

## Diabète sucré et décompensation cardiaque : spécificités éthiopathogéniques et thérapeutiques

J. De Flines A. J. Scheen

Université de Liège Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques Département de médecine interne CHU Sart Tilman B-4000 Liège

### ABSTRACT

Le diabète sucré multiplie par 2,5 à 5 le risque d'insuffisance cardiaque. Outre les facteurs classiques de décompensation cardiaque comme l'obésité, l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronarienne, fréquemment associés au diabète de type 2, une cardiomyopathie diabétique a également été décrite. Cette complication spécifique est liée à des facteurs métaboliques et au stress oxydatif, conduisant à l'apoptose des cardiomyocytes et à la fibrose. La prise en charge d'un patient diabétique décompensé cardiaque présente certaines spécificités non seulement pour ce qui concerne le traitement de l'insuffisance cardiaque, mais surtout pour ce qui relève de la thérapie antidiabétique. La relation entre glitazones, œdèmes et risque de décompensation cardiaque suscite actuellement beaucoup d'intérêt et de controverses.

### Introduction

Le diabète sucré est, de plus en plus, considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur, en particulier le diabète de type 2. L'insuffisance coronaire et, dans une moindre mesure, les accidents vasculaires cérébraux ont longtemps monopolisé l'intérêt des scientifiques et des praticiens.<sup>1</sup> Cependant, la problématique de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) chez le patient diabétique devient de plus en plus fréquente, notamment en raison du vieillissement de la population et de la meilleure survie des patients diabétiques après un accident coronarien aigu.<sup>2</sup> Par ailleurs, le lien entre thiazolidinediones (glitazones) et ICC a réactivé récemment l'intérêt pour la décompensation cardiaque chez le patient diabétique.<sup>3,4</sup>

Dans cet article, nous analyserons les relations étroites qui existent entre diabète sucré et ICC. Si celles-ci peuvent être à double sens, nous n'envisagerons ici que la relation conduisant du diabète à l'ICC et nous renvoyons le lecteur intéressé par l'autre versant de la problématique, à savoir l'ICC en tant que facteur prédisposant au diabète de type 2, à d'autres articles récents sur le sujet.<sup>5</sup> Nous rappellerons d'abord quelques notions d'épidémiologie, ensuite nous décrirons les mécanismes physiopathologiques complexes conduisant à l'ICC en présence d'un diabète, enfin nous présenterons les particularités de l'approche thérapeutique du patient diabétique décompensé cardiaque, tant sur le plan cardiologique que sur le plan diabétologique.

### Epidémiologie

Le diabète est considéré comme un facteur de risque indépendant d'ICC.<sup>6</sup> Ainsi, l'étude de Framingham a montré une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque symptomatique de 2,4 fois chez l'homme et de 5 fois chez la femme en présence d'un diabète par rapport à une population non diabétique et ce, indépendamment de la coexistence d'une hypertension artérielle ou d'une ischémie myocardique.<sup>7</sup> Les patients diabétiques ont un risque annuel supérieur à 3% de développer une ICC.<sup>2,8</sup> Dans une population de sujets avec décompensation cardiaque, environ 15 à 30% des patients présentent un diabète sucré, alors que la prévalence du diabète est de 4 à 6% dans une population de sujets sans décompensation cardiaque appariés pour l'âge.<sup>2,9</sup> Les sujets diabétiques représentent environ 25% des patients inclus dans les essais cliniques contrôlés concernant la décompensation cardiaque et leur pronostic s'est avéré être globalement moins favorable que celui des sujets non diabétiques.<sup>2</sup>

L'intérêt d'un bon contrôle de la glycémie et de la pression artérielle systolique a été démontré pour diminuer le risque d'ICC chez le patient diabétique de type 2.<sup>8,9</sup> ainsi, dans l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), il a été rapporté une réduction significative de l'incidence d'ICC de 16% pour une baisse de 1% du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de 12% pour un abaissement de la pression artérielle systolique de 10 mmHg.

