiques, ce qui entraîne une prolifération des petits vaisseaux et des capillaires. Cette microangiopathie rend aveugles 500 à 1 000 patients diabétiques chaque année en France. La rétinopathie diabétique résulte de la prolifération des vaisseaux dans la rétine, en périphérie d'une zone centrale hypoxique : les cellules de la macula (la région centrale de l'œil qui permet la vision de précision) sont détruites et les stimulations lumineuses ne sont plus transmises efficacement aux récepteurs (cônes et bâtonnets) situés dans la partie postérieure de la rétine. En outre, le cristallin s'opacifie et se durcit en raison d'un phénomène nommé glycosylation (ou glycation) sur lequel nous reviendrons.

La sclérose des vaisseaux sanguins par des lipides et la rigidification de leur paroi sont des mécanismes biologiques naturels qui accompagnent le vieillissement normal des tissus ; chez les diabétiques, ce vieillissement est accéléré. Par exemple, l'atteinte de la macrocirculation (les grosses artères) apparaît plus tôt que chez les personnes diabétiques et les lésions étant plus diffuses, l'atteinte est plus grave. La femme diabétique peut souffrir de problèmes vasculaires avant la ménopause, alors que cela est rare chez la femme non diabétique non ménopausée.

La microangiopathie diabétique se caractérise également par un épaississement de la membrane basale des capillaires et par un dépôt extravasculaire de glycoprotéines. Paradoxalement, avec les injections d'insuline, un certain nombre de diabétiques se trouvent dans des conditions d'hyperinsulinémie. Or l'insuline est un facteur de croissance tissulaire qui peut renforcer l'action des facteurs prolifératifs endogènes. L'insuline risque de provoquer une multiplication des cellules aggravant la sclérose des veines et des artères, et il est probable que l'hormone contribue au développement des complications du diabète par ses effets sur la croissance et sur la prolifération des cellules musculaires lisses qui accélèrent et aggravent le processus athéromateux.

Les calcifications artérielles sont également plus fréquentes chez les diabétiques. Il peut s'agir de dépôts de calcium dans les plaques d'athérome ou dans la media, une couche de la paroi artérielle riche en fibres musculaires lisses et en matrice fibreuse. Les lésions athéromateuses sont périphériques et atteignent des artères de calibre plus petit que chez le sujet athérosclérotique non diabétique. Les lésions artérielles touchent surtout les artères des jambes et des pieds. En fait, en 1999, les équipes d'Alain Rivard, de l'École de médecine de l'Université Tufts de Boston, et de Jeffrey Isner, de l'Université Duke de Durham, ont mis en évidence un déficit de facteur de croissance endothélial (VEGF pour *Vascular Endothelial Growth Factor*) dans les muscles ischémiques de la souris diabétique. Faute de facteur de croissance, les tissus vasculaires lésés ne sont pas remplacés par de nouveaux capillaires et vaisseaux.

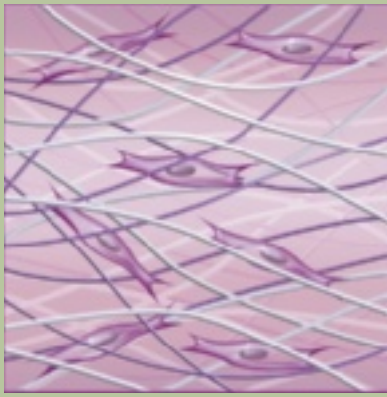
La microangiopathie joue un rôle majeur dans les atteintes rénales et oculaires des patients diabétiques, le rein et l'œil étant des organes particulièrement riches en capillaires (dans les reins, les capillaires sanguins n'assurent plus la filtration du sang, ce qui impose des dialyses régulières). Cette microangiopathie participe également à la neuropathie diabétique : les nerfs périphériques sont irrigués par des petits vaisseaux artériels de quelques dizaines de micromètres de diamètre. Une atteinte de ces artérioles nourricières entraîne une insuffisance de perfusion sanguine des fibres nerveuses et des tissus environnants : le malade diabétique ne sent plus ses membres inférieurs et peut se blesser gravement sans s'en rendre compte. Enfin, les artères sont endommagées, ce qui entraîne des risques d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral.

