



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com

**Annales de  
cardiologie  
et d'angéologie**

Annales de Cardiologie et d'Angéologie 66 (2017) 385–392

Mise au point

## Le diabète, une pathologie prothrombotique

*Diabetes Mellitus, a prothrombotic disease*

F. Picard<sup>a,b</sup>, J. Adjedj<sup>a,b</sup>, O. Varenne<sup>a,\*,b</sup>

<sup>a</sup> Interventional cardiology department, Cochin hospital, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

<sup>b</sup> Université Paris Descartes, université Sorbonne Paris Cité, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 27 octobre 2017

### Résumé

Chez les patients présentant une pathologie athérombotique aiguë, un diabète ou une intolérance au glucose est fréquemment retrouvée. En effet, le nombre d'individus atteints de diabète dans le monde continue d'augmenter et devrait toucher plus de 500 millions de personnes d'ici 2035. Le diabète est une pathologie communément associée à des complications à la fois microvasculaires et macrovasculaires. Bien que la mortalité de la maladie coronaire ait diminué de manière importante ces vingt dernières années, la mortalité des patients présentant un diabète de type 2 a peu évolué. En effet, les événements athérombotiques restent la première cause de décès chez les patients diabétiques. Bien que notre compréhension de la pathologie vasculaire ait grandement évolué ces dernières années, les mécanismes cellulaires et moléculaires reliant thrombogénicité et diabète restent incomplètement compris. Le diabète de type 1 comme le diabète de type 2 sont des pathologies prothrombotiques. Cet état prothrombotique est dû à la fois à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinisme chronique. Parmi les différents agonistes impliqués dans la thrombogénicité augmentée des patients diabétiques, on retrouve des anomalies dans toutes les phases de la coagulation. Augmentation des facteurs procoagulants et du facteur tissulaire associés à une altération de la fibrinolyse, hyperréactivité plaquettaire, dysfonction endothéliale, activation leucocytaire, inflammation de bas grade et implication des microparticules, tous participent de manière plus ou moins importante à l'instauration de cet état prothrombotique. Cette revue fait le point sur le caractère prothrombotique du diabète et de ses conséquences en thérapeutique clinique. © 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Diabète ; Athérombose ; État prothrombotique

### Abstract

In patients with acute atherothrombotic disease, diabetes or glucose intolerance is frequently found. Indeed, the number of people with diabetes in the world continues to increase and is expected to reach more than 500 million people by 2035. Diabetes is a pathology commonly associated with both microvascular and macrovascular complications. Although the mortality of coronary artery disease has decreased significantly over the past 20 years, mortality in patients with type 2 diabetes has changed little and atherothrombotic events remain the leading cause of death in diabetic patients. Although our understanding of vascular pathology has greatly evolved in recent years, the cellular and molecular mechanisms linking thrombogenicity and diabetes remain incompletely understood. Type 1 and type 2 diabetes are prothrombotic pathologies. This prothrombotic state is due to both hyperglycemia and chronic hyperinsulinism. Among the different agonists involved in the increased thrombogenicity of diabetic patients, abnormalities can be found in all phases of coagulation. Increased procoagulant factors and tissue factor associated with impaired fibrinolysis, platelet hyperreactivity, endothelial dysfunction, leukocyte activation, low-grade inflammation, and microparticle involvement, they all play a role in the establishment of this prothrombotic condition. This review sought to provide an update on the prothrombotic nature of diabetes and its consequences in therapeutics.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Keywords*: Diabetes mellitus; Atherothrombosis; Prothrombotic state

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [Olivier.varenne@aphp.fr](mailto:Olivier.varenne@aphp.fr) (O. Varenne).

<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2017.10.011>

0003-3928/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## 1. Abréviations

AGEs	produits finaux de glycation avancée ( <i>advanced glycation end-products</i> )
EMPs	MPs dérivées des cellules endothéliales
eNOS	NO synthase endothéliale
FT	facteur tissulaire
MPs	microparticules
NF- $\kappa$ B	facteur nucléaire kappa-B
NO	oxyde nitrique ( <i>nitric oxide</i> )
PAI-1	inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène ( <i>plasminogen activator inhibitor-1</i> )
PMPs	MPs dérivées des plaquettes
RAGEs	récepteurs aux AGEs
ROS	dérivés réactifs de l'oxygène ( <i>reactive oxidant species</i> )
TAT	complexes thrombine antithrombine
t-PA	activateur tissulaire du plasminogène ( <i>tissue plasminogen activator</i> )

