

# Remodelage artériel dans le diabète

Pierre Boutouyrie , Anne-Isabelle Tropeano, Stéphane Laurent

Service de pharmacologie, hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15  
< pierre.boutouyrie@egp.ap-hop-paris.fr >

Reproduction de l'article de P. Boutouyrie *et al.* paru dans *Journ Annu Diabetol Hôtel Dieu* 2004 : 20315, Flammarion Médecine-Science.

Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique. Les complications du diabète sont essentiellement la conséquence de l'atteinte artérielle, microvasculaire et macrovasculaire. L'atteinte la plus précoce est la dysfonction endothéliale, résultant de multiples mécanismes. Les conséquences fonctionnelles sont une altération de la capacité de vasodilatation physiologique, une prolifération et migration des cellules musculaires lisses vasculaires, un dépôt accéléré de matrice extracellulaire et une augmentation de rigidité. À long terme, ces anomalies sont potentialisées par la co-ségrégation des autres facteurs de risque cardiovasculaire et concourent à la survenue d'un athérome précoce et sévère. Les complications macrovasculaires du diabétique sont plus fréquentes et plus graves que chez le non-diabétique. La prise en charge intensive, multidisciplinaire, permet une amélioration substantielle du pronostic. La prise en charge médicamenteuse de la pression artérielle et des dyslipidémies réduit le risque de complications chez le diabétique. Une détection précoce possible des lésions artérielles au travers d'une augmentation de rigidité, d'un épaissement intima-média ou d'une dysfonction endothéliale est possible en recherche clinique, et bientôt en pratique clinique. Le développement de médicaments spécifiquement efficaces sur les phases les plus précoces de la maladie artérielle diabétique est en cours. L'approche la plus aboutie semble être les médicaments « casseurs de produits de fin de glycation », actuellement en développement de phase III. Ces avancées technologiques ne doivent pas occulter que la pandémie de diabète de type 2 a des origines comportementales, entretenues par le consumérisme « occidental », et que seules des modifications en profondeur du comportement permettront d'endiguer cette catastrophe sanitaire annoncée.

**Mots clés :** diabète, hypertension artérielle, remodelage, athérosclérose, rigidité artérielle, épaisseur intima-média

Tirés à part :  
P. Boutouyrie

**L**e diabète type 2 est une pathologie émergente, constituant d'ores et déjà un problème de santé publique majeur, aux conséquences préoccupantes, du fait des limites de l'approche thérapeutique actuelle, et une menace de pandémie catastrophique pour les années à venir. L'atteinte artérielle domine la pathogenèse de complications tardives du diabète. Le diabète expose aux maladies vasculaires, avec leurs composantes microvasculaires et macrovasculaires. Autant l'hyperglycémie semble déterminante dans la pathogenèse des complications microvasculaires, autant ces complications macrovasculaires résultent de l'interaction de multiples facteurs de risque vasculaire, fréquemment associés au cours du diabète, et regroupés sous le terme de syndrome métabolique (par exemple syndrome X). L'étude de l'atteinte artérielle au cours du diabète est conditionnée par les techniques d'investigation. Il s'agit de découvrir des lésions précoces, prédictives de l'atteinte clinique, à un stade autorisant une régression vers l'état normal. À l'évidence, c'est un objectif bien différent que de mettre en évidence des lésions prédictives d'événements cliniques, qu'il est alors possible de prévenir, sans toutefois faire régresser la maladie artérielle sous-jacente. Nous décrivons d'abord les différentes dimensions du remodelage des grosses et petites artères, la pathogenèse de l'atteinte artérielle du diabète, puis les signes précoces de l'atteinte artérielle ; enfin, nous nous concentrerons sur les éléments prédictifs des événements cliniques et les possibilités thérapeutiques.

## Remodelage artériel

Ces dernières années, le remodelage artériel a émergé comme un concept-clé de la physiopathologie de l'hypertension artérielle et de son retentissement. En effet, le système artériel est par définition un acteur essentiel et primordial dans la pathogenèse des complications cliniques et infracliniques de l'hypertension. Le terme remodelage recouvre une réalité complexe. Initialement, remodelage avait un sens très restrictif, correspondant à la réorganisation d'une même quantité du tissu artériel autour d'un diamètre différent. Aujourd'hui, le sens est beaucoup plus large, et désigne tout phénomène survenant au niveau de la paroi artérielle (de l'artéριοle aux artères de gros calibre), englobant toutes les modifications structurales et fonctionnelles des artères, observé au cours de processus pathologiques ou physiologiques. Le remodelage artériel implique au moins 4 processus cellulaires :

- croissance,
- migration cellulaire,
- production ou dégradation de la matrice extracellulaire,
- apoptose.

