

Communication

Diabète et insuffisance cardiaque : données épidémiologiques et implications thérapeutiques.

MOT-CLÉS : DIABÈTE. INSUFFISANCE CARDIAQUE. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES. GLP1 ANALOGUES. SGLT INHIBITEURS.

Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology and therapeutic implications.

KEY-WORDS: DIABETES MELLITUS. HEART FAILURE. PHARMACOLOGICAL TREATMENT. CLINICAL TRIALS. GLP1 ANALOGUES. SGLT INHIBITORS.

Michel KOMAJDA*

Michel Komajda déclare avoir des activités d'orateur ou de consultant avec les laboratoires SERVIER, NOVARTIS, SANOFI, MSD et NOVO NORDISK.

RÉSUMÉ

L'association d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance cardiaque est fréquente et induit un risque accru de mortalité intra-hospitalière ou extra-hospitalière et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le traitement de l'insuffisance cardiaque du patient diabétique n'est pas différent de celui préconisé chez le patient non diabétique mais le risque d'hyperkaliémie ou de détérioration de la fonction rénale est accru lors de l'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone. La sécurité d'emploi des anciens médicaments antidiabétiques vis-à-vis du risque d'insuffisance cardiaque est mal connue en l'absence d'essais contrôlés randomisés. La metformine et l'insuline ne semblent pas associées à une augmentation de risque mais un doute subsiste pour les sulfamides hypoglycémiantes. Le traitement du diabète du patient insuffisant cardiaque à fraction d'éjection altérée contre-indique l'utilisation des glitazones. La saxagliptine est associée à un sur risque d'insuffisance cardiaque mais non la sitagliptine. Un doute subsiste sur le risque induit par les analogues GLP1. Les inhibiteurs SGLT2 réduisent significativement le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et sont actuellement testés dans cette dernière indication.

SUMMARY

The combination of type 2 diabetes mellitus and heart failure is frequent and is associated with an increased risk of hospital, or outdoor post discharge deaths and of hospitalizations for heart failure. Medical treatment of heart failure is similar in patients with and without diabetes but renin angiotensin aldosterone inhibitors are associated with an increase in the risk of hyperkalemia or deterioration of the renal function. Safety of metformin and insulin regarding the risk of heart failure looks satisfactory but sulfonyl ureas might increase this risk based on observational studies. Reduced left ventricular ejection fraction in patients with heart failure is a contraindication for the use of thiazolidine- diones. An increased risk of heart failure hospitalizations is observed with saxagliptin but not with sitagliptin. The safety of GLP1 analogues in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction remains unclear. SGLT2 inhibitors reduce significantly hospitalizations for heart failure and are currently under evaluation in heart failure with and without diabetes mellitus.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Michel KOMAJDA

Article reçu le 12 mars 2018, accepté le 23 avril 2018

INTRODUCTION

Le diabète sucré et l'insuffisance cardiaque sont des pathologies de masse qui touchent des centaines de millions de patients. Les travaux récents laissent penser qu'environ 400 millions de personnes sont porteuses d'un diabète sucré notamment dans les pays émergents en raison du changement du mode de vie. [1] Pour l'insuffisance cardiaque, les estimations de prévalence sont d'environ 2 % de la population générale. De ce fait, de nombreux patients porteurs d'une insuffisance cardiaque sont également diabétiques ; inversement, de nombreux diabétiques vont, au cours de leur existence, développer une insuffisance cardiaque. La prévalence de cette complication a été longtemps sous- évaluée par rapport au risque de développement d'une maladie coronaire mais depuis une quinzaine d'années de multiples études ont clairement démontré que l'insuffisance cardiaque est une complication majeure du diabète sucré.

L'objet de cet article est de revoir les données épidémiologiques concernant l'association diabète de type 2 / insuffisance cardiaque, l'impact de cette association sur le pronostic et les particularités de la prise en charge du diabétique porteur d'une insuffisance cardiaque.