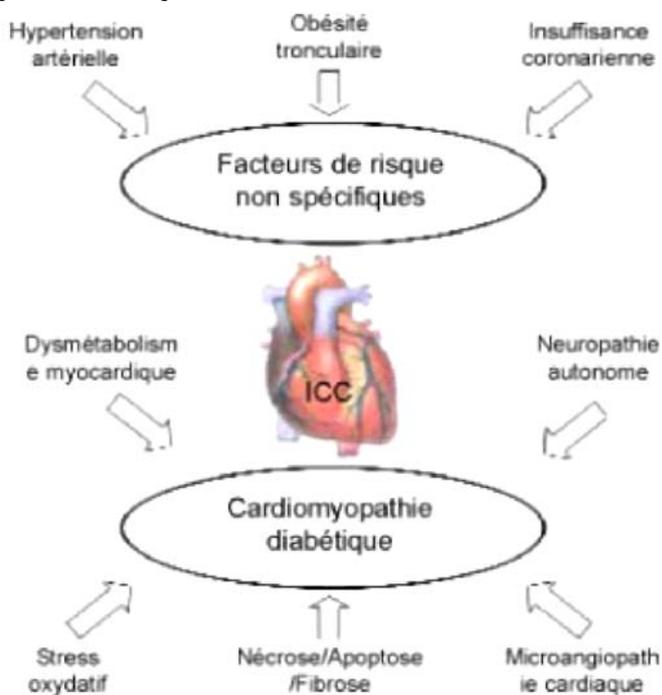
## Physiopathologie

Chez un patient diabétique, l'ICC dépend de modifications à la fois fonctionnelles et structurales dont l'origine est multiple, combinant des mécanismes généraux classiques et des mécanismes plus spécifiques liés à l'hyperglycémie chronique.

### *Diabète et facteurs de risque classiques d'insuffisance cardiaque*

Le diabète, notamment le diabète de type 2, est fréquemment associé à d'autres facteurs de risque d'ICC, en particulier l'obésité, l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronarienne. Il est donc probable que ces trois facteurs jouent un rôle majeur dans la survenue de décompensation cardiaque chez bon nombre de patients diabétiques (figure 1).

**Figure 1** Illustration des mécanismes pouvant conduire à une insuffisance cardiaque chronique (ICC) chez le patient diabétique



### *Rôle de l'obésité*

L'obésité joue un rôle majeur dans la survenue tant du diabète de type 2 que de l'hypertension artérielle. Elle est également considérée comme un facteur indépendant d'ICC.<sup>10</sup> Diverses études récentes ont montré une accumulation excessive de triglycérides dans les cardiomyocytes du sujet obèse, accumulation susceptible d'entraîner une dysfonction de la contractilité myocardique et même des anomalies structurales.<sup>11</sup> Comme plus de 80% des patients diabétiques de type 2 ont un surpoids ou sont obèses, avec une localisation préférentiellement abdominale, cette surcharge pondérale doit sans doute contribuer au développement plus fréquent d'une ICC dans la population diabétique, même si le rôle exact de ce facteur reste difficile à préciser. La coexistence d'un syndrome d'apnée du sommeil, fréquente en cas d'obésité tronculaire, est un facteur de risque supplémentaire d'ICC en raison d'une hypoxie chronique entraînant une stimulation du système sympathique et d'une hypertension artérielle plus sévère.

### *Rôle de l'hypertension artérielle*

L'hypertension artérielle représente en tant que telle un facteur de risque bien connu de décompensation cardiaque.<sup>12</sup> Plus de la moitié des patients diabétiques de type 2 présentent une hypertension, très souvent découverte avant même le diagnostic du diabète et liée au syndrome d'insulinorésistance.<sup>13</sup> Dans le diabète de

type 1, l'hypertension artérielle, de physiopathologie différente, survient plus tardivement et est liée au développement d'une insuffisance rénale. Quelle que soit sa physiopathologie, l'hypertension artérielle, en augmentant de façon chronique la postcharge, conduit d'abord à une hypertrophie ventriculaire gauche et à une dysfonction diastolique puis à diverses anomalies structurelles qui aboutissent à une ICC<sup>12</sup>

### *Rôle de la coronaropathie*

Le patient diabétique de type 2 présente, dans 65 à 80% des cas, un syndrome métabolique combinant plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose.<sup>1</sup> Outre l'hyperglycémie, caractéristique du diabète, et l'hypertension artérielle, déjà mentionnée, la dyslipidémie athérogène (triglycérides accrus, HDL cholestérol diminué, LDL petites et denses augmentées) joue sans doute un rôle majeur dans l'athérosclérose, notamment coronaire, du patient diabétique. En outre, il existe un état thrombogène, favorisé par l'augmentation du taux de PAI-1, et une dysfonction endothéliale, liée à une moindre libération de NO. Tous ces facteurs contribuent à favoriser une ischémie myocardique, très souvent silencieuse chez le patient diabétique, susceptible d'entraver la fonction contractile et de précipiter une ICC.<sup>2,8</sup>