Ces processus dépendent d'interactions dynamiques entre facteurs de croissance produits localement, substances vasoactives et stimulus hémodynamiques (*figure 1*) [1]. Ce type de remodelage peut ainsi s'observer sur tous les sites vasculaires, qu'il s'agisse d'artéριοles ou de gros troncs artériels, et non seulement au cours de l'hypertension mais aussi de l'insuffisance cardiaque, de l'athérosclérose, et de la resténose après angioplastie.

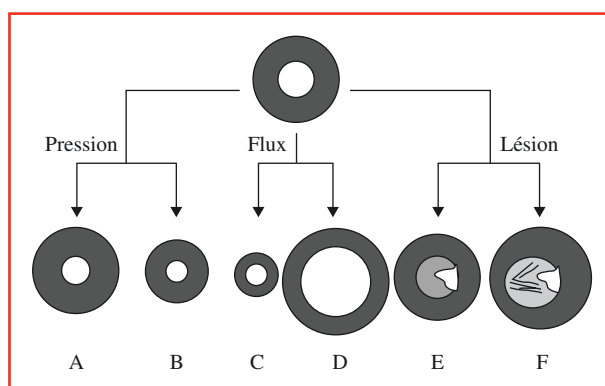
Plus spécifiquement, au cours de l'hypertension et du diabète, le remodelage consiste en un épaississement de la paroi artérielle (de l'intima-média, c'est-à-dire les couches interne et moyenne de la paroi), que l'on suppose adaptatif et destiné à maintenir constante la contrainte pariétale. Le concept de remodelage artériel permet d'aborder, au plan physiopathologique, le problème du retentissement fonctionnel et structural de l'hypertension sur le système artériel [2, 3].

Les propriétés fonctionnelles doivent être envisagées en fonction du calibre de l'artère :

- fonction de conduction du sang,
- fonction d'amortissement de la pulsativité artérielle pour les artères de gros calibre : c'est la rigidité artérielle,
- fonction de distribution du débit sanguin et de résistance à l'écoulement pour les petites artères et artéριοles.

Les propriétés structurales sont définies par :

- hypertrophie, eutrophie et hypotrophie : augmentation ou diminution de la masse artérielle,
- excentrique ou concentrique : augmentation ou diminution du calibre interne.



**Figure 1.** Différents types de remodelages artériels, observés en pathologie.

Le vaisseau A représente le remodelage hypertrophique, tel qu'il peut être observé dans l'hypertension artérielle. B représente le remodelage eutrophique (impliquant une réduction structurale de la lumière artérielle) ; C (hypotrophique) et D (hypertrophique excentrique) représentent l'adaptation à une diminution ou une augmentation du flux artériel chronique. E et F représentent les remodelages de l'athérosclérose — E : hyperplasie intimale (resténose post-angioplastie), F : athérosclérose avérée (d'après [1]).

---

## Pathogenèse des lésions artérielles du diabète

La dysfonction endothéliale est très souvent observée dans les stades précoces du diabète [4, 5]. Elle est considérée comme un élément essentiel de la pathogenèse de l'athérosclérose. L'endothélium est essentiel pour la régulation de l'homéostasie de la paroi artérielle. L'hyperglycémie, l'augmentation des acides gras libres et l'augmentation des concentrations circulantes d'insuline conduisent une cascade d'événements, dominée par l'augmentation du stress oxydatif [6, 7] :

- inactivation directe du NO (formation de peroxy-nitrite),
- activation de la protéine kinase C et NADPH oxydase,
- découplage de la NOS constitutive (baisse tétrahydrobioptérine et activation de la voie des hexosamines et xanthine oxydase),
- diminution de l'arginine,
- augmentation de production de produits de fin de glycation (AGE), impliqués dans l'épaississement et la rigidification artérielle.

L'hyperinsulinisme a un rôle particulier en cela que l'insuline possède normalement une action vasodilatatrice chez l'individu sain, à la fois directe et médiée par l'endothélium. Chez les patients insulino-résistants, le défaut de couplage intracellulaire entraîne une perte de cette action vasodilatatrice, et les taux circulants d'insuline sont corrélés à la perte de fonction endothéliale. La dernière composante de la dysfonction endothéliale du diabète est l'augmentation de la sécrétion de facteurs endothéliaux vasoconstricteurs tels que l'endothéline et des prostanoïdes tels que le thromboxane A<sub>2</sub>.

Les conséquences en sont multiples, avec comme point commun la diminution de la biodisponibilité du NO et des prostacyclines vasodilatrices. La responsabilité du stress oxydatif est attestée par le fait que la fonction endothéliale est restaurée par l'administration d'acide ascorbique.

La dysfonction endothéliale du diabète a de nombreuses conséquences fonctionnelles :

- vasoconstriction pouvant favoriser l'hypertension artérielle et la croissance des cellules musculaires lisses vasculaires,
- inflammation : par l'augmentation de NFκB,
- thrombose : augmentation du facteur tissulaire, augmentation de PAI-1.