Données épidémiologiques

La prévalence des hospitalisations dues à l'apparition d'une insuffisance cardiaque au cours du diabète sucré a été largement sous-estimée et l'analyse des événements survenant dans les groupes «contrôle des grands essais de stratégie de niveau d'hémoglobine glyquée conduits dans le diabète, montre que ces événements sont parfois aussi fréquents que les événements coronariens. Par ailleurs, les études observationnelles telles que le registre REACH qui a inclus une proportion importante de diabétiques de type 2 dans une population à haut risque cardiovasculaire, montrent que le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est accru d'environ 30 % par rapport aux patients non diabétiques.[2] Une récente méta-analyse regroupant plus de 70.000 patients avec un diabète type 2, suggère que chaque augmentation d'un point de l'hémoglobine A1c est associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 20 %.[3]

De même, l'analyse des récents essais cliniques conduits dans l'insuffisance cardiaque montre que la proportion de patients atteints de diabète était de 30 à 40 %, quel que soit le type d'insuffisance cardiaque concernée (insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, insuffisance cardiaque aiguë / décompensée). Ces données sont confortées par l'analyse des registres internationaux qui retrouvent un pourcentage similaire de patients diabétiques et la prévalence du diabète peut d'ailleurs être supérieure dans les registres d'insuffisance cardiaque constituée dans certaines régions comme le Moyen-Orient.

La fréquence de l'association diabète de type 2 - insuffisance cardiaque n'est probablement pas uniquement due à la prévalence élevée de ces deux pathologies : l'existence d'une athérosclérose coronaire précoce et accélérée, de facteurs de risque communs au diabète et à l'insuffisance cardiaque, d'une dysfonction endothéliale et enfin d'une authentique cardiomyopathie diabétique sans atteinte des gros troncs coronaires peut contribuer à l'apparition d'une insuffisance cardiaque chez le diabétique. Réciproquement, l'hypo-perfusion du pancréas due à la diminution du débit cardiaque, la sédentarité induite par la fatigabilité anormale et l'essoufflement, la stimulation chronique des systèmes neuro-hormonaux (système sympathique, système rénine angiotensine aldostérone), la fonte musculaire et le

relargage de cytokines potentiellement toxiques pour le pancréas ou le foie expliquent pourquoi l'insuffisance cardiaque peut favoriser le développement d'un diabète.

La coexistence d'un diabète et d'une insuffisance cardiaque n'est pas seulement associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque mais également de celui de décès intra-hospitalier ou à distance de l'hospitalisation. En particulier, le niveau de glycémie à l'admission chez un insuffisant cardiaque est un facteur prédictif puissant de décès intra-hospitalier.[4]

Prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez le diabétique

Le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée n'est pas fondamentalement différent chez le diabétique par rapport au patient non diabétique : les analyses des sous-groupes de patients diabétiques inclus dans les grands essais de morbi-mortalité montrent que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bêtabloquants, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes, l'ivabradine et le sacubitril / valsartan induisent un bénéfice sur la mortalité et les hospitalisations d'amplitude voisine de celui observé chez les patients non diabétiques.

La sécurité d'emploi de ces grandes classes médicamenteuses est également bonne à l'exception d'un risque accru d'hyperkaliémie ou de détérioration de la fonction rénale avec les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone. Ces effets secondaires ont en particulier bien été mis en évidence dans l'étude CHARM avec le candesartan et l'étude EMPHASIS HF avec l'eplerenone et ont été confirmés par des études observationnelles.[5-7] Il est donc recommandé de surveiller la kaliémie et la fonction rénale lors de l'initiation de ces classes thérapeutiques chez les patients insuffisants cardiaques porteurs d'un diabète.

Pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, fréquente chez le diabétique, les recommandations internationales font le constat de l'absence de données robustes fondées sur les preuves à l'exception d'une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque qui a été observée avec le candesartan et avec la spironolactone (étude TOPCAT) au prix d'un risque d'hyperkaliémie et ceci vaut à la fois pour le patient diabétique et pour le non diabétique.[8]

Traitement du diabète chez l'insuffisant cardiaque

Anciens médicaments anti-diabétiques

Du fait de l'ancienneté de l'utilisation de la metformine, des sulfamides hypoglycémiantes et de l'insuline, les données fondées sur les preuves scientifiques accumulées dans le cadre d'essais contrôlés et randomisés manquent pour ces classes de médicaments et l'essentiel des informations est fourni par les études observationnelles.

