

INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DIABÈTE

A. ANCION (1), P. LANCELLOTTI (2), L.A. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : Les patients diabétiques ont un risque élevé d'insuffisance cardiaque et un pronostic défavorable en raison des conséquences de la cardiomyopathie diabétique et de co-morbidités fréquentes telles que l'hypertension et l'insuffisance coronaire. La faible proportion de patients conscients du risque cardio-vasculaire associé au diabète contribue au danger de développement d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit alerter le médecin sur la nécessité de considérer les risques de morbidité associés au diabète, de les dépister et de les traiter le plus tôt possible. Le contrôle adéquat de la glycémie améliore le métabolisme et la fonction du cœur. L'inhibition de la stimulation neuro-hormonale est tout aussi bénéfique sur la fonction cardiaque et la survie chez les patients décompensés diabétiques que chez les non diabétiques. Cependant, certaines approches thérapeutiques n'ont pas été validées spécifiquement chez le sujet diabétique. On recommande d'utiliser des traitements étudiés sur cette population cible : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêta-bloquants. Il apparaît surtout que les patients diabétiques devraient bénéficier de programmes de prévention plus agressifs dans le but de réduire l'incidence de la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.

MOTS-CLÉS : *Diabète sucré - Cardiomyopathie diabétique - Insuffisance cardiaque*

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque a une forte prévalence chez les patients diabétiques. Son incidence est deux fois plus fréquente chez l'homme et cinq fois plus élevée chez la femme. Les patients diabétiques ont un risque annuel de plus de 3 % de développer une insuffisance cardiaque (1, 2). Par ailleurs, parmi les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, 15 à 20 % sont diabétiques (3). Le pronostic de ces patients est plus sombre que celui des insuffisants cardiaques non diabétiques (4). Le risque est identique chez l'homme et la femme, celle-ci perdant, lorsqu'elle souffre d'un diabète, l'effet protecteur de son statut hormonal.

Quand elle se déclare chez un patient diabétique, l'insuffisance cardiaque est, dans la plupart des cas, la conséquence d'une cardiopathie ischémique. Cette dernière est souvent accompagnée de plusieurs autres facteurs de risque (hypertension artérielle, obésité, syndrome métabolique...) qui accélèrent l'évolution de la maladie. Les patients diabétiques supportent d'autant moins ces agressions que leur myocarde est déjà altéré par la cardiomyopathie dia-

CONGESTIVE HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS

SUMMARY : Diabetic patients frequently develop heart failure and have a guarded prognosis because of the combination of diabetic cardiomyopathy, hypertension and ischaemic heart disease. The lack of patient awareness of the association between diabetes and cardiovascular disease contributes to the risk of heart failure in the diabetic population. Therefore, physicians should consider the risk of comorbidities and use appropriate screening tests to achieve early identification and initiate preventive strategies. There is evidence suggesting that adequate glycaemic control may improve cardiac metabolism and myocardial function in diabetics with heart failure. Improvement in cardiac function engendered by neurohumoral inhibition is associated with a decrease in mortality that is at least as great in the diabetic patients with heart failure as it is in the non diabetic patients. However, several therapeutic interventions have not yet been specifically validated in diabetic subjects. Thus, physicians should be encouraged to use therapies tested in the diabetic population, such as β -blockers and ACE inhibitors. Diabetic patients would benefit from more aggressive preventive programs aimed at reducing the incidence of cardiovascular morbidity and mortality.

KEYWORDS : *Diabetes mellitus - Diabetic cardiomyopathy - Heart failure*

bétique (figure 1) (3). Cet article fait le point sur ces divers éléments.

CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE

La maladie coronaire est la première cause de morbidité et de mortalité chez la personne diabétique (5). De plus, un patient diabétique sans antécédent d'infarctus du myocarde a un risque de développer un syndrome coronaire aigu quasiment identique à celui d'un patient non diabétique qui a un antécédent d'infarctus (6,7).

Chez le sujet diabétique, la pathogénie de l'athérosclérose est la même que chez la personne non diabétique, mais la pathologie progresse plus rapidement (8). L'inflammation intinale trouve son origine dans l'accumulation sous endothéliale de cholestérol-LDL oxydés. Elle intervient à plusieurs niveaux du développement de l'athérosclérose :

- activation de l'endothélium et recrutement des monocytes et lymphocytes;
- production locale et systémique de cytokines pro-inflammatoires;
- production de protéases matricielles favorisant la déstabilisation de la plaque;
- induction de l'apoptose des cellules de la plaque et formation du noyau lipidique procoagulant.