### *Diabète, cardiomyopathie et insuffisance cardiaque*

Les arguments en faveur d'une cardiomyopathie diabétique sont à la fois expérimentaux et cliniques. Sur le plan expérimental, des changements structuraux et des modifications fonctionnelles ont été mis en évidence dans divers modèles animaux soumis à une hyperglycémie chronique, indépendamment de toute augmentation de la pression artérielle et de toute atteinte des artères coronaires. Sur le plan clinique, il apparaît que la présence d'un diabète reste un facteur de décompensation cardiaque, même après appariement pour l'hypertension artérielle et pour la coronaropathie. Divers mécanismes, plus ou moins complexes et souvent intriqués, ont été proposés pour expliquer cette cardiomyopathie diabétique (figure 1).<sup>14</sup>

### *Facteurs métaboliques*

Une anomalie métabolique caractéristique du myocarde d'un patient diabétique consiste en une diminution de la captation et de l'utilisation du glucose comme substrat énergétique. Cette diminution s'explique, d'une part, par une réduction du nombre de transporteurs du glucose (GLUT1 et GLUT4) et, d'autre part, par un afflux accru d'acides gras libres (théorie de la compétition de substrats). Un déficit de disponibilité en carnitine est également impliqué dans les troubles métaboliques du cardiomyocyte du patient diabétique.<sup>14</sup>

Le stress oxydatif lié à l'hyperglycémie peut jouer un rôle crucial dans les anomalies touchant la fonction de diverses protéines régulatrices et contractiles ainsi que le transport du calcium. Ces anomalies altèrent le fonctionnement de l'actomyosine, probablement suite à la phosphorylation de la troponine sarcomérique.<sup>14</sup> In fine, la contractilité myocardique est limitée, ce qui peut conduire à la décompensation cardiaque indépendamment de toute anomalie structurelle majeure.

### *Fibrose et apoptose*

Le diabète, suite aux altérations touchant le transport cellulaire de calcium, aux atteintes des protéines contractiles et à l'accroissement de la formation de collagène, peut induire des changements histopathologiques dans le myocarde. Expérimentalement, des lésions de mort cellulaire et d'apoptose ont été décrites en présence d'une hyperglycémie chronique. La fibrose résulte d'une inhibition de la dégradation du collagène, suite à une glycolysation des résidus de lysine, et d'une réaction tissulaire à la mort des cellules favorisées par le stress oxydatif. Par ailleurs, une hyperactivité du système rénine-angiotensine intramyocardique a été décrite en présence d'un diabète et cette anomalie peut contribuer à aggraver le stress oxydatif et la mort ou l'apoptose des cardiomyocytes. Il apparaît que la perte de fonction systolique dépendrait du degré de nécrose/apoptose des myocytes cardiaques tandis que la perte de fonction diastolique serait directement liée au degré de fibrose.<sup>14</sup>

### *Atteinte des microvaisseaux*

La microangiopathie est caractéristique des lésions vasculaires du patient diabétique. Des atteintes des artéioles intramyocardiques peuvent être présentes alors que la coronarographie est encore normale. Les altérations structurelles des petites artères peuvent favoriser la fibrose myocardique tandis que les atteintes fonctionnelles peuvent contribuer à diminuer la réserve du débit coronaire. La dysfonction endothéliale joue également un rôle important, en partie liée à une réduction de la libération du monoxyde d'azote (NO) et en partie favorisée par une hyperactivité de la protéine kinase C secondaire à l'hyperglycémie.<sup>14</sup>

## Neuropathie autonome

La neuropathie autonome cardiaque (NAC) est une complication bien connue, quoique sous-estimée, du diabète.<sup>15</sup> Diverses études cliniques ont montré une corrélation entre la NAC et la dysfonction diastolique.<sup>14</sup> La contractilité myocardique au stress (exercice physique, dipyridamole) est altérée chez le patient diabétique présentant une NAC. En clinique, il est cependant difficile chez un patient diabétique porteur d'une NAC de déterminer la contribution exacte de cette dernière dans l'apparition éventuelle d'une ICC