L'atteinte endothéliale n'est pas la seule composante prédisposant aux complications cardiovasculaires. Il faut noter l'existence d'une dérégulation de la fonction du muscle lisse vasculaire, exagérée par l'augmentation du tonus sympathique. Les mécanismes de l'altération de la fonction du muscle vasculaire sont parallèles à ceux de la dysfonction

endothéliale, avec au premier plan l'augmentation du stress oxydatif. Il faut noter ici l'augmentation de la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses, jouant un rôle important dans l'apparition des plaques d'athérome, et l'apoptose accrue dans la plaque, pouvant favoriser sa fragilité et sa rupture.

L'hypercoagulabilité du diabétique résulte de la conjonction d'anomalies de l'agrégation plaquettaire, de l'augmentation des facteurs de coagulation, et d'une diminution de la fibrinolyse physiologique.

## Atteinte artérielle à long terme

L'atteinte dégénérative des organes cibles est au premier plan. Toutes ces atteintes dégénératives impliquent le système artériel, avec une dichotomie selon la taille des artères. Les complications microvasculaires sont surtout dominées par l'atteinte ophtalmologique, rénale et neurologique périphérique. Les atteintes macrovasculaires sont liées à une potentialisation de l'athérosclérose, qui est plus précoce, plus sévère, plus distale que l'athérosclérose « banale ». Les différentes composantes évoquées précédemment concourent à la pathogenèse des lésions athéromateuses [8, 9] :

- dysfonction endothéliale,
- augmentation du stress oxydatif,
- troubles lipidiques associés,
- troubles de coagulation,
- activation neurohormonale.

## Atteinte macrovasculaire

Comme précédemment souligné, le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire puissant, dont l'incidence augmente de manière épidémique. Globalement, l'existence d'un diabète confère un quadruplement du risque de maladie coronaire, cérébrovasculaire ou artérite des membres inférieurs. Le taux d'incidence des maladies vasculaires est augmenté chez le diabétique, et leur sévérité est plus grande. Lorsque l'on prend en compte la co-ségrégation des facteurs de risque, le diabète étant souvent associé aux troubles lipidiques, à l'hypertension systolique, etc., le gradient de risque par rapport aux non-diabétiques est encore exacerbé.

## Cardiopathie ischémique

Pour l'infarctus du myocarde, les sources très nombreuses sont concordantes, et montrent que le diabète expose à une augmentation de 2 à 4 fois du risque de premier événement. Le pronostic de l'infarctus est sombre, les taux de mortalité sont 1,5 à 2 fois plus élevés que chez le patient non-

---

diabétique. Le taux de mortalité à 5 ans est d'environ 50 % chez le diabétique, ce qu'il convient de comparer au pronostic des cancers les plus fréquents. Toutes les dimensions de la cardiopathie ischémique sont affectées par ce mauvais pronostic : récurrence d'IDM, insuffisance cardiaque, mort subite, resténose après angioplastie, complications du pontage aortocoronarien [9].

### **Complications cérébrovasculaires**

Les données sont superposables pour les complications cérébrovasculaires aiguës ischémiques, ou dégénératives chroniques (démence vasculaire). Les réponses sont moins claires pour les complications hémorragiques [10].

### **Artérite des membres inférieurs**

Là encore, le risque est accru de manière très importante (triplement) [11]. Il faut insister sur le caractère distal et sévère de l'atteinte artérielle du diabétique, l'association à la neuropathie périphérique compromettant la revascularisation et conduisant fréquemment à l'amputation. Ces complications sont susceptibles de devenir plus fréquentes du fait de la meilleure prise en charge des complications cardiaques et cérébrales plus menaçantes à court terme.

### **Atteinte microvasculaire**

L'atteinte des petits vaisseaux dans le diabète a un rôle prédominant dans la physiopathologie de l'atteinte rétinienne, rénale et neurologique [12, 13]. Sa pathogenèse semble être très dépendante de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinisme, sa progression dépend donc essentiellement du contrôle glycémique. La dysfonction endothéliale semble là encore le dénominateur commun aux lésions microvasculaires. Les conséquences fonctionnelles sont un défaut de vasodilatation en réponse aux stimulus physiologiques, l'ischémie tissulaire relative induisant secondairement une réponse proliférative majeure médiée par plusieurs facteurs de croissance (VEGF, FGF, TGF $\beta$  et NF $\kappa$ B). Une mention doit être faite de l'atteinte précoce et sévère des péricytes capillaires dans l'atteinte nerveuse (et rétinienne), favorisant l'extravasation de fluides. Les phénomènes inflammatoires et prolifératifs semblent secondaires à l'atteinte endothéliale, mais contribuent de manière évidente à la pathogenèse des complications du diabète.