Pour la metformine, il existe une contre-indication « classique » à son emploi chez l'insuffisant cardiaque décompensé en raison du risque d'acidose lactique. Cette complication est en réalité exceptionnelle et les études de registres suggèrent au contraire un bénéfice sur la mortalité ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiantes. A contrario, des études observationnelles de grande taille suggèrent que le risque d'insuffisance cardiaque est significativement augmenté avec les sulfamides hypoglycémiantes de première génération par rapport à la metformine.[9]

Un traitement par insuline peut être associé à une rétention hydrosodée et à une activation du système nerveux sympathique au cours des épisodes d'hypoglycémie mais les craintes concernant l'emploi de cette classe chez les insuffisants cardiaques ne sont pas confirmées lors de l'analyse d'études observationnelles et l'utilisation de l'insuline glargine dans l'essai contrôlé et randomisé ORIGIN ne s'est pas accompagnée d'un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. [10]

Nouveaux anti-diabétiques

Thiazolidine-diones

La pioglitazone et la rosiglitazone sont associées à un risque bien démontré de décompensation d'insuffisance cardiaque qui est liée à la régulation vers le haut d'un canal sodique rénal conduisant à une rétention hydrosodée sous l'action de cette classe. Ces deux molécules ne sont plus disponibles en France mais sont commercialisées dans un certain nombre de pays et ne doivent donc pas être employées chez les patients avec insuffisance cardiaque documentée ou dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4)

Cette nouvelle classe de médicaments antidiabétiques est très largement utilisée et des études de sécurité d'emploi de grande échelle ont été conduites à la demande des autorités d'enregistrement pour tester leur sécurité cardiovasculaire, notamment vis-à-vis du risque d'événements ischémiques myocardiques. Les résultats concernant le risque d'accident coronarien aigu sont rassurants mais l'étude testant la saxagliptine, SAVOR TIMI 53 a retrouvé une augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 27 % dans une population de diabétiques de type II porteurs pour la majorité d'entre eux d'une maladie cardiovasculaire avérée. [11] Ce sur-risque apparaissait de façon précoce après l'initiation du traitement puis se maintenait de façon stable au cours de l'essai clinique. Plusieurs facteurs de risque d'insuffisance cardiaque sous saxagliptine ont été identifiés : âge élevé, antécédent d'insuffisance cardiaque, élévation du taux plasmatique de peptide natriurétique de type B, mais aucune explication biologique plausible n'a été retrouvée pour expliquer ce risque accru d'insuffisance cardiaque. La DPP4 dégrade un certain nombre de substrats incluant des peptides vaso-actifs tels que neuro peptide Y, endothéline ou angiotensine II mais elle dégrade également le peptide natriurétique de type B (BNP). Son inhibition par la saxagliptine devrait donc augmenter la durée de vie de ce peptide qui est associé à des effets cardiovasculaires bénéfiques. Il n'y a donc pas d'explication apportée au risque d'insuffisance cardiaque observé dans SAVOR TIMI 53 et l'hypothèse d'un effet du hasard ne peut être exclue dans une étude qui a inclus une population très importante de patients. Les craintes concernant le risque d'insuffisance cardiaque par l'emploi d'un inhibiteur DPP4 ont été en outre alimentées par l'observation d'une augmentation non spécifique du risque d'insuffisance cardiaque avec un autre inhibiteur, l'alogliptine, testé au décours d'un syndrome coronaire aigu dans l'étude EXAMINE. [12]

Par contre, un autre inhibiteur DPP4, la sitagliptine, a également été testé dans une étude de morbi mortalité de grande ampleur, TECOS, et aucune augmentation du risque d'insuffisance cardiaque n'a été observé dans cette étude.[13] Compte tenu de ces résultats divergents, il convient par précaution d'éviter la saxagliptine et de donner la préférence à la sitagliptine lorsque l'introduction d'un inhibiteur DPP4 est discutée chez un diabétique porteur d'une insuffisance cardiaque avérée.

Analogues du glucagon like peptide 1 (GLP1)

Plusieurs analogues du GLP1 ont été récemment testés dans des populations de diabétiques à haut risque cardiovasculaire. Le liraglutide à longue durée d'action a été testé dans l'étude LEADER tandis que le semaglutide, à très longue durée d'action, a été testé dans l'étude SUSTAIN 6.[14,15] Dans ces deux études, une réduction significative du critère composite principal cardio-vasculaire a été observée ainsi qu'une réduction non significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cependant, deux études de preuve de concept conduites chez des insuffisants cardiaques décompensés ou chroniques avec ou sans diabète et à fraction d'éjection altérée montrent un signal négatif sur les critères de jugement chez des patients traités par liraglutide. [16, 17] Une explication avancée est que les analogues GLP1 augmentent la fréquence cardiaque et il est clairement établi que l'augmentation de la fréquence cardiaque a un effet délétère chez les insuffisants cardiaques.