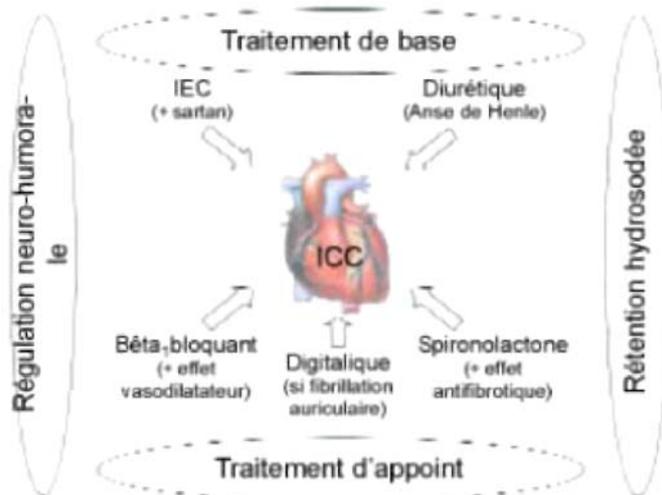
## Traitement

Les éventuelles spécificités de l'approche thérapeutique d'un patient diabétique présentant une ICC doivent s'envisager sous un double aspect : celui du traitement de la décompensation cardiaque et celui du traitement du diabète de type 2.

### Traitement de la décompensation cardiaque chez un patient diabétique

Le traitement de l'ICC chez le patient diabétique n'est pas fondamentalement différent de celui chez la personne non diabétique.<sup>16</sup> Il comprend, comme traitement de base, une combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et d'un diurétique. En seconde intention, il conviendra d'envisager le recours à un bêtabloquant et/ou à un antagoniste de l'aldostérone. Les cardiotoniques, jadis très utilisés, ne sont quasi plus prescrits qu'en cas de fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide (figure 2).<sup>17,18</sup>

**Figure 2** Illustration de l'approche pharmacologique intégrée de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC)



### Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont devenus des molécules incontournables dans le traitement de l'ICC en général.<sup>17,18</sup> Par ailleurs, ils occupent également une place de choix dans le traitement de l'hypertension artérielle, de la coronaropathie ischémique et de l'insuffisance rénale avec microalbuminurie/protéinurie, anomalies que l'on retrouve avec une prévalence nettement accrue chez les patients diabétiques.<sup>19,20</sup> Plusieurs essais thérapeutiques, dont la célèbre étude HOPE et MICRO-HOPE, ont montré l'effet protecteur d'un IEC comme le ramipril sur le pronostic cardiovasculaire de patients diabétiques de type 2.<sup>21</sup> Enfin, les IEC ont démontré qu'ils sont capables de réduire significativement l'incidence de nouveaux cas de diabète de type 2 chez les patients avec hypertension artérielle ou décompensation cardiaque, par des mécanismes complexes touchant non seulement l'action mais aussi la sécrétion de l'insuline et décrits par ailleurs.<sup>22</sup>

L'effet globalement favorable des IEC chez les patients diabétiques avec ICC résulte sans doute de plusieurs mécanismes :<sup>19,20</sup>

\* Effets vasculaires : les IEC induisent une dilatation du système vasculaire dans son ensemble responsable non seulement d'une diminution des valeurs de pression artérielle, mais aussi d'une diminution de la précharge (dilatation du territoire veineux) et de la postcharge (dilatation du territoire artériel). Les IEC jouent également un rôle favorable par l'inhibition des phénomènes de rétention hydrosodée régulés par le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), par ailleurs suractivé en cas d'ICC ; par ce mécanisme, ils réduisent le risque d'apparition d'un nouvel épisode de décompensation cardiaque aiguë.

\* Effets myocardiques : les IEC ralentissent le processus de fibrose myocardique survenant suite à des lésions diverses subies par le muscle cardiaque. De plus, ils améliorent de manière significative la fonction diastolique du ventricule gauche.

\* Effets rénaux : les IEC entraînent une réduction significative de la microalbuminurie (et de la protéinurie)<sup>21</sup> qui est un facteur de mauvais pronostic chez les patients diabétiques, en général, mais également chez ceux souffrant d'ICC, en particulier.