### **Rétinopathie diabétique**

Elle résulte de la prolifération des artérioles rétinienne, pouvant intéresser le vitré. Les complications sont de type hémorragique, œdémateux ou cicatriciel rétractile. Trois diabétiques sur quatre présenteront une rétinopathie (tous stades confondus), et la rétinopathie est la première cause de cécité acquise chez l'adulte.

### **Néphropathie diabétique**

C'est la première cause d'insuffisance rénale terminale. Le stade précoce de la néphropathie diabétique est dominé par l'hyperfiltration glomérulaire, laquelle résulte d'une dilatation plus importante de l'artériole afférente que de l'artériole efférente du glomérule. L'augmentation de la pression de filtration induit une fuite de macromolécules, dont l'albumine. Là encore, ces anomalies de l'hémodynamique intrarénale semblent résulter de la dysfonction endothéliale. Les stades plus avancés de la néphropathie diabétique impliquent des phénomènes de sclérose glomérulaire et interstitielle avec perte fonctionnelle puis organique de néphrons et altération de la fonction rénale.

### **Neuropathie diabétique**

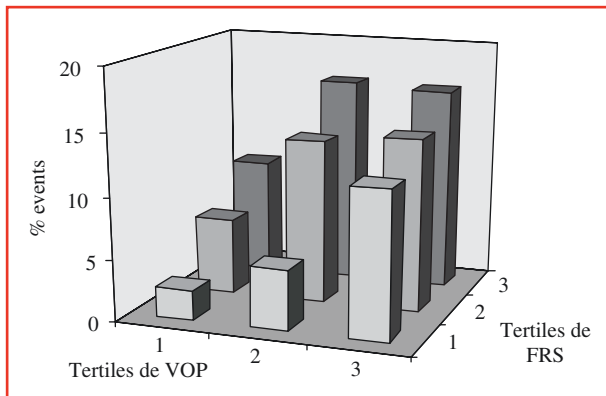
Près de la moitié des patients diabétiques présentera une atteinte nerveuse et périphérique. Celle-ci intéresse aussi bien les neurones sensitifs et moteurs que le système neurovégétatif. L'atteinte de ce dernier revêt une importance très grande en termes pronostiques, puisqu'il conditionne en partie le type d'hypertension artérielle (grande variabilité, hypotension orthostatique, hypertension de décubitus), et les arythmies cardiaques. L'atteinte sensitive prédomine sur l'atteinte motrice. Elles participent pour une part importante aux troubles trophiques des membres inférieurs, au côté de l'atteinte micro- et macrovasculaire. La pathogenèse des lésions nerveuses est superposable à celle de l'atteinte rétinienne. Elle implique le système microvasculaire (dysfonction endothéliale, hyperperméabilité capillaire, œdème, ischémie relative et absolue), aboutissant à la démyélinisation et l'altération irréversible des axones.

## **Marqueurs du risque vasculaire chez le diabétique**

### **Propriétés géométriques et fonctionnelles des grosses artères au cours du diabète**

Il est primordial d'évaluer les lésions vasculaires au cours du diabète de façon précoce, avant la survenue de complications systémiques, pour mieux adapter le traitement. Cette évaluation repose sur des critères intermédiaires. Ces marqueurs sont de deux types : 1) géométriques : à type d'augmentation de l'épaisseur intima-média et 2) fonctionnels : la rigidité artérielle. Ces deux paramètres sont prédictifs de la survenue d'événements coronaires, d'accidents vasculaires cérébraux fatals, et de mortalité cardiovasculaire dans la population générale [14], chez l'hypertendu (*figure 2*) [15-17] et chez l'insuffisant rénal chronique [18, 19].

Les altérations des grosses artères les plus souvent décrites dans le diabète sont : la dysfonction endothéliale, une aug-



**Figure 2.** Risque de cardiopathie ischémique fatale ou non en fonction de tertiles croissants de rigidité artérielle (VOP) et du score de Framingham (FRS) chez 1045 hypertendus essentiels suivis pendant 6 ans [15].

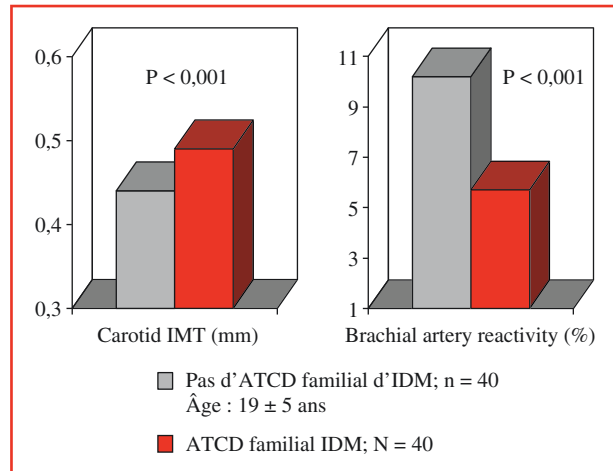
mentation disproportionnée de l'épaisseur et de la rigidité artérielle [20]. Ces altérations sont corrélées à la glycémie et à l'insulinémie chez les sujets intolérants aux hydrates de carbone. Les modifications artérielles semblent donc exister déjà au stade d'insulinorésistance et en particulier chez les sujets hyperglycémiques à jeun modérés, dont le risque de développer un diabète est beaucoup plus élevé que dans la population à glycémie normale.