L'analyse des sous-groupes de patients ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque et inclus dans LEADER et SUSTAIN ne montre pas d'augmentation du risque de décompensation mais la fonction cardiaque de ces patients n'a pas été caractérisée et il est probable qu'une proportion importante de ces patients avait une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, situation dans laquelle les effets des GLP1 analogues sont inconnus.

Compte tenu de ces résultats, une interrogation demeure donc sur l'innocuité des analogues GLP1 lorsqu'ils sont utilisés chez des diabétiques avec insuffisance cardiaque avérée avec altération de la fraction d'éjection.

Inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose (SGLT)

Dans les conditions normales, un co-transporteur du sodium et du glucose agit au niveau du tube contourné proximal pour réabsorber la totalité du glucose filtré par les glomérules et explique qu'il n'y a pas de glucose dans les urines. Deux isoformes de ce co-transporteur existent : le type I prédominant au niveau de l'intestin, le type 2 prédominant au niveau du tube contourné proximal. Le blocage de ce co-transporteur par divers inhibiteurs entraîne une diurèse osmotique riche en glucose expliquant l'effet bénéfique sur la glycémie. Du fait du couplage de la réabsorption du glucose avec celle de sodium, l'inhibition du co-transporteur est également associée à une excrétion accrue de sodium dans les urines. Plusieurs inhibiteurs ont été testés sur des populations de diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. L'empagliflozine et la canagliflozine, deux inhibiteurs sélectifs du SGLT2 ont été évaluées dans les essais EMPAREG, OUTCOME et CANVAS respectivement. [18, 19] Dans les deux essais, une réduction de la mortalité cardiovasculaire et une diminution spectaculaire des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été observées. Le mécanisme de l'effet bénéfique sur la survenue d'une insuffisance cardiaque demeure débattu : si l'effet diurétique qui ne s'accompagne pas d'une activation du système rénine angiotensine joue certainement un rôle lors de l'initiation du traitement, cet effet a tendance à s'estomper au fil du temps. Plusieurs autres hypothèses ont été formulées, incluant la baisse de pression artérielle, un effet bénéfique sur la compliance aortique, une réorientation du métabolisme myocardique qui devient plus efficace ou enfin une diminution de la charge en sodium des cardiomyocytes améliorant le couplage excitation contraction. L'effet majeur et inattendu de cette classe de médicaments sur les événements insuffisance cardiaque a conduit plusieurs compagnies qui développent ces inhibiteurs à initier des études de morbi-mortalité sur des populations d'insuffisants cardiaques avec ou sans diabète et à fraction d'éjection préservée ou altérée. Les résultats de ces études devraient être disponibles dans les toutes prochaines années.

CONCLUSION

L'association du diabète de type 2 et de l'insuffisance cardiaque est fréquente et associée à un mauvais pronostic. Elle s'accompagne en outre d'un risque accru d'hospitalisation pour décompensation cardiaque.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque du diabétique n'a pas de spécificité par rapport au patient non diabétique. Par contre, le traitement du diabète de l'insuffisance cardiaque présente des spécificités et certaines classes thérapeutiques sont associées à un risque accru ou au contraire diminué d'insuffisance cardiaque.

1. RÉFÉRENCES

- [1] Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet*. 2016;387:1513-30.
- [2] Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al; REACH Registry Investigators. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132:923-31.
- [3] Erqou S, Lee CT, Suffoletto M, et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:185-93.
- [4] Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. ; ESC-HFA HF Long-Term Registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:54-65.
- [5] Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al; CHARM Program Investigators. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1959-66.
- [6] Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail*. 2014;7:51-8.
- [7] Michel A, Martín-Pérez M, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:205-13.
- [8] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-92.
- [9] Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral anti-diabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;339:b4731.
- [10] Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-28.

- [11] Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators.* Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579-88.
- [12] White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
- [13] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.
- [14] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
- [15] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
- [16] Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:500-8.
- [17] Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:69-77.
- [18] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
- [19] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.