Dès lors, après avoir exclu éventuellement la présence d'une sténose d'artère rénale, l'utilisation des IEC, à dose efficace, est indispensable dans la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 souffrant d'ICC. La combinaison d'un IEC à un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine (ARA) a montré son intérêt potentiel chez certains patients avec ICC réfractaires.<sup>23,24</sup> Cette combinaison n'a pas encore été bien étudiée chez les patients diabétiques décompensés cardiaques. A priori, cependant, il n'y a pas de raison de penser que les patients diabétiques tireraient un moins grand profit sur le plan cardiaque de cette association IEC-ARA ; on pourrait même penser que cela pourrait être l'inverse au vu des effets favorables rapportés avec l'ajout d'un ARA chez les patients diabétiques atteints de néphropathie avec une protéinurie résistant à un traitement par IEC seul.<sup>23,24</sup>

#### *Diurétiques*

Les diurétiques font partie intégrante, de très longue date, du traitement de l'ICC.<sup>17,18</sup> Cependant, il n'existe aucune étude démontrant l'intérêt, en termes de morbi-mortalité, de cette classe pharmacologique chez des patients diabétiques décompensés cardiaques. Par contre, des études réalisées chez des patients diabétiques hypertendus ont montré un effet bénéfique des diurétiques sur la réduction du nombre d'événements cardiovasculaires, réduction comparable à celle observée chez des individus non diabétiques. Actuellement, chez le patient diabétique souffrant d'ICC, on recommande l'utilisation des diurétiques de l'anse de Henle plutôt que les thiazides, parce qu'ils ont été mieux étudiés dans cette indication particulière et parce qu'ils présentent moins d'effets indésirables sur le plan métabolique.

#### *Antagonistes de l'aldostérone (spironolactone)*

L'aldostérone favorise le processus de fibrose myocardique et vasculaire. Elle exerce, par ailleurs, d'autres effets délétères sur le myocarde décompensé (augmentation du tonus sympathique, activation de cytokines proinflammatoires, diminution du NO, etc.). Les IEC ne suppriment que partiellement la production d'aldostérone, raison pour laquelle l'association d'un antagoniste de l'aldostérone à la triade thérapeutique «IEC-diurétique-bêtabloquant» de l'ICC peut être bénéfique.<sup>17,18</sup> L'étude RALES<sup>25</sup> a montré une amélioration significative du pronostic vital des patients décompensés cardiaques lors de l'association de l'aldactone au traitement habituel de l'ICC. Cette étude ne tenait cependant pas compte de la présence ou non d'un diabète chez les patients. L'essai clinique EPHEsus<sup>26</sup>, par contre, a étudié les effets d'un antagoniste de l'aldostérone (éplérénone) dans un sous-groupe de patients diabétiques décompensés cardiaques. Cette étude a montré une diminution significative de la mortalité globale et cardiovasculaire dans le groupe traité par l'antagoniste de l'aldostérone.

En pratique clinique, l'association d'un antagoniste de l'aldostérone à un IEC est indiquée en cas d'ICC réfractaire au traitement classique.<sup>27</sup> Il est cependant indispensable de contrôler régulièrement la kaliémie afin d'éviter les complications liées à l'hyperkaliémie sévère, d'autant plus redoutable qu'il existe une insuffisance rénale associée.

### Bêtabloquants

D'une façon générale, les bêtabloquants sont encore trop peu utilisés à dose efficace chez les patients diabétiques. Ceci est sans doute la conséquence du caractère diabétogène connu des premiers bêtabloquants non sélectifs utilisés (propranolol) et de leur effet masquant sur certains symptômes d'alerte de l'hypoglycémie. Ces dernières années, différentes études ont montré l'intérêt de l'instauration précoce d'un bêtabloquant chez les patients non diabétiques souffrant d'ICC. Ils permettent de ralentir la fréquence cardiaque par inhibition de la stimulation b-adrénergique exacerbée en permanence en cas d'ICC. Ils diminuent également la consommation en énergie du myocarde et réduisent les phénomènes de remodelage myocardique après un infarctus du myocarde. Bien que les bêtabloquants exercent, en théorie, un effet inotrope négatif, ils améliorent la fonction ventriculaire gauche du patient avec ICC<sup>28,29</sup>