Lorsque les vaisseaux sont trop endommagés, les tissus environnants sont privés d'oxygène (ischémie) et se nécrosent. Les troubles de la perfusion des membres inférieurs entraînent d'abord des troubles mineurs (pieds froids, difficultés de cicatrisation), puis une claudication intermittente, des ulcères, voire une gangrène. Une telle nécrose impose l'amputation du membre atteint, souvent d'un doigt de pied, puis du reste du membre (quelque 8500 amputations par an en France sont dues au diabète). Au contraire, on a constaté un excès de facteur de croissance dans la rétine des

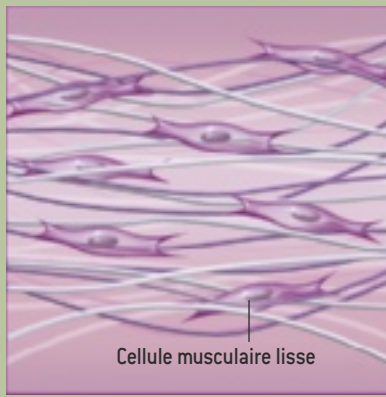
Quand on détecte un diabète chez un patient, on ignore à quel moment la maladie s'est déclarée et l'on évalue mal les dégâts que l'hyperglycémie a pu causer. On sait que la maladie microvasculaire est d'autant plus marquée que l'hyperglycémie est ancienne. Même s'il ne permet pas de



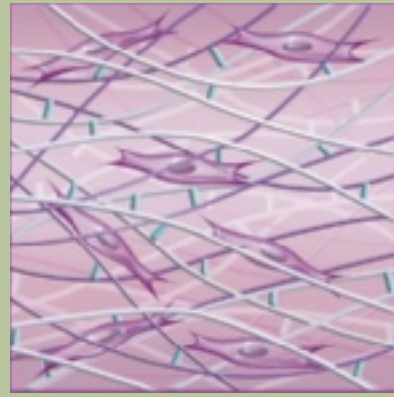
a



b



c



**5 Les cellules musculaires lisses des parois vasculaires** produisent des fibres de collagène assurant la solidité des artères. Quand les parois sont au repos (a), le réseau de collagène est lâche. Quand la

pression sanguine augmente, les fibres s'alignent (b). Chez le diabétique, le sucre en excès crée des ponts rigides entre les fibres de collagène (c) et les parois vasculaires se rigidifient.

faire régresser les anomalies histologiques ou fonctionnelles déjà acquises, le contrôle de la glycémie retarde la progression de la dégradation du système vasculaire, et augmente l'espérance de vie du patient. Plus une personne diabétique est traitée précocement, plus ses capillaires et ses vaisseaux sanguins sont préservés. On comprend alors tout l'intérêt du dépistage du diabète. En France, on estime qu'environ 500 000 personnes sont diabétiques sans le savoir et souffriront de complications vasculaires qui auraient pu être évitées. Rappelons toutefois que le diabète n'est pas le seul facteur de risque cardio-vasculaire, mais il s'ajoute à l'obésité, à l'hypertension artérielle et au tabac, facteurs de risques importants qui doivent être traités pour eux-mêmes.

## Des anomalies vasculaires

Nous avons expliqué le rôle des facteurs de croissance et de l'insuline sur la prolifération des microvaisseaux, et les risques d'athérosclérose liés à l'hyperlipidémie associée ; abordons maintenant les anomalies des parois vasculaires et notamment celles dues à l'excès de sucre. On constate une altération de leur capacité à synthétiser des facteurs relaxants (monoxyde d'azote et prostacycline, un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire produit par les cellules endothéliales), des facteurs permettant le relâchement de la paroi des artères et, par conséquent, l'augmentation du diamètre des artères quand l'organe alimenté a besoin de davantage de sang. Ces molécules « relaxantes » sont un des facteurs physiopathologiques primordiaux aussi bien de la macroangiopathie que de la microangiopathie diabétique. Lorsqu'une artère fonctionne correctement, elle est capable d'adapter son calibre pour augmenter ou diminuer le flux sanguin apporté aux organes en fonction de leurs besoins. Or chez les patients atteints de diabète, les cellules des parois des artères ne parviennent plus à sécréter les facteurs relaxants. Les artères ne pouvant changer de calibre, le cœur doit fournir un travail supplémentaire pour alimenter les organes en sang ; souvent, le cœur des diabétiques s'hypertrophie pour fournir cet effort supplémentaire (voir la figure 2). Ce dysfonctionnement des cellules endothéliales résulterait d'une augmentation du stress oxydant (production de radicaux libres toxiques pour les cellules). En effet, les concentrations élevées en glucose dans les milieux extra- et intracellulaires perturberaient l'équilibre entre les molécules