L'augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne avec l'âge est plus rapide chez les patients diabétiques de la population générale. Deux études récentes nord-américaines et japonaises montrent que l'augmentation de rigidité de la carotide des patients diabétiques est indépendante de l'augmentation de l'épaisseur intima-média ; d'autre part la mesure de la vitesse de l'onde de pouls a permis à plusieurs auteurs de mettre en évidence une augmentation de la rigidité aortique dans les populations diabétiques. Enfin, l'augmentation de la rigidité artérielle était retrouvée au niveau des artères fémorales radiales, sites étudiés seulement chez des patients insulinodépendants.

Il est très intéressant de noter que la rigidité aortique était trouvée augmentée chez des enfants sains nés de parents diabétiques, suggérant l'existence précoce d'anomalies artérielles [21]. Plus récemment, il a été démontré qu'il existait déjà une altération de la fonction endothéliale et un épaissement intima-média chez des enfants sains nés de parents diabétiques [22] ainsi que de parents aux antécédents cardiovasculaires précoces (figure 3) [23].

Il avait de même été démontré un épaissement de rigidités excessives chez des enfants obèses non encore diabétiques [24].

Dans notre équipe, nous avons démontré que la vitesse d'épaissement des artères carotides était accélérée chez des patients hyperglycémiques à jeun modérés, par rapport



**Figure 3.** EIM carotidienne chez des adolescents descendants de patients porteurs d'infarctus du myocarde précoce. Augmentation de l'épaisseur intima-média et altération de la réponse endothéliale chez de jeunes sujets ayant une histoire familiale d'infarctus, par rapport à des témoins sans histoire familiale [23].

à des sujets normaux glycémiques et par rapport à des sujets diabétiques. Il semble donc que non seulement les lésions artérielles précliniques sont observées à des stades très précoces de la maladie diabétique, mais que l'altération préclinique des artères est accélérée en période prédiabétique. Ces éléments suggèrent que l'intervention doit être précoce pour espérer prévenir les lésions macro- et micro-vasculaires du diabète.

À ce stade de l'exposé, il convient de discuter deux aspects : d'une part la faisabilité de telles mesures en pratique clinique, et d'autre part l'effet des médicaments sur la prévention ou la régression de telles anomalies.

Il est extrêmement tentant de proposer une évaluation de la fonction endothéliale, laquelle semble être la cible la plus précocement altérée au cours du diabète. En routine clinique, ceci n'est pas envisageable. Actuellement, la méthode de référence est l'échographie bidimensionnelle, pratiquée au niveau de l'artère humérale, en réponse à des manœuvres physiologiques ou pharmacologiques. Le stimulus le plus souvent utilisé est l'ischémie-reperfusion de la main, suivi de l'administration de trinitrine sublinguale, laquelle permet de juger de la capacité de vasodilatation de l'artère humérale. Outre le temps nécessaire à la réalisation d'une telle manœuvre (environ une heure), cette épreuve est limitée par la capacité à mesurer de manière reproductible, sur une longue période, en continu, le diamètre de l'artère humérale. Entre les meilleures mains, le coefficient de variations de la mesure du diamètre est de plus ou moins 5 % [25], alors que la vasodilatation moyenne observée après levée d'ischémie est du même ordre de grandeur. Il

est donc que bien difficile, à titre individuel, de démontrer qu'un patient donné a ou n'a pas de dysfonction endothéliale.

La mesure de l'épaisseur intima-média, bien que plus tardivement altérée que la fonction endothéliale, présente un plus grand intérêt pratique que la mesure de la fonction endothéliale. Là encore, cette mesure est basée sur l'échographie bidimensionnelle de l'axe carotidien, plus particulièrement de la paroi distale de la carotide primitive. Bien que le site d'élection de l'athérosclérose carotidienne soit la bifurcation carotidienne et la carotide interne, la carotide primitive est très intéressante en raison de la qualité de l'imagerie à ce niveau. Là encore, les conditions méthodologiques de réalisation de la mesure conditionnent l'exploitation des valeurs individuelles observées chez les patients. Une épaisseur intima-média « normale » est de l'ordre de 600 micromètres. La résolution spatiale des appareils d'échographie bidimensionnelle est de l'ordre de 150 à 300 micromètres. Même l'utilisation de techniques sophistiquées d'analyse d'images ne permet pas d'améliorer substantiellement la prédiction conférée par une mesure chez un patient donné, et encore moins de juger de la régression après intervention.