Il est conseillé d'utiliser des agents sélectifs pour les récepteurs b1-adrénergiques (dits cardiosélectifs) en raison d'un moindre risque métabolique, notamment le risque hypoglycémique. Les nouveaux bêtabloquants possédant par ailleurs des propriétés vasodilatatrices (carvédilol, nébivolol) ont, en principe, un profil d'activité favorable en cas d'ICC, mais n'ont pas encore été évalués spécifiquement chez les patients diabétiques.<sup>28,29</sup> En pratique clinique, l'instauration d'un traitement par bêtabloquant cardiosélectif doit être recommandée chez le patient diabétique si elle se justifie sur le plan cardiologique, avec un rapport bénéfice/risque favorable.

### Traitement du diabète chez un patient décompensé cardiaque

Le traitement du diabète chez un sujet décompensé cardiaque n'est pas fondamentalement différent de celui chez un sujet non décompensé. Les médicaments utilisés visent essentiellement à améliorer la fonction insulinosécrétoire des cellules B du pancréas et/ou à réduire l'insulinorésistance dans le foie et dans le muscle squelettique. Cependant, il existe quelques particularités importantes que le clinicien se doit de connaître (tableau 1).<sup>30</sup>

**Tableau 1** Médicaments anlihyperglycémants chez le patient diabétique avec insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Médicaments	Cible principale	Mécanisme	Risque si ICC
Metformine	Foie	↓production glucose	Acidose lactique(*)
Sulfamides	Pancréas	↑ insulinosécrétion	Hypoglycémie (*)
Acarbose	Intestin	↓ absorption glucides	Néant
Glitazones	Tissu adipeux, muscle	↑ utilisation glucose	Œdème, aggravation ICC
Insuline	Foie, muscle	↓ production, ↑ utilisation	Œdème

(\*) principalement si insuffisance rénale.

### Metformine

L'instauration d'un traitement par metformine chez les patients diabétiques atteints d'ICC est très controversée. Les arguments contre ce type de traitement résident surtout dans un risque accru d'acidose lactique.<sup>31</sup> Les raisons en sont doubles : d'une part, une hypoperfusion rénale secondaire à l'ICC, conduisant à une insuffisance rénale fonctionnelle et à un risque d'accumulation de la metformine avec blocage secondaire de la gluconéogenèse ; d'autre part, une hypoperfusion tissulaire périphérique, notamment musculaire, susceptible d'orienter le métabolisme cellulaire vers la glycolyse anaérobie et donc d'accélérer la production de lactate. Il existe cependant des arguments plaçant pour l'utilisation de la metformine.<sup>32</sup> Tout d'abord, l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a montré que la metformine améliore non seulement le contrôle glycémique, mais aussi réduit l'incidence d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire des patients obèses diabétiques de type 2.<sup>33</sup> De plus, un essai récent réalisé chez des patients diabétiques de type 2 atteints d'ICC a montré que la metformine, seule ou en association avec un sulfamidé hypoglycémiant, diminue la morbi-mortalité en comparaison à un traitement par sulfonurée en monothérapie.<sup>34</sup> Cette étude doit encourager à instaurer davantage un traitement à base de metformine chez les patients diabétiques décompensés cardiaques, en veillant cependant à débiter par de faibles posologies et à assurer une surveillance étroite du patient, notamment en ce qui concerne la fonction rénale. Dès que l'ICC s'accompagne d'une insuffisance rénale fonctionnelle

significative, le traitement par metformine doit être interrompu au risque d'exposer le patient à une acidose lactique.<sup>31</sup>

### *Thiazolidinediones*

Les thiazolidinediones (TZD) ou glitazones sont de nouvelles molécules utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2, en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémisants.<sup>35</sup> Ces agents pharmacologiques se caractérisent par une amélioration de la sensibilité à l'insuline et par des effets bénéfiques sur la fonction endothéliale, ce qui devrait contribuer à diminuer le développement des complications

cardiovasculaires directement liées au diabète.<sup>36,37</sup> L'utilisation des TZD entraîne cependant quelques effets indésirables, notamment un certain degré de rétention hydrosodée ; cette complication limite l'utilisation des TZD chez des patients diabétiques atteints d'ICC. Actuellement, cette classe pharmacologique est contre-indiquée chez les patients décompensés cardiaques de stade 2 à 4 selon la classification NYHA<sup>3</sup> car plusieurs cas d'œdème aigu du poumon ont été décrits, notamment chez les patients traités par insuline.<sup>4</sup> Cependant, quelques études récentes ont montré une bonne tolérance de ces molécules chez des patients diabétiques atteints d'ICC bien stabilisée.<sup>38</sup>