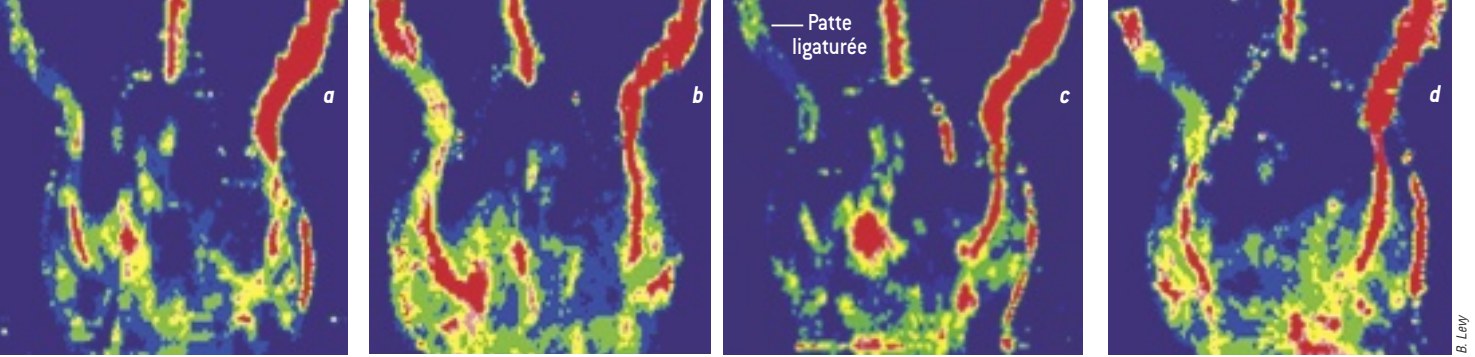
oxydantes et antioxydantes. Les macromolécules, telles que les lipoprotéines ou les acides désoxyribonucléiques (ADN), en particulier des cellules des parois vasculaires, subissent ainsi des dommages dus aux radicaux libres.

À côté de ces radicaux libres oxydants, d'autres molécules, les produits terminaux de glycosylation (en anglais, *Advanced Glycation Endproducts* ou AGEs) jouent un rôle essentiel dans les pathologies vasculaires associées au diabète. Ces produits de glycosylation résultent de réactions d'oxydoréduction des protéines, des lipides, et des acides nucléiques par le glucose. Les sucres ont des propriétés réductrices et établissent de liaisons covalentes quasi irréversibles entre les groupes amines de la plupart des molécules biologiques. Ce phénomène accompagne le vieillissement normal, mais il est considérablement accéléré chez le sujet diabétique en raison de concentrations tissulaires élevées en glucose.

Les AGEs présentent diverses structures, car les molécules biologiques soumises aux réactions d'oxydoréduction sont variées. L'hémoglobine subit ainsi une glycosylation, ce qui en fait un indice biologique de contrôle du diabète : l'hémoglobine se lie à une molécule de glucose par sa valine N-terminale, ce qui représente une des étapes de la formation des AGEs. La concentration d'hémoglobine glycosylée (ou glyquée) reflète l'ampleur de l'hyperglycémie : elle est d'autant plus importante que la glycémie a été élevée au cours des trois mois précédant la mesure (les globules rouges se renouvelant tous les trois mois, on ne peut avoir une idée de l'hyperglycémie sur une période plus longue).

Une coloration jaune-brun et une modification des propriétés mécaniques des tissus sont des éléments caractéristiques de la présence d'AGEs dans les tissus. La constitution de ces ponts entre les grosses molécules biologiques en modifie les propriétés physico-chimiques, en particulier dans les tissus « mous » (tous les tissus à l'exception des os). Cela a été spécialement étudié pour la matrice extracellulaire de la paroi artérielle qui perd sa souplesse lorsque les ponts covalents reliant les molécules de collagène sont nombreux. Ces liaisons covalentes empêchent les molécules de collagène de glisser les unes par rapport aux autres, ce qui, normalement, autorise la distension de la paroi artérielle ; une paroi artérielle riche en AGEs est anormalement rigide, et contribue à l'établissement d'une hypertension artérielle.