Les techniques d'echotracking vasculaire, basées sur l'analyse du signal radiofréquence, permettent actuellement d'améliorer de manière très significative la résolution spatiale (10 à 20 micromètres), tout en conservant l'image bidimensionnelle. Cette résolution spatiale permet d'accéder à la prédiction individuelle du risque et à la régression après intervention. Malheureusement ces techniques sont actuellement réservées à des services spécialisés.

La mesure la plus applicable aux patients tout-venants est sans conteste la mesure de la rigidité artérielle par la vitesse de l'onde de pouls. En effet, cette mesure est strictement non invasive, simple et rapide, et suffisamment reproductible. Nous avons démontré que la vitesse de l'onde de pouls avait une excellente valeur prédictive chez l'hypertendu essentiel, à la fois pour la mortalité cardiovasculaire, pour la prédiction de la cardiopathie ischémique et des accidents vasculaires fatals [26-28]. L'existence de valeur de référence sur de grande population permet de classer le patient en valeur strictement normale (<10 m/s), modérément élevé (10 à 12,3 m/s) ou bien très élevée (>12,4 m/s) (figure 4).

Nous avons démontré que chez le patient à risque faible à modéré, la mesure de la rigidité artérielle permettait une amélioration significative de la prédiction du risque par rapport aux algorithmes existants.

Il a récemment été montré que la rigidité aortique, mesurée par la vélocité de l'onde de pouls, était prédictive des événements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 [29]. La valeur prédictive de la rigidité artérielle est

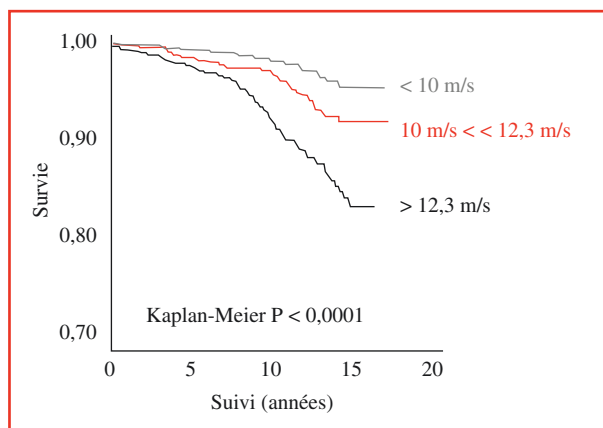


Figure 4. Mortalité toutes causes en fonction des tertiles croissants de vitesse de l'onde de pouls lors du suivi longitudinal de 1960 hypertendus essentiels [16].

comparable chez le diabétique à celle retrouvée chez l'hypertendu.

### Effet des traitements sur le remodelage vasculaire du diabétique

Il a été maintenant bien démontré que les complications macrovasculaires du diabète étaient mieux prévenues par la prise en charge intensive des autres facteurs de risque (pression artérielle, lipides) que par le contrôle glycémique (tout du moins avec les approches thérapeutiques actuelles) [30-33]. Trois points sont à souligner : d'une part, la notion de seuil pour le traitement de l'HTA et de l'hypercholestérolémie est battue en brèche. Il est maintenant clair que l'abaissement tensionnel ou du cholestérol est bénéfique, quel que soit le niveau de départ. Le deuxième point est que les statines et certains antihypertenseurs sont susceptibles de diminuer l'incidence de nouveaux cas de diabète [34-36]. Le dernier point est que la prise en charge multidisciplinaire, intensive, encadrée et sur le long terme est la seule solution efficace [37]. Enfin, il est évident que l'intervention à des stades précoces de la maladie artérielle diabétique est beaucoup plus séduisante qu'une intervention secondaire à un événement clinique.

La détection et l'évolution sous traitement des marqueurs précoces de la maladie diabétique sont très intéressantes. Nous avons la preuve que plusieurs types d'intervention améliorent la fonction endothéliale à court terme. Par exemple, l'administration d'antioxydants (vitamine C) restaure la fonction endothéliale chez le diabétique dans certaines mains [38, 39], pas chez d'autres [40]. *A contrario*, l'insuline semble aggraver la dysfonction endothéliale, à court terme tout du moins [41]. Les études à long terme manquent, essentiellement pour des raisons méthodologiques. Pour l'épaisseur intima-média, nous avons la démonstra-