(1) Etudiant, 4ème doctorat

(2) Chef de clinique adjoint, Service de Cardiologie

(3) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, Liège

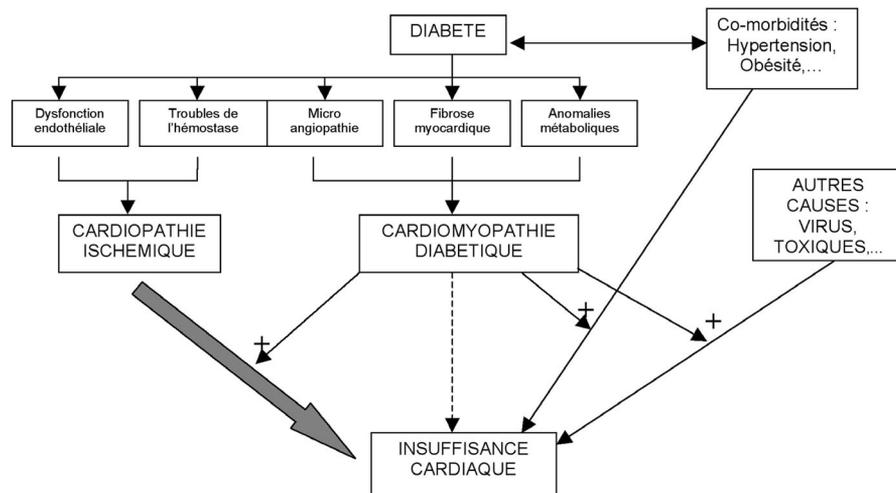


Figure 1 : Mécanismes de l'insuffisance cardiaque chez le diabétique.

Le diabète amplifie chacune de ces étapes puisque l'hyperglycémie est responsable du blocage de la NO synthase endothéliale et de la formation de radicaux libres oxygénés (9). Cette double action empêche la production de NO. Celui-ci ne peut donc exercer ses effets vaso-protecteurs : empêcher l'activation plaquettaire, inhiber l'adhérence des leucocytes à l'endothélium, diminuer la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses. Cette dysfonction endothéliale accélère la formation de l'athérosclérose.

L'obstruction vasculaire est également favorisée par des troubles de la coagulation et de la fonction plaquettaire associés au diabète. D'une part, la coagulation est favorisée par l'augmentation du fibrinogène, du facteur VII, de l'activation et de l'agrégation plaquettaires (thromboxane A2, récepteurs GP IIb/IIIa); d'autre part, la fibrinolyse est réduite par l'augmentation du PAI-1 et de la lipoprotéine (a) (6-10).

Les caractéristiques des plaques d'athérosclérose des patients diabétiques les rendent moins stables que celles des non diabétiques. Ces plaques sont, en fait, plus inflammatoires, possèdent un noyau lipidique plus important, contiennent plus de macrophages et plus de cellules musculaires lisses en apoptose (8).

L'athérosclérose des patients diabétiques est plus diffuse; elle touche aussi bien les segments proximaux que distaux des vaisseaux coronaires (6). Elle est également plus sévère et l'ischémie est plus fréquemment silencieuse (11).

SYNDROME MÉTABOLIQUE ET OBÉSITÉ

Associé à la formation de l'athérosclérose (4), le syndrome métabolique, par les éléments qui le composent, est un facteur de risque important d'insuffisance cardiaque. Chaque composant de

ce syndrome joue un rôle significatif dans le développement de la cardiopathie ischémique et de l'insuffisance cardiaque qui peut en résulter (12). Il existe une relation directe entre le nombre d'éléments du syndrome métabolique présents chez un individu et la mortalité cardiovasculaire (13) (Tableau I).

L'obésité est bien connue comme facteur de risque d'insuffisance cardiaque (14). Elle est responsable, à elle seule, du développement d'une insuffisance cardiaque chez 11 % des hommes et 14 % des femmes. L'obésité entraîne une surcharge hémodynamique et l'activation de systèmes neuroendocriniens. Avec l'augmentation de la masse grasse, les adipocytes augmentent leur sécrétion de leptine et diminuent celle d'adiponectine. La diminution des taux d'adiponectine contribue à augmenter l'insulinorésistance. Un déficit ou un manque de réponse à l'action de la leptine entraîne une accumulation ectopique de lipides. Cette accumulation de lipides entraîne une lipoapoptose qui peut toucher les cardiomyocytes et les cellules β du pancréas. Les tissus graisseux possèdent également des systèmes rénine-angiotensine locaux qui participent à la production d'angiotensine II (7).