Il est possible d'inhiber la formation des AGEs ou même, depuis peu, de rompre les ponts déjà existants entre les



**6. Conséquences de la ligature** de l'artère fémorale de la patte gauche d'une souris non diabétique (a et b) et d'une souris diabétique (c et d). Le débit sanguin cutané a été enregistré par une technique de vélocimétrie laser Doppler et les images indiquent la perfusion cutanée des membres inférieurs un jour (a et c) et 28 jours (b et d) après la ligature.

Les couleurs rouges, orange et jaunes correspondent à des débits sanguins élevés, les couleurs vertes et bleues à des débits faibles ou très faibles. La perfusion de la patte gauche de la souris non diabétique est presque normale quatre semaines après ligature artérielle. Chez la souris diabétique, le débit sanguin reste faible, car il n'y a pas eu de néoangiogenèse.

B. Levy

macromolécules glycosylées. L'aminoguanidine, un composé de l'hydrazine réagit spécifiquement avec les molécules biologiques impliquées dans les réactions de glycosylation et prévient la formation des AGEs en présence de concentrations élevées de glucose. L'aminoguanidine se fixe sur des composés intermédiaires des réactions de glycosylation et les empêche de réagir avec les molécules de collagène de la paroi vasculaire. Un traitement prolongé d'animaux diabétiques avec de l'aminoguanidine ne modifie en rien la glycémie et l'évolution du diabète, mais empêche l'accumulation d'AGEs dans les tissus.

En 1993, nous avons montré que les artères des animaux diabétiques sont anormalement rigides. Cette rigidité est attribuée à la présence de protéines glycosylées dans la matrice extracellulaire de la paroi artérielle et, en particulier de ponts covalents stables entre les fibres de collagène de la media artérielle. La rigidité anormale de l'aorte et des grosses artères est responsable d'une augmentation de la résistance du système artériel et de la « charge » que doit vaincre le cœur pour éjecter un débit de sang donné dans le système artériel. À long terme (quelques semaines chez le rongeur), cette augmentation du travail du ventricule gauche cause une hypertrophie cardiaque qui constitue un facteur de risque de mortalité cardio-vasculaire. L'administration chronique d'aminoguanidine à ces animaux diabétiques ne modifie en rien l'évolution du diabète (la glycémie reste élevée), mais prévient la glycosylation de la paroi artérielle et donc la modification de ses propriétés mécaniques. Les animaux diabétiques chez lesquels la formation de « ponts » entre les macromolécules a été empêchée par l'aminoguanidine ont une résistance aortique normale et ne présentent pas d'hypertrophie cardiaque.

Toutefois, l'aminoguanidine est toxique pour le foie et ne peut être utilisée en clinique humaine. Il existe en revanche d'autres molécules, mieux tolérées, qui sont capables de « casser » les ponts covalents des AGEs et de diminuer leur concentration tissulaire. Nous avons utilisé un de ces produits (le chlorure de 3-phényl-4,5-diméthylthiazolium) dit *AGE breaker* chez l'animal diabétique. Trois semaines de traitement ont suffi pour normaliser les propriétés mécaniques des artères de ces rats diabétiques. En 2001, l'équipe de Peter Vaitkevicius, du Laboratoire de recherche sur le vieillissement de l'Institut américain de la santé, a repris ces expériences et administré le même *AGE breaker* à des singes rhésus âgés de 21 ans. La rigidité de l'aorte, élevée chez l'animal âgé en bonne santé, a été normalisée après six semaines de traitement. Des mesures d'échographie cardiaque ont permis, en outre, de mettre en évidence une augmentation

parallèle de la capacité de remplissage (la compliance diastolique) du ventricule gauche. Cette cavité cardiaque doit se remplir correctement pendant la diastole (phase de relaxation cardiaque) pour pouvoir se vider efficacement au cours de la systole (contraction) suivante. Au cours du vieillissement physiologique et, de façon anormalement précoce chez le diabétique, le ventricule, en phase de relaxation, se distend moins et se remplit donc moins bien. La diminution pharmacologique de la concentration d'AGEs dans la paroi cardiaque améliore la compliance et permet une meilleure fonction d'éjection ventriculaire.