tion, chez le diabétique de type 1, que la prise en charge multifactorielle intensive permet une moindre progression de l'épaisseur intima-média [42], après 6 ans de suivi. Chez le diabétique de type 2, l'épaisseur intima-média prédit l'existence et l'extension de la coronaropathie [43], cependant la valeur prédictive de l'épaisseur intima-média semble moins élevée que dans la population tout-venant [44], peut être parce que les dégâts sont déjà faits. En tout état de cause, l'administration d'IEC a démontré sa capacité à prévenir l'épaississement carotidien [45]. Guérin *et al.* [19] ont démontré que chez l'insuffisant rénal chronique dialysé, l'amélioration de la rigidité artérielle par la prise en charge codifiée, intensive, de la pression artérielle, prédisait un meilleur pronostic vital que chez les patients qui n'avaient pas amélioré leur rigidité artérielle, malgré une baisse tensionnelle équivalente. L'administration chronique d'antioxydants réduit la rigidité et la pression artérielle chez le diabétique [46]. Compte tenu du rôle central des produits de fin de glycation sur les altérations fonctionnelles artérielles du diabète (surtout à un stade avancé), une nouvelle famille de composés a été développée pour prévenir ou antagoniser ces phénomènes. L'aminoguanidine a permis d'améliorer la rigidité artérielle dans des modèles expérimentaux de diabète [47]. L'administration de ALT-711, composé analogue de l'aminoguanidine administrable *per os*, a permis une diminution de la rigidité artérielle et de la pression pulsée, sans modifications de la pression moyenne chez le sujet âgé hypertendu systolique [48]. Le même composé peut améliorer la fonction diastolique cardiaque dans des modèles expérimentaux de diabète [49]. Le potentiel thérapeutique de tels médicaments est très important.

## Conclusion

La pandémie de diabète de type 2, dont nous ne vivons actuellement que les phases précoces, pose un problème majeur de santé publique. Les complications du diabète sont essentiellement la conséquence de l'atteinte artérielle, microvasculaire et macrovasculaire. L'atteinte la plus précoce est la dysfonction endothéliale, résultant d'une augmentation du stress oxydatif, de l'activation de voies de signalisation et de facteurs de croissance, une activation des voies de l'inflammation, enfin une accumulation exagérée de produits de fin de glycation. Les conséquences fonctionnelles sont une altération de la capacité de vasodilatation physiologique, une prolifération et migration des cellules musculaires lisses vasculaires, un dépôt accéléré de matrice extracellulaire et une augmentation de rigidité. À long terme, ces anomalies sont potentialisées par la co-ségrégation des autres facteurs de risque cardiovasculaire

comme les dyslipidémies et l'hypertension artérielle, et concourent à la survenue d'un athérome précoce et sévère. Les complications macrovasculaires du diabétique sont plus fréquentes et plus graves que chez le non-diabétique. Leur pronostic à long terme est sombre, comparable au pronostic des cancers les plus fréquents.

Les possibilités thérapeutiques sont toutefois encourageantes. La prise en charge intensive, multidisciplinaire, permet une amélioration considérable du pronostic. La prise en charge médicamenteuse de la pression artérielle et des dyslipidémies réduit le risque de complications chez le diabétique, de même que chez le non-diabétique. La réduction du risque relatif est équivalente, mais le bénéfice absolu est plus important compte tenu du risque absolu beaucoup plus élevé. Les enjeux actuels sont d'une part l'évaluation la plus précoce possible des dégâts artériels chez le diabétique, avant toute manifestation clinique. L'augmentation de rigidité, l'épaississement intima-média et la recherche d'une dysfonction endothéliale sont des éléments d'ores et déjà applicable, en recherche clinique, et bientôt en pratique clinique. L'autre enjeu est le développement de médicaments spécifiquement efficaces sur les phases les plus précoces de la maladie artérielle diabétique, en plus du contrôle glycémique. L'approche la plus aboutie semble les médicaments casseurs de produits de fin de glycation, actuellement en développement de phase III. Il n'en reste pas moins que la pandémie de diabète type 2 a des origines comportementales évidentes, entretenues par le consumérisme « occidental », et que seules des modifications en profondeur du comportement permettront d'enrayer cette catastrophe sanitaire annoncée. ■

## Références

1. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994 ; 330(20) : 1431-8.
2. Laurent S, Tropeano AI, Lillo-Lelouet A, Jondeau G, Laloux B, Boutouyrie P. Local pulse pressure is a major determinant of large artery remodelling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001 ; 28(12) : 1011-4.
3. Mulvany MJ. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci* 2002 ; 17 : 105-9.
4. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, *et al.* Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992 ; 35(8) : 771-6.
5. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, Den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992 ; 340(8815) : 319-23.
6. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002 ; 288(20) : 2579-88.

