

129 – III LE DIABÈTE : FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Pr H. Hanaire, décembre 2005

On appelle macroangiopathie l'athérosclérose des grosses et moyennes artères rencontrée au cours du diabète. Cette athérosclérose n'est pas spécifique du diabète, mais elle est caractérisée par sa précocité d'apparition, ses localisations multiples (coronaires, artères cérébrales, artères périphériques) et sa gravité évolutive. Son caractère volontiers insidieux et peu symptomatique implique souvent un diagnostic tardif, qui contribue à la gravité du pronostic. De plus, et ceci est particulier au diabète, aux atteintes des gros troncs s'associent des atteintes distales souvent diffuses, qui rendent plus difficiles les perspectives de traitement.

On distingue 2 grands types de lésions :

- l'athérosclérose : remaniements de l'intima et de la média des grosses et moyennes artères par l'accumulation de lipides, glucides complexes, de produits sanguins, de tissu fibreux et de calcium.
- la médiacalcosse : calcifications de la média et de la limitante élastique interne des artères de moyen et petit calibre.

Ces lésions ne sont pas spécifiques de la maladie diabétique, mais surviennent plus tôt et avec une fréquence accrue chez les patients en hyperglycémie chronique.

Les complications cardio-vasculaires représentent la principale cause de mortalité dans le diabète, qu'il s'agisse du diabète de type 1 ou 2. Le diabète constitue un facteur de risque extrêmement fréquent de l'athérosclérose, puisque sa prévalence estimée actuellement en France aux alentours de 4%, devrait doubler dans les 25 ans à venir.

I - ÉPIDÉMIOLOGIE :

Le diabète est un facteur de risque indépendant des maladies cardio-vasculaires : de nombreuses études épidémiologiques mondiales prospectives ou rétrospectives montrent que le diabète augmente le risque de morbidité cardiovasculaire.

I – 1 – diabète de type 1

Il semble que, dans le diabète de type 1, l'incidence de la coronaropathie dépende de la durée d'évolution du diabète. L'étude anglo-saxonne de la Joslin Clinic montre qu'après au moins 35 ans d'évolution du D1, 60 % des patients sont décédés, dont 25 % par infarctus. Les diabétiques les plus à risque sont ceux atteints d'une néphropathie protéinurique (microalbuminurie > 300 mg/j) : le risque de voir un événement coronarien est 6 fois plus important que chez le D1 normoalbuminurique.

I – 2 – diabète de type 2

Les complications cardio-vasculaires représentent aussi la principale cause de mortalité et de morbidité dans le diabète de type 2.

L'existence d'un diabète multiplie par 2 à 3 le risque d'insuffisance coronaire, d'ischémie myocardique silencieuse, d'accidents vasculaires cérébraux chez les hommes. Chez les femmes, l'existence d'un diabète multiplie ces risques par un facteur 3 à 5. De la même façon, l'existence d'un diabète multiplie le risque d'artérite des membres inférieurs par 4 chez les hommes et par 6 chez les femmes, avec une augmentation majeure du risque d'amputation, multiplié par 10 à 20.

Ces éléments amènent à considérer le diabétique de type 2 d'emblée comme un patient vasculaire.

I – 3 – sexe

Le diabète fait disparaître la relative protection qu'ont les femmes avant la ménopause vis à vis du risque coronarien. Les femmes diabétiques sont donc à risque cardio-vasculaire particulièrement élevé par rapport aux femmes non diabétiques.

I – 4 – troubles mineurs de la glycorégulation

L'accroissement du risque cardio-vasculaire apparaît dès le stade de l'intolérance au glucose. L'Étude Prospective Parisienne note que le risque de mortalité coronaire double dès que la glycémie à jeun est entre 1,25 g/l et 1,4 g/l et triple quand elle est > à 1,4 g/l.

II - PHYSIOPATHOLOGIE :

Plusieurs paramètres peuvent intervenir pour expliquer le poids important du diabète en tant que facteur de risque : l'hyperglycémie, l'hyperinsulinisme, les facteurs de risque associés.

II – 1 – rôle de l'hyperglycémie

L'hyperglycémie en elle-même est un facteur de risque de la macroangiopathie. Son rôle a longtemps été sous-estimé, mais il est maintenant démontré que la correction de l'hyperglycémie réduit le risque cardio-vasculaire, non

seulement dans le diabète de type 2, mais aussi dans le diabète de type 1 (résultats récents du suivi à long terme dans l'étude DCCT). Dans les deux types de diabète, l'hyperglycémie est responsable d'une athérosclérose accélérée par l'intermédiaire de la glomérulopathie diabétique. Mais plusieurs études épidémiologiques, réalisées dans des populations diabétiques ciblées, montrent également une augmentation de mortalité cardiovasculaire en l'absence de glomérulopathie et de facteurs de risque associés.

Des études telles que MRFIT confirment l'importance du risque cardiovasculaire absolu lié au diabète, celui-ci conférant un risque plus important que chacun des autres facteurs de risque étudiés (HTA, hypercholestérolémie, tabagisme), et même que l'association de 2 de ces facteurs de risque.