## 2. Introduction

Le nombre d'individus atteints de diabète dans le monde continue d'augmenter et devrait toucher plus de 500 millions de personnes d'ici 2035 [1]. Le diabète est une pathologie communément associée à des complications à la fois microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux, artériopathie périphérique) [2]. Les patients atteints d'un diabète de type 2 présentent un risque de maladie coronaire et d'accident vasculaire cérébral augmenté de 2 à 4 fois, et les patients présentant un diabète type 2 sans antécédent d'infarctus du myocarde présentent le même risque de syndrome coronaire aigu qu'un patient non diabétique ayant déjà présenté un infarctus du myocarde [3]. Bien que la mortalité de la maladie coronaire ait diminué de manière importante ces 20 dernières années, la mortalité des patients présentant un diabète de type 2 a peu évolué. En effet, les événements athérotrombotiques restent la première cause de décès chez les patients diabétiques [2]. Par ailleurs, bien qu'une réduction majeure des complications microvasculaires par un contrôle glycémique strict ait été démontrée, cette réduction ne semble pas aussi importante pour ce qui est des complications macrovasculaires [4]. Ceci nous amène à penser qu'il existe d'autres processus, en plus de la simple hyperglycémie chronique, qui vont participer au développement de la maladie athérotrombotique chez le patient diabétique.

Bien que notre compréhension de la pathologie vasculaire ait grandement évolué ces dernières années, les mécanismes cellulaires et moléculaires reliant thrombogénicité et diabète restent incomplètement compris. Le diabète de type 1 comme le diabète de type 2 sont des pathologies prothrombotiques.

Cet état prothrombotique est dû à la fois à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinisme chronique. Parmi les différents agonistes impliqués dans cette hyper-thrombogénicité, on retrouve des anomalies dans toutes les phases de la coagulation chez les patients diabétiques asymptomatiques. On retrouve ainsi une augmentation des facteurs procoagulants et du facteur tissulaire

(FT) associés à une altération de la fibrinolyse, une hyperréactivité plaquettaire, une augmentation du turnover plaquettaire, une dysfonction endothéliale, une activation leucocytaire, une inflammation de bas grade et une activation des microparticules (MP) chez les diabétiques, favorisant un état prothrombotique (Fig. 1). Cette revue fait le point sur les mécanismes prothrombotiques en cause chez le diabétique et leurs conséquences thérapeutiques.

## 3. Hyperréactivité plaquettaire

Chez les patients diabétiques, il a été démontré que les plaquettes étaient hyperréactives, aboutissant à une augmentation de l'adhésion, de l'activation, de l'agrégation plaquettaire et de la production de MP dérivées des plaquettes [4,5]. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la dysfonction plaquettaire (Fig. 2). L'hyperglycémie augmente l'agrégation plaquettaire en induisant l'expression de P-selectine par le biais de l'activation de la protéine kinase C [6], médiateur de l'activation plaquettaire et en augmentant la glycation des protéines de surface plaquettaires résultant en une diminution de la fluidité membranaire et une amplification de l'adhésion plaquettaire [7]. De plus, la résistance à l'insuline est associée à une diminution de la réponse aux molécules anti-thrombotiques et contribue à la dysfonction plaquettaire par des effets dépendant des récepteurs à l'insuline, causant une augmentation du calcium intracellulaire et de la dégranulation plaquettaire [8]. La régulation positive des récepteurs plaquettaires GpIIb/IIIa, l'amplification de la signalisation du récepteur à l'ADP P2Y12, et la surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS [*reactive oxidant species*]) participent également à la dysfonction plaquettaire des patients diabétiques.

Chez les patients diabétiques, il a été démontré que les plaquettes étaient hyperréactives, aboutissant à une augmentation de l'adhésion, de l'activation, de l'agrégation plaquettaire et de la production de MP dérivées des plaquettes [5,6]. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la dysfonction plaquettaire (Fig. 2). L'hyperglycémie augmente l'agrégation plaquettaire en induisant l'expression de P-selectine par le biais de l'activation de la protéine kinase C [7], médiateur de l'activation plaquettaire et en augmentant la glycation des protéines de surface plaquettaires résultant en une diminution de la fluidité membranaire et une amplification de l'adhésion plaquettaire [8]. De plus, la résistance à l'insuline chez ces patients a été associée avec une diminution de la réponse aux molécules anti-thrombotiques et contribue à la dysfonction plaquettaire par des effets dépendant des récepteurs à l'insuline, causant une augmentation du calcium intracellulaire et de la dégranulation plaquettaire [9]. La régulation positive des récepteurs GpIIb/IIIa, l'amplification de la signalisation de P2Y12, et la surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS [*reactive oxidant species*]) participent également à la dysfonction plaquettaire des patients diabétiques.

Sur le plan thérapeutique, de part cette hyperréactivité plaquettaire, la prise en charge antiagrégante des diabétiques de type 2 peut différer de celle des patients non diabétiques. Sur le plan des bloqueurs des récepteurs à l'ADP, il a été montré que le clopidogrel était associé à une grande variabilité interindi-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8652294>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8652294>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)