Les mécanismes responsables de la rétention hydrosodée sont encore mal connus.<sup>39</sup> Un effet inotrope négatif des TZD n'a cependant pas pu être démontré. La plupart des cas de décompensation cardiaque survenus suite à l'utilisation des TZD se sont manifestés par des œdèmes des membres inférieurs, sans aucune répercussion sur la fonction cardiaque évaluée par échographie. Dans la récente étude PROactive avec la pioglitazone (titrée jusqu'à une posologie maximale de 45 mg par jour), un nombre significativement plus élevé de cas de décompensation cardiaque (dont certains étaient caractérisés uniquement par des œdèmes des membres inférieurs) et d'hospitalisation pour décompensation cardiaque a été observé dans le groupe pioglitazone par comparaison au groupe placebo.<sup>37</sup> Cependant la mortalité attribuée à la décompensation cardiaque s'est avérée comparable dans les deux groupes.

Dans ce contexte, il apparaît que les TZD doivent encore faire l'objet d'études afin de mieux définir les mécanismes responsables des œdèmes, d'une part, et de déterminer clairement la place des TZD chez le patient diabétique traité par insuline<sup>4</sup> et/ou modérément décompensé cardiaque, d'autre part.<sup>3,39</sup> En particulier, l'intérêt du dosage du Brain Natriuretic Peptide (BNP), un marqueur biologique de la décompensation cardiaque, avant la prescription d'une TZD chez un patient diabétique ou lors du suivi de celui-ci après mise sous TZD, doit encore être mieux précisé.

### *Sulfamides hypoglycémisants*

Les sulfamides hypoglycémisants restent un des piliers du traitement pharmacologique du diabète de type 2. Leur utilisation ne présente pas de particularités chez le patient diabétique avec ICC. Cependant, chez les patients avec insuffisance rénale fonctionnelle, il conviendra de se méfier des hypoglycémies lors de l'utilisation de sulfonyles pour lesquelles la molécule mère et/ou un métabolite actif sont éliminés par voie rénale. La relation possible entre traitement par sulfamides, notamment le glibenclamide, et risque d'accidents cardiaques (infarctus, arythmies), via l'interférence avec les canaux potassiques, a fait et fait toujours l'objet d'un long débat dont la complexité sort du cadre de cet article.<sup>30,40</sup> Il ne semble cependant pas y avoir d'argument décisif actuellement contre-indiquant l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant chez un patient diabétique avec ICC si ce médicament permet d'obtenir un bon contrôle glycémique sans augmenter exagérément le risque hypoglycémique. Les glinides peuvent éventuellement constituer une alternative intéressante.

### *Acarbose*

De par son mode d'action comme inhibiteur des alphaglucosidases intestinales et compte tenu du fait que ce médicament n'est résorbé que de façon minimale, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de l'acarbose chez le patient diabétique avec ICC. Il est cependant rare que ce médicament puisse être utilisé en monothérapie tout en maintenant un bon contrôle glycémique au long cours. Malgré un effet potentiellement intéressant sur l'hyperglycémie postprandiale et peut-être un effet protecteur vis-à-vis des événements cardiovasculaires,<sup>41,42</sup> l'utilisation de l'acarbose reste assez limitée en pratique clinique, quoique variable d'un pays à l'autre.

## Insuline

Les patients diabétiques arrivés au stade de l'ICC sont souvent des sujets dont le diabète a évolué de longue date. Compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, ces patients ont plus ou moins épuisé leur sécrétion d'insuline endogène et, dès lors, ont évolué vers l'insulinoréquérance. Aussi, soit ils sont déjà insulinotraités, soit ils doivent être mis à l'insuline au moment de la prise en charge de l'ICC et ce, pour de simples raisons d'efficacité sur le contrôle glycémique. Une autre raison éventuelle du passage à l'insuline peut résulter d'un problème de sécurité d'emploi avec les médicaments oraux mentionnés ci-dessus, en particulier chez le sujet diabétique qui développe une insuffisance rénale aggravée par l'ICC. Dans ces conditions, il est souvent préférable de recourir à l'insuline dont l'utilisation est finalement plus sûre. L'insuline exerce une activité antinatriurétique dans les tabules rénaux de telle sorte qu'une certaine rétention hydrosodée, allant jusqu'à des œdèmes, peut parfois être observée, notamment si de fortes doses d'insuline sont utilisées ou si l'insuline est associée à une glitazone.<sup>4</sup>