L'hyperglycémie interviendrait en :

- favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle,
- favorisant la glycation des lipoprotéines
- favorisant la glycation de la matrice extracellulaire
- favorisant la thrombose,
- augmentant le stress oxydatif.

Au total, on peut retenir que l'augmentation de 1% en valeur absolue de l'HbA1c, témoin de l'équilibre global du diabète, correspond à une augmentation du risque relatif de mortalité cardiovasculaire de 10% sur 10 ans (étude UKPDS). Réduire l'hyperglycémie réduit le risque cardiovasculaire. Certains hypoglycémifiants pourraient exercer une protection cardiovasculaire plus importante en jouant non seulement sur la glycémie mais aussi sur d'autres mécanismes (pioglitazone, étude PROactive).

II – 2 – rôle de l'hyperinsulinisme

Dans le D2 la responsabilité de l'hyperinsulinisme dans la genèse de l'athérosclérose a été mise en avant il y a plusieurs années, elle est maintenant controversée. Plusieurs études effectuées dans les années 1970-80 avaient suggéré que l'hyperinsulinisme était un facteur de risque de la macroangiopathie, mais ces études utilisaient des kits de dosage dosant en même temps l'insuline "native" et ses précurseurs (notamment la pro-insuline) qui seraient athérogènes. Plusieurs études récentes ne retrouvent pas de lien entre l'insulinémie "vraie" et la mortalité cardio-vasculaire chez les diabétiques.

II – 3 – rôle des facteurs de risque associés

Tous les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques sont retrouvés avec une fréquence accrue chez le diabétique et leur pouvoir pathogène est supérieur dans cette population à celui qu'ils possèdent dans la population générale. Le niveau des facteurs de risque cardio-vasculaire augmente dès le stade d'hyperglycémie modérée à jeun.

II – 3.1 - HTA

Plus de la moitié des D2 sont hypertendus et les données de l'étude MRFIT montrent le pouvoir délétère de cette association : la mortalité cardio-vasculaire est supérieure chez un diabétique ayant une TA systolique entre 140 et 159 mm Hg que chez un non diabétique ayant une TA systolique entre 180 et 199 mm Hg. On comprend donc l'intérêt d'un contrôle très strict de la pression artérielle chez les patients diabétiques.

II – 3.2 – anomalies lipidiques

Les anomalies du métabolisme des lipides sont également plus fréquentes dans la population diabétique, si on excepte les diabétiques de type 1 bien équilibrés qui présentent les mêmes dyslipémies que la population générale. L'hypercholestérolémie de type IIa n'est pas plus fréquente chez le diabétique. Le HDL cholestérol a même tendance à être plus élevé chez les D1 que dans la population générale. Le déséquilibre du D1 s'accompagne, par contre, fréquemment d'une hypertriglycéridémie.

Le diabète de type 2 s'accompagne fréquemment de concentrations basses de HDL-cholestérol et d'une élévation des triglycérides (augmentation de la synthèse des VLDL, et diminution de leur élimination par déficit d'action de la lipoprotéine lipase). L'Étude Prospective Parisienne a montré que l'élévation des triglycérides était un facteur de risque indépendant de la maladie coronarienne dans le D2. Dans cette étude, le pouvoir athérogène des triglycérides est supérieur à celui du cholestérol.

La concentration de LDL-cholestérol est en général normale, mais la taille et la densité de ces particules est modifiée dans un sens athérogène : les LDL sont plus denses, plus petites et infiltrent plus facilement la paroi artérielle. Par ailleurs elles sont plus facilement glyquées et oxydées et sont alors reconnues par un récepteur particulier à la surface des macrophages dit "scavenger" donnant ainsi naissance à la cellule spumeuse, lésion initiale de la plaque d'athérome.

II – 3.3 – autres facteurs de risque

Le tabagisme, au même titre que les autres facteurs de risque, majore le risque lié au diabète, et les efforts à déployer contre ce facteur de risque sont particulièrement importants dans cette population.

Le diabète de type 2 est souvent associé non seulement à l'HTA et à la dyslipémie, mais aussi à la surcharge pondérale androïde et à la sédentarité, contre lesquels il faut également lutter de façon active.

II – 4 – autres anomalies

Les diabétiques présentent des anomalies favorisant la thrombose :

- augmentation de l'aggrégabilité plaquettaire,
- augmentation du facteur Willebrand
- augmentation de certains facteurs de la coagulation : facteur VII, facteur X, fibrinogène.
- anomalies de la fibrinolyse : augmentation du PAI-1.

On a aussi décrit dans le diabète une augmentation de la production de facteurs de croissance qui favoriseraient l'athérosclérose en favorisant la prolifération cellulaire au niveau de la paroi artérielle.

Le diabète s'accompagne également d'une dysfonction endothéliale avec diminution de la production de NO ou inactivation du NO par les radicaux libres.

Conclusion

Le diabète est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant majeur qui multiplie par 3 le risque cardio-vasculaire absolu. L'augmentation du risque est liée à l'hyperglycémie en elle-même et aux autres facteurs de risque fréquemment associés. La prévention passe par la recherche simultanée de l'amélioration de l'ensemble de ces paramètres, une plus grande efficacité pouvant être attendue d'une intervention thérapeutique « multi-risque » (étude STENO2).