CARDIOMYOPATHIE DIABÉTIQUE

DÉFINITION

Cette entité a été pour la première fois décrite en 1972, sur base d'observations faites chez quatre patients diabétiques décédés d'insuffisance cardiaque sans hypertension, sans cardiopathie ischémique, ni maladie valvulaire ou anomalie génétique (15).

Le concept de cardiomyopathie diabétique (16, 17) se réfère à un processus qui touche le

TABLEAU I : FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Age : plus de 35 ans
Diabète de type 2 depuis 10 ans
Diabète de type 1 depuis 15 ans
Tabac, HTA, antécédents familiaux, obésité, dyslipémie
Atteinte micro-vasculaire (rétine, néphron, micro-albuminurie)
Maladie vasculaire périphérique
Neuropathie autonome

myocarde de patients diabétiques et peut s'exprimer de différentes façons : hypertrophie ventriculaire, dysfonction systolique, dysfonction diastolique ou une combinaison de ces trois éléments. Il est basé sur l'idée que le diabète est responsable de modifications cellulaires qui ont des répercussions fonctionnelles. Si cette atteinte du myocarde joue un rôle en tant que tel dans le développement d'une insuffisance cardiaque, elle altère également l'adaptation du myocarde aux autres agressions qu'il subit (infarctus, hypertension,...). La cardiopathie diabétique est, notamment, responsable d'une diminution de la réserve coronaire. Elle est également à l'origine d'une diminution d'adaptation du tissu épargné après un infarctus.

MODIFICATIONS STRUCTURELLES ET FONCTIONNELLES

L'hypertrophie ventriculaire qui peut se voir dans la cardiomyopathie diabétique possède les

mêmes caractéristiques délétères que celle qui se développe en cas d'hypertension artérielle. Elle est associée, chez des patients diabétiques de type 2, à une augmentation de la CRP et à l'apparition d'une micro-albuminurie.

Dans la cardiomyopathie diabétique, la dysfonction systolique est tardive et survient alors que la dysfonction diastolique est déjà sévère. Cette situation s'accompagne d'une mortalité annuelle de 15 à 20 %.

BASES MOLÉCULAIRES

Plusieurs facteurs sont associés à l'apparition de la cardiomyopathie diabétique; les mécanismes exacts restent toutefois discutés. L'hyperglycémie, en empêchant la formation de NO, peut créer un état pro-inflammatoire qui est responsable secondairement de dépôts de collagène et de la survenue d'une fibrose myocardique. L'orientation préférentielle du métabolisme du cœur diabétique vers l'utilisation d'acide gras s'accompagne d'un blocage de la glycolyse et de la formation d'ATP nécessaire aux échanges calciques. L'altération de ces échanges contribue à la dysfonction diastolique. Chez ces patients, l'expression tissulaire de la protéine kinase C est accrue, ce qui réduit le débit sanguin tissulaire, favorise les dépôts extracellulaires, affine la membrane basale des capillaires et altère les processus de néo-vascularisation. Un inhibiteur spécifique de la protéine kinase C est en cours d'évaluation clinique (phase III). Le système rénine-angiotensine-aldostérone participe également au processus (tableau II). L'angiotensine II

TABLEAU II : EFFETS AUTOCRINES, PARACRINES ET ENDOCRINES DE L'ANGIOTENSINE II

Effets	Mécanismes
Vasoconstriction (particulièrement coronaire et rénale)	Action directe Production d'endothéline Production de super oxyde qui diminue la disponibilité du NO
Rétention sodée	Effet direct sur le néphron proximal Sécrétion d'aldostérone
Rétention hydrique	Induction de la soif Libération de vasopressine
Hypertrophie et fibrose des myocytes et des cellules musculaires lisses	Libération de facteurs de croissance : TGF- β 1, ET-1 et IGF-1 Action directe possible par la stimulation de glycoprotéines matricielles et métallo protéases Sécrétion d'aldostérone
Stress oxydatif (nécrose et apoptose des cardiomyocytes)	Formation de super oxyde (NADH/NADPH oxydase)
Thrombose	Augmentation PAI-1 Augmentation de l'agrégation et de l'adhésion des plaquettes.
Inflammation	Induction de l'expression d'IL-6, TNF- α et molécules d'adhésion.

et l'aldostérone stimulent la synthèse de collagène et favorisent ainsi la fibrose myocardique.