## Conclusion

La problématique de l'ICC, dans la population générale et plus encore dans la population diabétique, prend incontestablement une importance croissante. Chez le patient diabétique, la physiopathologie est particulièrement complexe, combinant une cardiomyopathie diabétique aux effets d'autres facteurs de risque classiques comme l'obésité, l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronaire. Le clinicien veillera à prévenir l'ICC par le meilleur contrôle possible, à la fois sur le plan métabolique et sur le plan hémodynamique. Il sera attentif aux spécificités de la prise en charge du patient diabétique avec ICC. C'est surtout le cas pour l'utilisation adéquate des antidiabétiques oraux. Enfin, il ne conviendra pas que le praticien prive le patient diabétique d'un traitement indiqué pour l'ICC sous prétexte du diabète, que ce soit un bêtabloquant, un diurétique ou une spironolactone, en combinaison avec un IEC, incontestablement classe pharmacologique de premier choix chez le patient diabétique décompensé cardiaque.

## Bibliographie

\* à lire \*\* à lire absolument

1 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.

2\*\* Bell DSH. Heart failure. The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2433-41.

3\* Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:256-63.

4 Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? *Drug Safety* 2004;27:841-56.

5 Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med* 2003;114:271-5.

6 Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999;20:789-95.

7 Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.

8 Nichols GA, Erbey JR, Hillier TA, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;23:1614-9.

9\* Fonarow GC. An approach to heart failure and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl. 4A):47E-52.

10 Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.

11 McGavock JM, Victor RG, Unger RH et al. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med* 2006;144:517-24.

12 Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: Management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48:326-41.

13 Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001; 37:1053-9.

- 14\*\* Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy : Evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543-67.
- 15 Vinik A, Maser R, Mitchell B, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79.
- 16 Nesto RW. Pharmacological treatment and prevention of heart failure in the diabetic patient. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:115-26.
- 17 Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Available at <http://www.acc.org> (Accessed August 28, 2004).
- 18 Bukharovich IF, Kukin M. Optimal medical therapy for heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:372-85.
- 19 Wong J, Patel RA, Kowey PR. The clinical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:116-30.
- 20 Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, Kelly DJ. The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes : Pathophysiological and therapeutic considerations. *Diabet Med* 2003;20:607-21.
- 21 Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- 22 Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004;64:2537-65.
- 23 Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004;109:2492-9.
- 24 van de Wal RM, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, Voors AA. Addition of an angiotensin receptor blocker to full-dose ACE-inhibition : Controversial or common sense ? *Eur Heart J* 2005;26:2361-7.
- 25 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- 26 Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- 27 Thohan V, Torre-Amione G, Koerner MM. Aldosterone antagonism and congestive heart failure : A new look at an old therapy. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19:301-8.
- 28 Satwani S, Dec GW, Narula J. Beta-adrenergic blockers in heart failure : Review of mechanisms of action and clinical outcomes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:243-55.
- 29 Williams RE. Early initiation of beta blockade in heart failure : Issues and evidence. *J Clin Hypertens* 2005; 7:520-8.
- 30 Fisman EZ, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y. Oral antidiabetic therapy in patients with heart disease. A cardiologic standpoint. *Herz* 2004;29:290-8.
- 31 Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus : Systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602.
- 32 Special issue. Cardiovascular benefits of metformin. *Diabetes Metab.* 2003;29(Suppl):6S5-6S122.
- 33 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- 34 Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-51.
- 35 Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
- 36 Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;164: 2097-104.
- 37 Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events) : A randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

38 Tang WHW, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1394-8.

39 Wang CH, Weisel RD, Liu PP, Fedak PW, Verma S. Glitazones and heart failure : Critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;107:1350-4.

40 Riveline JP, Danchin N, Ledru F, Varroud-Vial N, Charpentier G. Sulfonylureas and cardiovascular effects : From experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab* 2003; 29:207-22.

41 Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R et al for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003;290:486-94.

42 Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients : Meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-6.