## Abstract

### Arterial remodeling in diabetes

The rising frequency of type 2 diabetes is a major health problem. The clinical complications of diabetes are strongly linked to micro and macrovascular lesions. The earliest stage of vascular disease is endothelial dysfunction, consequence of increased oxidative stress, secretion of growth factors, activation of transduction pathways, inflammation and accumulation of end-glycation products. It leads to decreased vasodilatory properties, proliferation of vascular smooth muscle cells, increased extracellular matrix production and finally increased stiffness/thickness of vessels. In the long term, these abnormalities are aggravated by the coexistence of other cardiovascular risk factors such as hypertension, dyslipidemia and obesity. The association of risk factors may be observed in the metabolic syndrome, leading to early and severe atherosclerosis. The long term prognosis is bad, comparable with most severe diseases. Therapeutic management is based on a multidisciplinary approach – dietetic, lipid and blood pressure lowering – leading to a marked improvement in prognosis. Screening for early stages of vascular disease in diabetic patients, for increased arterial stiffness and thickness, and altered endothelial function may lead to early treatment and the prevention of major cardiovascular events. Specific treatments for early arterial lesions are still under validation. Advanced glycation end-products breakers have shown a pressure-independent effect on large artery disease and may represent the first of a new family of medications.

**Key words:** diabetes, arterial hypertension, remodelling, atherosclerosis, arterial rigidity, intima-media thickness

7. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease : pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy : part I. *Circulation* 2003 ; 108(12) : 1527-32.
8. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002 ; 288(20) : 2579-88.
9. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease : pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy : part II. *Circulation* 2003 ; 108(13) : 1655-61.
10. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population : a systematic review. *Stroke* 2003 ; 34(8) : 2060-5.
11. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral Arterial Disease in the Elderly : The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 ; 18(2) : 185-92.
12. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes : more than just a complication. *Diabetes Metab* 2003 ; 29(4 Pt 2) : 6S77-6S87.
13. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002 ; 288(20) : 2579-88.
14. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr. SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999 ; 340(1) : 14-22.
15. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients : a longitudinal study. *Hypertension* 2002 ; 39(1) : 10-5.
16. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001 ; 37(5) : 1236-41.
17. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003 ; 34(5) : 1203-6.
18. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999 ; 99(18) : 2434-9.
19. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001 ; 103(7) : 987-92.
20. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 1997 ; 350(Suppl 1) : S114-S119.
21. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis* 1986 ; 6(4) : 378-86.
22. Lange LA, Bowden DW, Langefeld CD, et al. Heritability of Carotid Artery Intima-Medial Thickness in Type 2 Diabetes. *Stroke* 2002 ; 33(7) : 1876-81.
23. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000 ; 343(12) : 840-6.
24. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children : a prospective study. *Lancet* 2001 ; 358(9291) : 1400-4.
25. Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J, et al. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo : relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res* 2001 ; 88(2) : 145-51.
26. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients : a longitudinal study. *Hypertension* 2002 ; 39(1) : 10-5.
27. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003 ; 34(5) : 1203-6.
28. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001 ; 37(5) : 1236-41.
29. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance : an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002 ; 106(16) : 2085-90.
30. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998 ; 317(7160) : 713-20.
31. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998 ; 317(7160) : 703-13.



- 
32. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361(9374) : 2005-16.
33. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000 ; 355(9200) : 253-9.
34. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, *et al.* Pravastatin and the development of diabetes mellitus : evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001 ; 103(3) : 357-62.
35. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359(9311) : 995-1003.
36. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359(9311) : 1004-10.
37. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348(5) : 383-93.
38. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996 ; 97(1) : 22-8.
39. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, *et al.* High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells : role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003 ; 107(7) : 1017-23.
40. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney Jr. JF, Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 ; 285(6) : H2392-H2398.
41. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, *et al.* Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans : Sites and Mechanisms. *Circulation* 2002 ; 105(5) : 576-82.
42. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, *et al.* Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003 ; 348(23) : 2294-303.
43. Mitsuhashi N, Onuma T, Kubo S, Takayanagi N, Honda M, Kawamori R. Coronary Artery Disease and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Japanese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2002 ; 25(8) : 1308-12.
44. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26(10) : 2777-84.
45. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Enalapril Slows Progressive Intima-Media Thickening of the Common Carotid Artery in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Stroke* 2001 ; 32(7) : 1539-45.
46. Mullan BA, Young IS, Fee H, McCance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension* 2002 ; 40(6) : 804-9.
47. Wolfenbittel BH, Boulanger CM, Crijs FR, *et al.* Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95(8) : 4630-4.
48. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, *et al.* Improved Arterial Compliance by a Novel Advanced Glycation End-Product Crosslink Breaker. *Circulation* 2001 ; 104(13) : 1464-70.
49. Candido R, Forbes JM, Thomas MC, *et al.* A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 2003 ; 92(7) : 785-92.