FACTEURS DE COMORBIDITÉ

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

On estime que 50 à 70 % des patients diabétiques de type 2 souffrent d'hypertension. Si cette dernière se développe avec le temps dans le diabète de type 1, elle est souvent présente au moment du diagnostic en cas de diabète de type 2. Le lien entre la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinisme réactionnel et le développement d'une hypertension n'est pas clair. Certains traitements anti-hypertenseurs (thiazides et bêta-bloquants) ont une action délétère sur la tolérance au glucose. Il a été démontré que pour qu'un patient hypertendu développe un diabète, il fallait, en plus de l'action de ces classes médicamenteuses, une susceptibilité génétique conduisant à une dysfonction des cellules β du pancréas (7).

L'hypertension artérielle est responsable de dommages au sein du myocarde : altérations des protéines de contraction, fibrose myocardique et hypertrophie. Cette hypertrophie ventriculaire entraîne des besoins accrus en oxygène et une capacité diminuée de relaxation du muscle. Elle est donc responsable d'une situation mixte de dysfonction systolique et diastolique (1,18).

NEUROPATHIE AUTONOME

La dysfonction du système nerveux autonome cardiaque est une complication fréquente du diabète. Ses effets sont multiples, notamment la disparition de la perception de la douleur angineuse. Un autre effet est la diminution du tonus vagal qui est responsable d'une fréquence cardiaque moyenne plus élevée avec moins de variabilité sinusale. La balance entre le système parasympathique et sympathique est fortement en faveur de ce dernier. L'hyperactivité du système sympathique est associée à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, à une augmentation de la pression artérielle, à un risque accru de mort subite par arythmie et au développement de l'insuffisance cardiaque (18).

NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

La néphropathie diabétique est une complication classique de l'atteinte de la microcirculation chez le patient diabétique. Le risque cardio-vasculaire associé au diabète est fortement majoré lorsque le sujet diabétique développe une insuffisance rénale (19). Les lésions du rein peuvent être responsables d'une hypertension qui peut aggraver, à son tour, l'atteinte rénale. La microalbuminurie est également associée à un risque accru d'insuffisance cardiaque (19).

TRAITEMENT

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

Le contrôle de la glycémie doit être strict. Il permet de rééquilibrer l'utilisation du glucose par rapport aux acides gras et de réduire la dysfonction endothéliale. Cependant, nous connaissons encore peu l'effet du contrôle glycémique sur le devenir des patients avec insuffisance cardiaque (6, 7, 20).

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)

Les IEC ont plusieurs actions : ils améliorent la fonction ventriculaire, ils réduisent le remodelage ventriculaire et le risque de mort subite. Il a été démontré qu'ils réduisaient la mortalité et la morbidité (insuffisance cardiaque) chez les patients diabétiques. Les inhibiteurs du récepteur AT1 de l'angiotensine II sont moins efficaces sur la mortalité de l'insuffisance cardiaque que les IEC, peut-être parce qu'ils n'augmentent pas la concentration en bradykinine. Ils restent cependant très efficaces en terme de morbidité et représentent surtout une bonne alternative lors d'une intolérance aux IEC (toux) (1, 3, 7).

BÊTA-BLOQUANTS

Les bêta-bloquants ont été insuffisamment utilisés chez les personnes diabétiques par peur de l'atténuation des symptômes d'hypoglycémie, de l'augmentation de la résistance à l'insuline et de l'aggravation de la dyslipémie. Les effets bénéfiques de l'utilisation des bêta-bloquants chez les patients diabétiques ont été démontrés. Ils améliorent la survie, diminuent la fréquence de récurrence d'infarctus du myocarde et le risque de mort subite. Ils bloquent la stimulation β -adrénergique, préviennent et inversent le remodelage cardiaque, améliorent la fonction ventriculaire. La troisième génération de bêta-bloquants (carvédilol) convient plus particulièrement. Ils présentent une affinité pour trois types de récepteurs : β_1 , β_2 , α_1 , ce qui permet de bénéficier des avantages des bêta-bloquants sans trop souffrir de leurs effets secondaires (1, 3, 7, 21).