Chez 62 sujets âgés de plus de 50 ans et hypertendus, un *AGE breaker* a été testé pendant deux mois. Le traitement a réduit notablement la rigidité de l'aorte et la pression artérielle systolique. Il s'agit là d'une stratégie innovante et prometteuse du traitement de certaines altérations cardio-vasculaires liées au diabète ou au vieillissement.

## Restaurer l'angiogenèse

Une des principales complications du diabète, de type 1 ou de type 2, est liée, nous l'avons souligné, à des anomalies de la circulation sanguine, dans le cœur, dans les reins, dans la rétine et dans les membres inférieurs. Ces anomalies sont partiellement dues à une incapacité des vaisseaux à se régénérer et à donner naissance à de nouveaux vaisseaux dans des tissus mal perfusés qui sont dans des conditions locales d'hypoxie (diminution de la pression partielle d'oxygène), voire d'ischémie (absence presque complète de perfusion sanguine).

Dans les conditions normales, une diminution de la pression partielle d'oxygène dans un tissu active une chaîne de réactions qui aboutit à la naissance et à la prolifération de néovaisseaux qui, au bout de quelques jours, apportent aux tissus hypoxiques le sang et l'oxygène qui leur manquent. L'angiogenèse commence par la prolifération et la migration des cellules endothéliales des vaisseaux préexistants. Des cellules endothéliales doivent quitter un capillaire existant et se frayer un chemin dans les tissus environnants, pour y donner naissance à un assemblage de cellules endothéliales qui évoluera en un vaisseau mature. Pour ce faire, les cellules endothéliales doivent d'abord sécréter des enzymes protéolytiques, elles-mêmes capables de dégrader la membrane basale, riche en collagène, du vaisseau dont elles sont issues, et la matrice extracellulaire des tissus hypoxiques environnants (voir la figure 3).

Nous avons récemment montré que, chez la souris diabétique, les tissus de la matrice extracellulaire résistent à



ces enzymes protéolytiques, qui sont des métalloprotéases. Chez l'animal non diabétique, on déclenche une ischémie du membre inférieur par ligature chirurgicale d'une artère fémorale; cette ischémie profonde est corrigée par une néoangiogenèse qui rétablit une perfusion suffisante de la patte, malgré la ligature de l'artère qui l'irrigue en temps normal (voir la figure 6). On observe une néovascularisation quasi normale trois semaines après la ligature de l'artère fémorale. Au contraire, chez la souris diabétique, la néovascularisation postischémique reste incomplète, et l'on constate une insuffisance fonctionnelle de la vascularisation de la patte ligaturée, c'est-à-dire que de nouveaux vaisseaux se forment, mais qu'ils n'ont pas toutes les qualités de néovaisseaux normaux, leurs capacités de dilatation et de contraction sont, notamment, insuffisantes.

Cette insuffisance d'angiogenèse n'est pas liée à une insuffisance de l'expression ou de l'activité des métalloprotéases chez la souris diabétique, puisque ces enzymes sont synthétisées en quantité normale, mais elles ne sont pas efficaces: elles sont incapables de « digérer » la matrice extracellulaire des souris diabétiques. Dans la patte ischémique de ces souris, on retrouve de fortes quantités de collagène glycosylé qui n'est pas dégradé par les métalloprotéases.

Aujourd'hui, une meilleure prise en charge des malades diabétiques permet d'éviter les complications graves, notamment le coma diabétique. En revanche, nous ne maîtrisons pas encore bien les conséquences vasculaires d'un diabète

ancien ou mal équilibré. L'augmentation du nombre de personnes diabétiques nous oblige à rechercher des solutions évitant les complications vasculaires du diabète. Une partie des troubles vasculaires du sujet diabétique est liée à la formation, dans tous les tissus, de produits de glycosylation qui modifient les propriétés physiques des parois du cœur et des artères. Nos premiers résultats laissent espérer que nous pourrions, dans un avenir relativement proche, dissoudre les ponts moléculaires qui altèrent la plasticité des parois vasculaires et disposer de substances favorisant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans les zones partiellement privées d'oxygène.

**Bernard LÉVY**, professeur de physiologie à l'Université Paris 7, dirige le Centre de recherche cardio-vasculaire de l'Hôpital Lariboisière-INSERM U689, à Paris.



J.-P. BASTARD, *Résistance à l'insuline et expression des gènes du tissu adipeux chez l'homme*, in *Ann. Biol. Clin.*, vol. 62, n° 1, pp. 25-31, janvier-février 2004.

R. TAMARAT et al., *Blockade of advanced glycation end product formation restores ischemia-induced angiogenesis in diabetic mice*, in *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 100, pp. 8555-8560, 2003.

P. VAITKEVICIUS et al., *A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys*, in *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 98, pp. 1171-1175, 2001.

A. RIVARD et al., *Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF*, in *Am. J. Pathol.*, vol. 154, pp. 355-363, 1999.

**ATLAS DE POCHE :**  
**UNE COLLECTION D'OUVRAGES PRATIQUES ET INDISPENSABLES AU FORMAT DE POCHE**  
**QUI INTÈGRENT LES DONNÉES LES PLUS RÉCENTES DE LA RECHERCHE.**

<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> <p><b>ATLAS DE POCHE DE NEUROLOGIE</b></p> <p><b>NOUVEAUTÉ</b></p>  </div> <p><b>ATLAS DE POCHE DE NEUROLOGIE</b>  Reinhardt ROHKAMM</p> <p>En 450 pages et 200 illustrations : tout ce qu'il convient de savoir en neurologie • les bases anatomiques et physiologiques du SN et des muscles • les signes fonctionnels, les symptômes et les signes cliniques des maladies du SN, les indices d'une atteinte spécifique du SNC, SNP ou des muscles • les tableaux cliniques des maladies neurologiques : causes, symptômes, données de l'examen clinique et des investigations complémentaires, diagnostics différentiels et indications thérapeutiques • les tableaux placés en annexe donnent une vue d'ensemble des éléments indispensables à la pratique clinique quotidienne.</p> <p>2004 – un volume broché, 448 pages, 200 illustrations.</p>	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> <p><b>ATLAS DE POCHE D'IMMUNOLOGIE</b></p> <p><b>NOUVELLE ÉDITION</b></p>  </div> <p><b>ATLAS DE POCHE D'IMMUNOLOGIE</b>  G. BURMESTER et A. PEZZUTTO</p> <p>La réussite d'un pari pédagogique : toutes les connaissances nécessaires en immunologie en 325 pages et 400 illustrations dont 135 planches couleur • les notions de base : lymphocytes B et T, interactions cellulaires, système HLA, défenses non spécifiques, tolérance, auto-immunité • les modes d'exploration de l'immunité : réactions antigène-anticorps, immunités cellulaire et humorale, apport de la biologie moléculaire • les applications médicales de l'immunologie et les pathologies depuis les déficits immunitaires jusqu'aux affections immunitaires endocriniennes, en passant par l'asthme, les cancers, les lymphomes, les vaccinations.</p> <p>2004 – 2<sup>e</sup> édition, un volume broché, 325 pages, 400 illustrations.</p>
---	--

**... ET COMME DANS TOUS LES VOLUMES DE CETTE COLLECTION :**  
la liaison du texte et de l'image en vis-à-vis, la rédaction claire et pratique, les illustrations en couleurs, ajoutent à la lisibilité de l'ouvrage et font de ces guides pratiques, exhaustifs et actuels des outils indispensables à l'étudiant, au praticien et à tout médecin soucieux d'actualiser ses connaissances dans ces disciplines.

En vente chez votre librairie spécialisée, sur notre site [www.medecine.flammarion.com](http://www.medecine.flammarion.com) ou par correspondance.

**BON DE COMMANDE** à retourner à

**FLAMMARION MÉDECINE** - 4, rue Casimir Delangne - 75006 PARIS

NOM : ..... Prénom : ..... Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Je commande et je règle ci-joint par chèque bancaire à l'ordre de Flammarion (une facture acquittée sera jointe au colis) :

Atlas de poche de neurologie au prix unitaire TTC de 45.00 € + 5.00 € de participation aux frais de port, soit ..... 50.00 €

Atlas de poche d'immunologie - 2<sup>e</sup> édition au prix unitaire TTC de 45.00 € + 5.00 € de participation aux frais de port, soit ..... 50.00 €