Les bêta-bloquants peuvent être associés aux IEC pour prévenir la survenue d'une insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques à haut risque.

DIURÉTIQUES

Les diurétiques sont indiqués pour le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque. Les données disponibles viennent d'études sur le traitement de l'hypertension. Il en ressort une préférence pour l'utilisation des diurétiques de l'anse en raison de leur moindre nocivité sur le métabolisme que les dérivés thiazidiques (20).

THIAZOLIDINEDIONES

On recommande actuellement la prudence pour l'utilisation des glitazones, nouveaux anti-diabétiques oraux qui améliorent la sensibilité à l'action de l'insuline, chez les patients diabétiques en classe NYHA 1 ou 2, en raison du risque d'augmentation de la rétention hydrosodée (oedème) décrit avec ces médicaments (1). Les thiazolidinediones sont contre-indiquées chez les patients en classe NYHA 3 ou 4, depuis la description d'exacerbation de la décompensation cardiaque.

CONCLUSIONS

Les patients diabétiques ont un risque élevé de développer une insuffisance cardiaque. L'athérosclérose, souvent responsable d'insuffisance cardiaque, est plus sévère, plus diffuse et se développe plus insidieusement en présence de diabète. Plusieurs pathologies accélèrent ce processus : certaines sont causées par le diabète après de longues années d'évolution (néphropathie, dysautonomie), d'autres sont associées plus précocement au développement du diabète (syndrome métabolique, obésité, hypertension). De plus, la cardiomyopathie diabétique diminue les capacités d'adaptation et de régénération du myocarde. Le praticien doit être très attentif à la reconnaissance de ces pathologies et facteurs de risque afin de mettre en place une prise en charge énergique. Celle-ci doit viser à limiter le développement de la cardiopathie ischémique, mais aussi veiller au bon contrôle de la glycémie. L'utilisation des IEC et des bêta-bloquants devrait se généraliser en vue de prévenir le remodelage myocardique. Cette population à haut risque de maladies cardio-vasculaires va connaître une importante augmentation dans les prochaines années. Déployons tous nos efforts pour éviter à ces patients l'évolution péjorative vers l'insuffisance cardiaque.

RÉFÉRENCES

- Bell DS.— Heart failure : the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2433-2441.
- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, et al.— Congestive heart failure in type 2 diabetes : prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 1614-1619.
- Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, et al.— Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol*, 2003, **2**, 1-16.
- Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al.— Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*, 1996, **77**, 1017-1020.
- Légrand D, Légrand V.— La maladie coronarienne diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 526-530.
- Wilson Tang WH, Maroo A, Young JB.— Ischemic heart disease and congestive heart failure in diabetic patients. *Med Clin North Am*, 2004, **88**, 1037-1061.
- Srikanthan P, Hsueh W.— Preventing heart failure in patients with diabetes. *Med Clin North Am*, 2004, **88**, 1237-1256.
- A. Tedgui.— Physiopathologie de l'athérosclérose chez le diabétique. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004, **97**, spécial III:13-6.
- Defraigne J.O.— Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète ? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 472-478.
- Pickup JC, Williams G.— *Textbook of Diabetes*. Blackwell Science Ed. 1997.
- Valensi P.— La maladie coronarienne silencieuse chez les patients diabétiques. Les nouvelles recommandations. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 531-535.
- Hayden MR, Tyagi SC.— Myocardial redox stress and remodeling in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and congestive heart failure. *Med Sci Monit*, 2003, **9**, SR35-SR52.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al.— Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the METS-GREECE Multicentre Study. *Curr Med Res Opin*, 2004, **20**, 1691-1701.
- Nanchahal K, Morris JN, Sullivan LM, et al.— Coronary heart disease risk in men and the epidemic of overweight and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2005, **29**, 317-323.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al.— New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 1972, **30**, 595-602.
- Cosson S, Kevorkian JP.— Left ventricular diastolic dysfunction : an early sign of diabetic cardiomyopathy ? *Diabetes Metab*, 2003, **29**, 455-466.
- Hayat SA, Patel B, Khattar RS, et al.— Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci (Lond)*, 2004, **107**, 539-557.
- Lim HS, Macfadyen RJ, Lip GY.— Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 1737-1748.
- Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al.— Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 855-860.
- Solang L, Malmberg K, Ryden L.— Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J*, 1999, **20**, 789-795.
- Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al.— The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42**, 914-922.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. L. Piérard, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège