

Revue générale

Insuffisant cardiaque diabétique : des espoirs ?

RÉSUMÉ : Le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquentes de l'insuffisance cardiaque (IC), que la fraction d'éjection soit réduite ou préservée. L'existence d'un diabète aggrave le pronostic de l'IC aiguë ou chronique. Le diabète est à l'origine d'une cardiomyopathie diabétique générant une dysfonction myocardique systolique et diastolique. Une cardiopathie hypertensive et/ou ischémique lui est fréquemment associée.

Le traitement de l'IC est peu influencé par l'existence d'un diabète. Le choix des hypoglycémiant oraux est modifié par l'existence d'une IC. Les glitazones et certains inhibiteurs de DPP4 sont contre-indiqués et les sulfamides d'utilisation difficile, du fait du risque d'hypoglycémie. La metformine est recommandée en association avec les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose qui diminuent la fréquence d'apparition d'une IC chez les diabétiques à risque et améliorent le pronostic des insuffisants cardiaques quelle que soit la valeur de leur fraction d'éjection ventriculaire gauche.



**M. GALINIER^{1,2}, P. FOURNIER¹,
S. CAZALBOU¹, R. ITIER¹, E. CARIU¹,
C. DELMAS^{1,2}, C. BIENDEL-PICQUET¹,
O. LAIREZ^{1,2}, J. RONCALLI¹,**

¹Fédération des services de Cardiologie,
CHU TOULOUSE-RANGUEIL.

²Université Paul Sabatier-Toulouse III ; faculté
de Santé, département Médecine-Maïeutique-
Paramédicaux, TOULOUSE.

Le diabète est l'une des comorbidités les plus fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque [1, 2], quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection. Il assombrit le pronostic de la maladie [3], d'autant plus qu'il participe à l'aggravation de la fonction rénale. Si le traitement de l'IC est peu influencé par l'existence d'un diabète, la coexistence de ces deux pathologies impose une prise en charge spécifique du contrôle glycémique, avec une cible différente d'hémoglobine glyquée et une utilisation réfléchie des traitements hypoglycémiant au cours du diabète de type 2 [4].

Les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), qui diminuent le risque d'apparition d'une IC chez les patients diabétiques et améliorent le pronostic des patients insuffisants cardiaques quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche indépendamment de leur statut glycémique, constituent le traitement hypoglycémiant de choix

des patients diabétiques à risque d'insuffisance cardiaque ou insuffisants cardiaques, possédant une recommandation de classe I [5].

Que disent les grands essais cliniques ?

La prévalence du diabète dans les essais thérapeutiques et les études de cohorte consacrées à l'IC varie de 24 à 48 % dans l'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER) et de 30 à 43 % dans l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP). La prévalence du diabète est plus élevée dans les essais les plus récents du fait de l'épidémie d'obésité actuelle. Au cours de l'ICFER, dans l'étude PARADIGM [6], 35 % des patients ont un diabète connu, 13 % un diabète méconnu (hémoglobine à HbA1c strictement supérieure à 6,5 %) et 26 % sont prédiabétiques (hémoglobine à HbA1c comprise entre 6 et 6,4 %). Dans l'étude DAPA-HF [7], 45 % des patients ont un diabète connu.

Revue générale

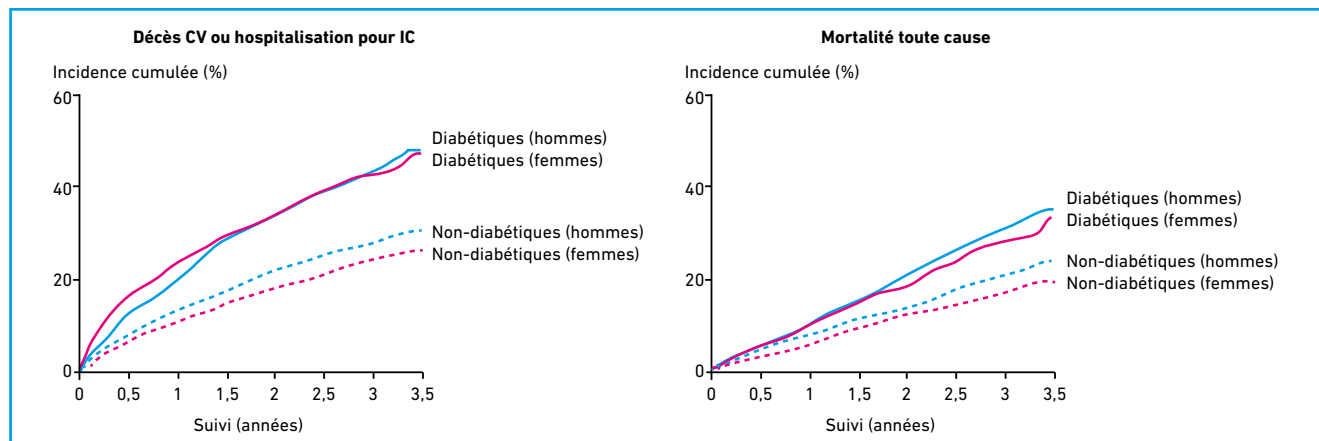


Fig. 1 : Valeur pronostique du diabète au cours de l'IC chronique dans le programme CHARM [12].

Dans ce dernier essai, par rapport aux patients non diabétiques à l'inclusion, les diabétiques ont une IC plus sévère, davantage de comorbidités, notamment une obésité (28 vs 44 %), une insuffisance rénale (36,2 vs 46 %) et une anémie, ce qui confirme l'existence d'un comorbidome caractérisant ces patients. En revanche, le traitement de l'IC est identique dans les deux groupes [8]. De plus, parmi les patients non diabétiques, 67 % avaient un prédiabète et seuls 37 % des sujets avaient une HbA1c normale < 5,7 %, soit 18 % de la population randomisée. Au cours de l'ICFEp, dans l'étude PARAGON, 43 % des patients ont un diabète connu et 49 % une obésité [9]. Enfin, au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, la prévalence d'un diabète connu est de 39,8 %, celle de l'hyperglycémie à jeun (> 1,26 g/L) ou la découverte d'une HbA1c $\geq$ à 6,5 % est de 9,6 % [10].

L'existence d'un diabète assombrit le pronostic au cours des deux types d'insuffisance cardiaque [11], mais sa valeur pronostique semble plus marquée dans l'ICFEp comme l'a montré le programme CHARM (fig. 1 et 2) [12]. L'âge influence la valeur pronostique du diabète au cours de l'IC. Ainsi, si l'existence d'un diabète multiplie par deux le risque de décès à 5 ans des insuffisants cardiaques de moins de 75 ans, cette relation n'est plus retrouvée au-delà [3]. Quant à l'intolérance au glucose, dont la prévalence est

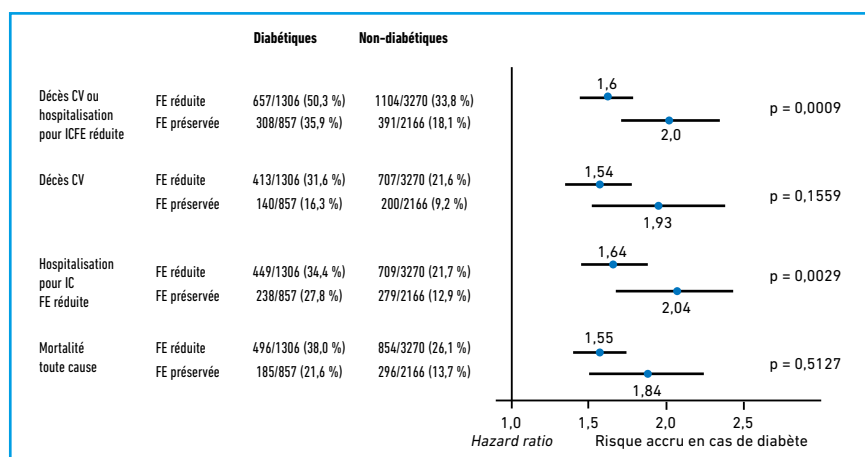


Fig. 2 : Valeur pronostique du diabète au cours des IC à fraction d'éjection réduite et préservée dans le programme CHARM [12].

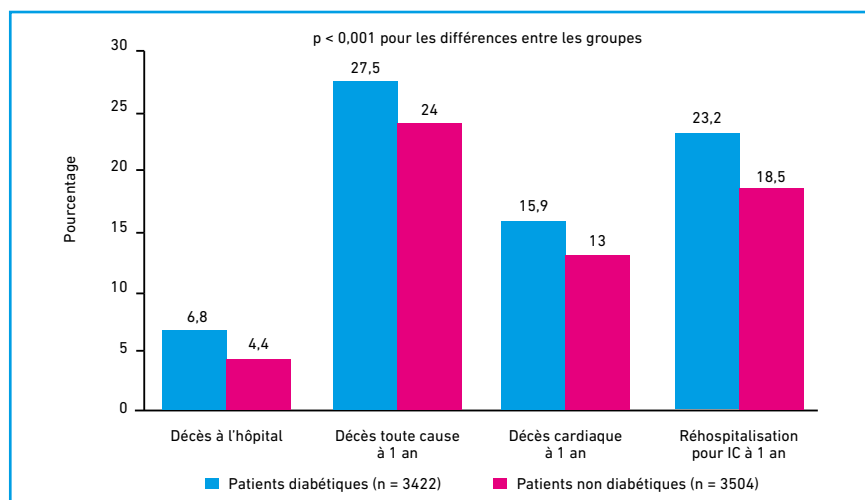


Fig. 3 : Valeur pronostique du diabète au cours de l'IC aiguë [12].

Revue générale

de 12 % dans l'ICFEr comme dans l'ICFEp, sa valeur pronostique est similaire à celle du diabète [13].

Chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë par rapport aux non-diabétiques, le diabète augmente de manière indépendante la mortalité hospitalière de 77 %, de 16 % la mortalité à 1 an et de 32 % les réhospitalisations à 1 an [14] (**fig. 3**). De plus, une glycémie élevée est un prédicteur indépendant de mortalité à 1 mois après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë, autant dans l'ICFEr que dans l'ICFEp [14].

Quelques notions physiopathologiques

IC et diabète sont à l'origine de la création d'un cercle vicieux : d'une part, l'IC en favorisant une insulino-résistance est un facteur de risque d'apparition d'un diabète et, d'autre part, le diabète peut être à l'origine d'une cardiomyopathie diabétique. Sa physiopathologie complexe est dominée par les phénomènes de glucotoxicité (avec des dépôts de produits de la glycation) et de lipotoxicité ainsi que par une dysfonction mitochondriale, elle-même favorisée par une perte de la flexibilité métabolique myocardique, le cœur utilisant quasi exclusivement les acides gras pour produire de l'énergie, ce qui va aggraver la cardiopathie sous-jacente en générant une dysfonction systolique et diastolique.

Dans les registres les plus récents, l'existence d'un diabète multiplie par 2,1 l'incidence de l'IC après ajustement pour l'âge, le sexe, l'hypertension et la maladie coronarienne [15], confirmant les données de l'étude de Framingham où le risque était multiplié par 2,4 chez les hommes et 5 chez les femmes.

L'étape diagnostique

Elle consiste à reconnaître le mécanisme de l'IC avec ses deux présenta-

tions phénotypiques : une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique avec dysfonction diastolique et une cardiomyopathie dilatée avec dysfonction systolique [16]. On s'attachera ensuite à déterminer l'étiologie de la cardiopathie sous-jacente, le plus souvent une maladie coronarienne ou d'origine post-hypertensive.

L'échocardiographie est l'examen clé permettant de séparer les insuffisants cardiaques diabétiques entre ICFEp (FE ≥ 50 %) et ICFEr (FE < 40 %) auxquels on associe aujourd'hui les sujets ayant une fraction d'éjection modérément réduite, comprise entre 40 et 50 %. L'ICFEp est le mécanisme de l'IC le plus spécifique de la cardiomyopathie diabétique qui est associée à un remodelage ou à une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique à l'origine d'une dysfonction diastolique [17], un rapport E/e' > 15 au Doppler multipliant par 2,2 le risque d'apparition d'une IC chez les patients diabétiques [18]. Néanmoins, une ICFEr peut également être en cause, les techniques d'imagerie de quantification de la déformation myocardique ayant mis en évidence une dysfonction systolique chez environ 25 % des diabétiques, marquée par une diminution du *strain* longitudinal global [17].

Ces dysfonctions myocardiques, diastoliques et systoliques, liées à la cardiomyopathie diabétique, expliquent que les diabétiques peuvent développer une insuffisance cardiaque aiguë à l'occasion d'une rétention hydrosodée modérée, favorisée par une néphropathie diabétique ou une altération surajoutée de la dysfonction cardiaque induite par un événement coronarien aigu ou une poussée hypertensive.

La recherche de la cardiopathie sous-jacente, l'atteinte myocardique diabétique étant exceptionnellement isolée, ne sera que partiellement guidée par la présentation phénotypique myocardique. En effet, si une ICFEp oriente plus vers une cardiopathie hyperten-

sive et une ICFEr vers une cardiopathie ischémique, les deux pathologies sont en réalité volontiers associées. Ainsi, la traque d'une maladie coronarienne athéromateuse pouvant bénéficier d'un geste de revascularisation impose le plus souvent, si la fonction rénale l'autorise, la pratique d'une coronarographie et au moins d'un test d'ischémie. En l'absence de pathologie coronaire, une IRM myocardique permettra de caractériser au mieux les anomalies tissulaires en cause, de rechercher des plages de fibrose et éliminera les autres étiologies des ICFEp.

L'étape thérapeutique

1. Dans l'ICFEp

L'étape thérapeutique sera fonction du type d'IC et de son étiologie. Jusqu'à la publication des résultats de l'étude EMPEROR-Preserved, en cas d'ICFEp, le traitement se limitait à l'utilisation des diurétiques proximaux pour contrôler les symptômes et les signes congestifs, associés, si la fonction rénale le permettait, à un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) et au traitement étiologique de la pathologie sous-jacente, en particulier à un contrôle tensionnel optimal en cas de cardiopathie hypertensive [19].

L'étude EMPEROR-Preserved, premier essai s'étant révélé positif dans l'ICFEp, a évalué un inhibiteur SGLT2, l'empagliflozine, à la posologie de 10 mg/j, chez 5 988 patients ayant une FE > 40 %, dont 49 % étaient diabétiques. Cet essai a retrouvé une réduction de 21 % de son critère primaire composite, associant les hospitalisations pour aggravation de l'IC et les décès CV, bénéfice intéressant aussi bien pour les patients diabétiques que non diabétiques. Parmi les critères secondaires, l'empagliflozine a diminué de 27 % le nombre d'hospitalisations pour IC mais n'a pas eu d'impact significatif sur la mortalité. L'analyse en sous-groupes, tenant compte de la valeur de la FE, n'a mis en évidence aucune

hétérogénéité dans le bénéfice de l'empagliflozine. Ces résultats ont conduit les experts de l'ACC/AHA à accorder aux inhibiteurs de SGLT2 une indication de classe IIa de niveau B dans l'ICFEp et de classe IIa de niveau B dans l'ICFE modérément réduite [20].

L'étude DELIVER [21] ayant inclus 6 263 patients, dont 45 % étaient diabétiques, présentant une FE > 40 %, a confirmé le bénéfice des iSGLT2 dans l'ICFEp, la dapagliflozine à la posologie de 10 mg/j réduisant de 18 % le risque de décès cardiovasculaire ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que non diabétiques retrouvé dans l'analyse en sous-groupe quel que soit le niveau de FE.

La méta-analyse de ces deux essais [22] retrouve sous l'effet des iSGLT2 une diminution de 20 % du risque de décès cardiovasculaire et de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, portant plus sur la prévention des hospitalisations qui sont réduites de 26 % que des décès cardiovasculaires dont la diminution de 12 % n'atteint pas le seuil de significativité. Le bénéfice des iSGLT2 dans le traitement de l'ICFEp apparaît identique que les patients soient diabétiques ou non diabétiques.

2. Dans l'ICFEr

En cas d'ICFEr, les traitements médicamenteux anti-neurohormonaux ont globalement la même efficacité chez les patients diabétiques et non diabétiques, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [23], ce blocage du système rénine-angiotensine participant de plus à la protection néphronique. Concernant les bêtabloquants, dont historiquement l'utilisation était rendue prudente par le risque accru d'hypoglycémie sévère liée à la disparition des signes adrénergiques d'alerte, une étude de cohorte prospective a démontré un bénéfice sur la mortalité supérieur chez les diabétiques avec un effet dose [24].

Ainsi, chaque augmentation de 1 mg/j de bisoprolol était associée à une diminution de la mortalité de 3,5 % chez les non-diabétiques et de 8,9 % chez les diabétiques, confirmant la nécessité de porter leur posologie jusqu'à la dose cible recommandée.

Les antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes doivent être également utilisés si la fonction rénale l'autorise, même s'ils sont un peu moins efficaces que chez les patients non diabétiques ; une attention particulière devra être portée au risque d'hyperkaliémie, plus fréquente chez les diabétiques. Les inhibiteurs de l'angiotensine 2 et de la néprilysine, qui diminuent par rapport aux IEC de 20 % la mortalité CV et le risque d'hospitalisation pour IC des insuffisants cardiaques en classe II ou III de la NYHA présentant une FE ≤ 35 %, ont montré un bénéfice identique chez les diabétiques et les non-diabétiques. De plus, leur utilisation est associée à un meilleur contrôle glycémique, l'HbA1c diminuant en moyenne de 0,2 % [25].

Les iSGLT2 ont fait l'objet de deux études vs placebo au cours de l'ICFEr (FE ≤ 40 %) :

>>> Dans l'étude DAPA-HF [26] ayant inclus 4 474 patients, dont 45 % étaient diabétiques, la dapagliflozine à la posologie de 10 mg/ja réduit de 26 % le critère primaire composite associant les épisodes d'aggravation de l'IC (définis par les hospitalisations non programmées ou équivalents comme des visites aux urgences pour IC nécessitant le recours aux diurétiques intraveineux) et les décès CV. Ce bénéfice a porté aussi bien sur les épisodes d'aggravation de l'IC – réduits de 20 % – que sur les décès CV diminués de 18 % tant chez les patients diabétiques que non diabétiques, et sur la mortalité toute cause abaissée de 17 %. De plus, la dapagliflozine a amélioré les symptômes ainsi que la qualité de vie des patients et a réduit de 32 % le risque d'apparition d'un diabète chez les patients non diabétiques à l'inclusion. Sa

tolérance s'est révélée excellente, notamment sur le plan rénal, sans majoration du risque d'amputation, de fractures ou d'acidocétose.

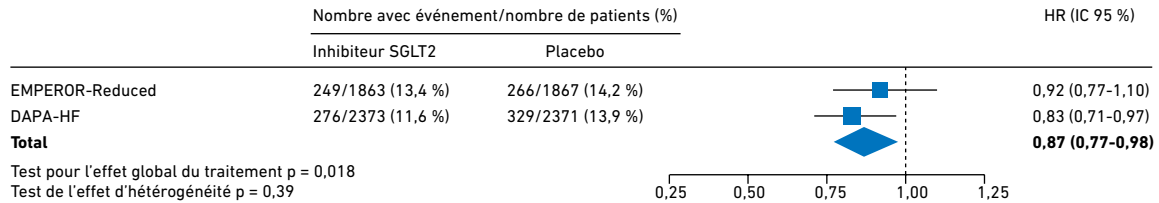
>>> Dans l'étude EMPEROR-Reduced [27], ayant inclus 3 730 patients dont 50 % étaient diabétiques, l'empagliflozine à la posologie de 10 mg/ja réduit de 25 % le critère primaire composite associant les hospitalisations pour aggravation de l'IC (première ou récursive) et les décès CV, bénéfice intéressant aussi bien les patients diabétiques que non diabétiques. Parmi les critères secondaires, l'empagliflozine a diminué de 31 % le nombre d'hospitalisations pour IC (première ou récursive) et a été associée à une moindre diminution du débit de filtration glomérulaire ainsi qu'à une réduction des événements rénaux (dialyse, transplantation rénale ou détérioration importante du débit de filtration glomérulaire). La sécurité et la tolérance du traitement se sont révélées satisfaisantes, sans alerte en termes d'hypoglycémie, de fracture ou d'amputation des membres, seules des infections génitales non compliquées étant les plus fréquentes.

La méta-analyse de ces deux essais [28] retrouve, sous l'effet des iSGLT2, une diminution de 13 % de la mortalité totale et de 14 % des décès CV, associée à une réduction de 31 % de la première hospitalisation pour IC et de 48 % des événements rénaux, bénéfices indépendants du statut glycémique des patients (fig. 4). Ces résultats ont conduit à une recommandation de classe I et de niveau A pour leur utilisation en première intention dans le traitement de l'ICFEr, faisant de celui-ci l'un des traitements de base de l'IC, tant dans les recommandations européennes [5] qu'américaines [20].

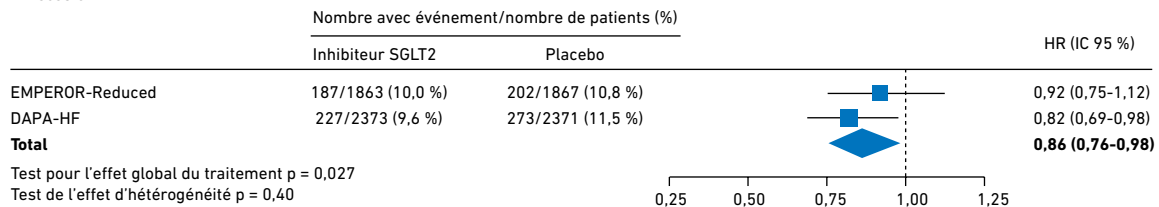
Les effets bénéfiques de l'ivabradine chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 70/min sont aussi bien retrouvés chez les patients diabétiques que non diabétiques.

Revue générale

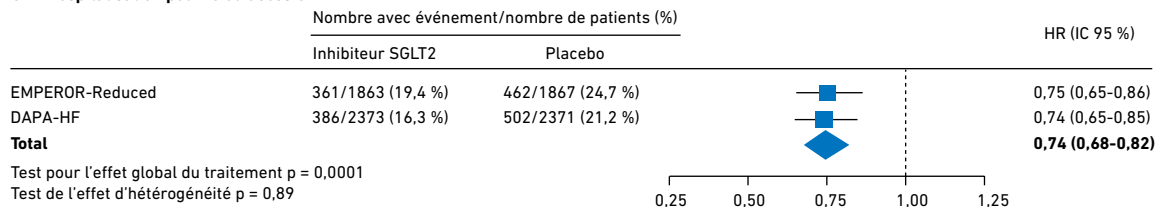
A Mortalité toute cause



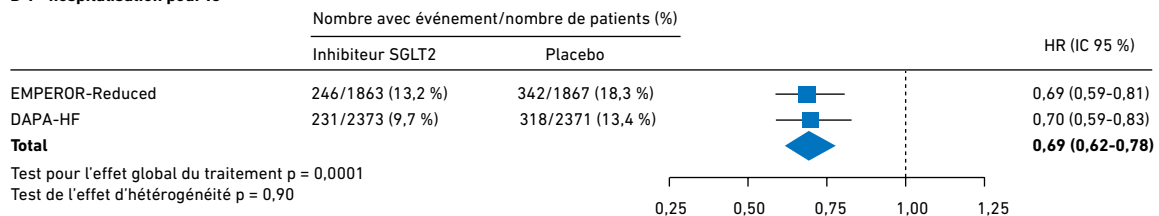
B Décès CV



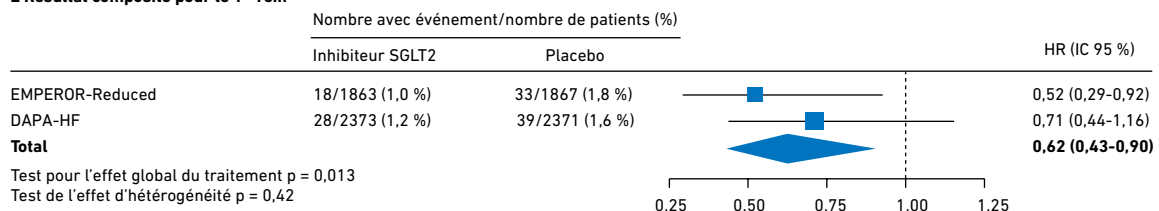
C 1^{re} hospitalisation pour IC ou décès CV



D 1^{re} hospitalisation pour IC



E Résultat composite pour le 1^{er} rein



F Toutes les hospitalisations (première et dernière) pour insuffisance cardiaque ou décès d'origine cardiovasculaire

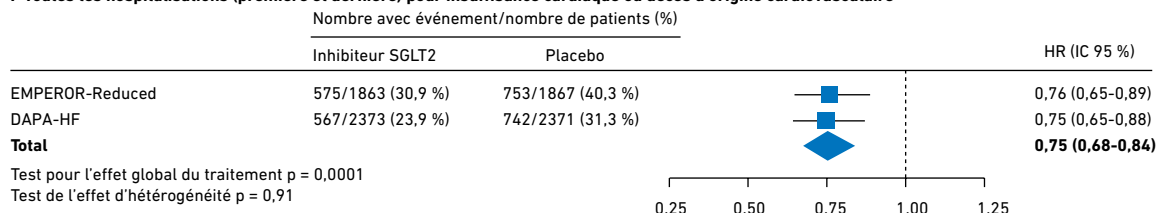


Fig. 4 : Méta-analyse des essais DAPA-HF et EMPEROR-Reduced : effets des inhibiteurs SGLT2 sur les décès, les hospitalisations pour décompensation cardiaque et les événements rénaux au cours de l'ICF chronique [28].

Le traitement électrique de l'ICFér, défibrillateur automatique implantable et stimulation multisite, a également le même bénéfice chez les patients diabétiques et non diabétiques. En revanche, la réadaptation est moins efficace chez les diabétiques dont la capacité d'effort est plus basse. De plus, la survie après transplantation cardiaque est moins bonne et les événements plus fréquents sous assistance monoventriculaire gauche chez les patients diabétiques.

L'utilisation des traitements hypoglycémisants au cours du diabète de type 2 sera modifiée par l'existence d'une IC, les effets des différentes classes d'hypoglycémisants sur le risque d'apparition ou d'aggravation d'une IC étant très hétérogènes. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones qui majorent le risque de décompensation cardiaque par un mécanisme de rétention hydrosodée et non par un effet propre sur la fonction myocardique, ce qui a conduit à les contre-indiquer chez les patients insuffisants cardiaques. Parmi les inhibiteurs de la DPP4, la saxagliptine augmente de manière significative de 27 % et l'alogliptine majore de manière non significative de 19 % le risque de développement d'une IC par rapport au placebo, risque majoré par un taux élevé de peptides natriurétiques à l'inclusion et des antécédents d'IC, alors que la sitagliptine et la vildagliptine ont un effet

neutre. Ainsi, il n'existe pas d'effet de classe des inhibiteurs des DPP4 sur le risque de développement d'une IC.

D'autres ont des effets positifs, comme les iSGLT2, tels que l'empagliflozine, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'ertugliflozine, qui diminuent significativement de 30 % environ le nombre d'hospitalisations pour IC au cours des essais EMPA-REG OUTCOME [29], CANVAS [30] et DECLARE-TIMI58 [31] et VERTIS-CV [32], bénéfice retrouvé aussi bien chez les patients avec que sans antécédents d'IC. Ainsi, il existe un effet classe des iSGLT2 sur la prévention du risque d'hospitalisation pour IC, confirmé par la méta-analyse des trois premières études où est retrouvée une diminution de 23 % du risque de décès CV et d'hospitalisation pour IC [33] ainsi qu'une réduction des événements rénaux (fig. 5). Cet effet y apparaît dépendant du niveau de fonction rénale initiale, la réduction du risque d'hospitalisation pour IC étant d'autant plus marquée que le débit de filtration glomérulaire est bas. Ce bénéfice est souligné par une autre méta-analyse incorporant les études en vie réelle, incluant 1 155 604 diabétiques, qui retrouve une diminution de 34 % du risque d'hospitalisation pour IC chez les patients recevant un iSGLT2, réduction observée aussi bien chez les patients avec que sans antécédents d'IC,

et cela quel que soit l'état de la fonction rénale [34].

Les effets CV des iSGLT2 étant largement indépendants de l'abaissement de la glycémie [35], d'autres mécanismes, en sus de leurs effets natriurétiques et diurétiques liés à une action au niveau du tubule proximal bloquant la balance glomérulo-tubulaire, pourraient expliquer leur bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour IC [36]. Ce bénéfice serait lié à un effet sélectif de déplétion des fluides interstitiels par rapport aux pertes de volume plasmatique, les distinguant ainsi des diurétiques de l'anse, à une action directe au niveau des cardiomyocytes sur l'échangeur Na^+/H^+ et sur l'expression des marqueurs profibrotiques, à une augmentation de la production d'ATP par utilisation des corps cétoniques produits par le foie, tous ces mécanismes aboutissant à une amélioration de la fonction cardiaque.

La précocité du bénéfice des iSGLT2 dans l'IC chronique, quelle que soit la valeur de la FE, avec une séparation des courbes vis-à-vis du placebo survenant en quelques semaines, a conduit à les tester au décours d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë dans l'essai SOLOIST-WHT. Cet essai réalisé chez 1 222 diabétiques a évalué la sotaligliflozine, un inhibiteur du cotransporteur SGLT-1 et -2 administré soit avant,

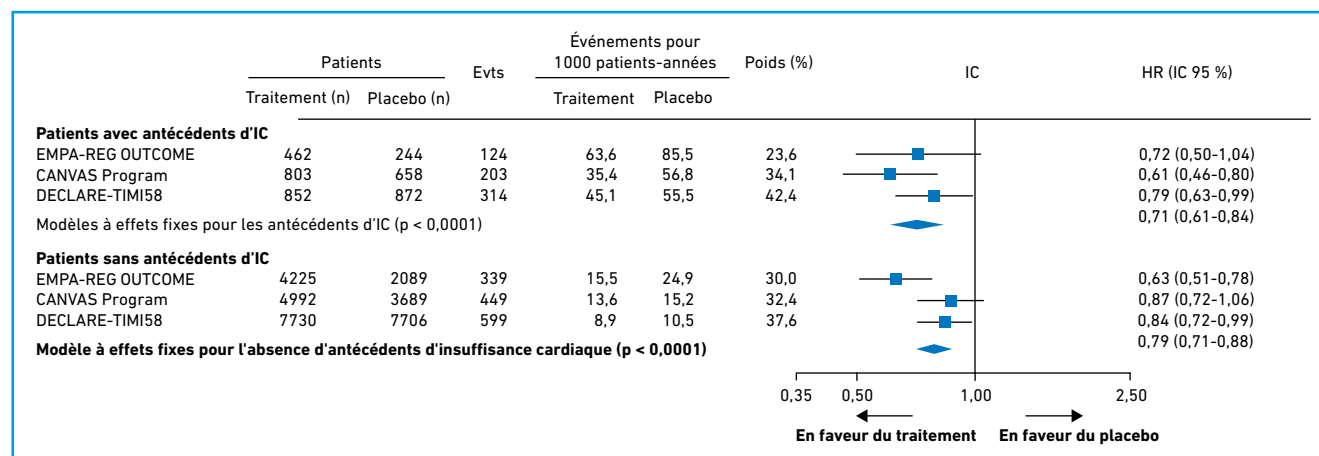


Fig. 5 : Méta-analyse des trois premiers essais des inhibiteurs SGLT2 sur les décès CV et les hospitalisations pour IC chez les diabétiques de type 2 [33].

Revue générale

soit précocement après la sortie d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque, quelle que soit la valeur de la FE, qui a réduit de 33 % les réhospitalisations ou visites aux urgences pour IC et les décès CV après 9 mois de suivi [37]. Ce résultat a été confirmé par l'étude EMPULSE où l'empagliflozine, prescrite dès stabilisation clinique chez des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë, a amélioré le pronostic à 90 jours, quelle que soit la FE [38].

L'utilisation de la metformine est associée dans des études observationnelles réalisées chez des patients insuffisants cardiaques à une amélioration du pronostic, y compris dans l'ICFEr. Si des biais sont toujours possibles dans ce type d'étude, ce résultat était attendu du fait de l'amélioration de l'insulino-résistance qu'elle entraîne. Ainsi, dans les recommandations [1], la metformine peut être utilisée en première ligne de traitement pour contrôler la glycémie des patients insuffisants cardiaques diabétiques en l'absence de contre-indication, notamment d'insuffisance rénale sévère (classe IIa, niveau C).

Enfin, certains hypoglycémisants ont des effets neutres sur le risque d'IC comme les agonistes des récepteurs du GLP1 et les sulfamides. Les agonistes des récepteurs du GLP1, qui en administration aiguë chez des patients présentant une ICFEr ne détériorent pas la FE, ont fait l'objet de plusieurs essais.

>>> Dans l'étude ELIXA, le lixisénatide, administré à 6 068 patients diabétiques de type 2 dont 20 % avaient des antécédents d'IC, s'est révélé neutre sur le risque de survenue d'un événement CV, notamment le développement d'une IC, que ce soit dans la population globale ou chez les patients ayant des antécédents d'IC.

>>> Au cours de l'étude LEADER, conduite chez 9 340 patients diabétiques de type 2 dont 18 % avaient des antécédents d'IC et 4,3 % une dysfonction

ventriculaire gauche, le liraglutide, par rapport au placebo, a diminué de manière significative le critère primaire combiné CV, ainsi que la mortalité CV, sans surrisque de développement d'une IC, le bénéfice étant identique que les patients aient ou non des antécédents d'IC.

>>> Cette molécule a été évaluée au cours de l'étude LIVE chez 241 patients ayant une ICFEr (FE < 45 %) stables, diabétiques ou non. Par rapport au placebo, aucune variation du critère principal, la FEVG, n'a été observée mais il a été constaté une augmentation significative de 6 batt/min de la fréquence cardiaque.

>>> Enfin, dans l'étude FIGHT, les effets du liraglutide ont été étudiés chez 300 patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë secondaire à une ICFEr. Par rapport au placebo, aucune différence significative n'a été retrouvée sur le critère primaire combiné ou sur l'évolution de l'IC, résultat neutre déce-

vant identique dans l'analyse en sous-groupe tenant compte de l'existence ou non d'un diabète.

Ainsi, les agonistes des récepteurs du GLP1 n'entraînent pas de surrisque de développement d'une IC. Quant aux sulfamides, ils doivent être, si possible, évités chez l'insuffisant cardiaque du fait du risque d'hypoglycémie qu'ils induisent. En effet, chez les insuffisants cardiaques, les hypoglycémies sévères, en stimulant le système nerveux sympathique, en diminuant la variabilité sinusale et en allongeant l'intervalle QT, pourraient générer des troubles du rythme à l'origine d'une augmentation du risque de mort subite [39]. Raison pour laquelle la cible de l'HbA1c à atteindre se situe entre 7 et 8 % chez les insuffisants cardiaques. De plus, un contrôle intensif de la glycémie n'a pu démontrer une réduction du risque de développer une IC [40]. Ainsi, le traitement des patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques doit

Recommandations	Classe	Niveau
Les inhibiteurs de SGLT2 (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine) sont recommandés pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC chez les patients diabétiques	I	A
La metformine doit être envisagée pour le traitement du diabète chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, si le DFG estimé est stable et > 30 mL/min/1,73 m ²	IIa	C
Les agonistes des récepteurs du GLP1 (lixisénatide, liraglutide, sémaglutide, exénatide et dulaglutide) ont un effet neutre sur le risque d'hospitalisation pour IC, peuvent être envisagés pour le traitement du diabète chez les patients avec IC	IIb	A
Les inhibiteurs de la DPP4 sitagliptine et linagliptine ont un effet neutre sur le risque d'hospitalisation pour IC et peuvent être envisagés pour le traitement du diabète chez les patients avec IC	IIb	B
L'insuline peut être envisagée chez les patients avec ICFEr systolique avancée	IIb	C
Les thiazolidinédiones (pioglitazone et rosiglitazone) sont associées à un risque accru d'IC chez les patients diabétiques et ne sont pas recommandées pour le traitement du diabète chez les patients à risque d'IC (ou ayant déjà souffert d'IC)	III	A
L'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine est associé à un risque accru d'hospitalisation pour IC et n'est pas recommandé pour le traitement du diabète chez les patients à risque d'IC (ou ayant déjà souffert d'IC)	III	B
DDP4 : dipeptidyl peptidase-4 ; DFG : débit à filtration glomérulaire ; GLP1 : glucagon-like peptide 1 ; ICFEr : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite		

Fig. 6 : Recommandations de l'ESC 2019 sur le choix des hypoglycémisants chez les diabétiques de type 2 présentant une IC à fraction d'éjection réduite [2].

Revue générale

POINTS FORTS

- Le diabète est une des principales comorbidités de l'IC.
- L'existence d'un diabète aggrave le pronostic de l'IC.
- Le traitement de l'IC est peu influencé par l'existence d'un diabète.
- L'existence d'une IC modifie le choix des médicaments hypoglycémisants.
- Les inhibiteurs de SGLT2 constituent le traitement de choix du diabète au cours de l'IC.

évoluer avec, en association à la metformine, une utilisation préférentielle des iSGLT2 et une moindre prescription des sulfamides [41], comme en attestent les récentes recommandations de la Société européenne de cardiologie [2] (fig. 6 et 7).

Des particularités de prescription des iSGLT2 existent chez les diabétiques. Lors de leur prescription pour IC, l'existence d'un diabète peut en effet poser un problème en raison de la crainte de générer, en association aux traitements hypoglycémisants antérieurs, une hypoglycémie. En fait, les iSGLT2 n'induisent pas de glycosurie (leur mécanisme d'action hypoglycémiant) quand la glycémie est $< 0,8$ g/L. Ainsi, si la glycémie n'est pas élevée, les iSGLT2 ne peuvent pas induire d'hypoglycémie. De plus, en cas d'insuffisance rénale, très fréquemment associée à l'IC, notamment chez les diabétiques, l'efficacité hypoglycémisante des iSGLT2 diminue.

Les iSGLT2 peuvent majorer le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec des antidiabétiques insulinosécréteurs, sulfamides et glinides dont on connaît le risque hypoglycémiant, ou avec l'insuline. En cas d'introduction d'un iSGLT2 chez des diabétiques traités par ces médicaments, des règles simples sont proposées : diminuer la prescription conjointe de sulfamides ou de glinides de 50 %, voire les arrêter puisqu'aucun n'a démontré de façon fiable un bénéfice clinique et, en cas de prescription préalable d'insuline, diminuer la dose de cette dernière de 20 %. Les posologies de ces traitements seront secondairement réadaptées en fonction de l'évolution de la glycémie ou de l'HbA1c et de la survenue éventuelle d'hypoglycémies. En cas de doute, un avis diabétologique spécialisé reste nécessaire. Chez les patients non diabétiques, il n'existe pas de risque d'hypoglycémie et la prescription d'un iSGLT2 ne justifie pas d'autosurveillance glycémique.

Recommandations	Classe	Niveau
Les inhibiteurs de SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine, sotagliflozine) sont recommandés chez les patients avec un diabète de type 2 présentant un risque d'événements CV afin de réduire les hospitalisations pour IC, les événements CV majeurs, les dysfonctionnements rénaux au stade terminal et les décès d'origine CV	I	A
Les inhibiteurs de SGLT2 (dapagliflozine, empagliflozine et sotagliflozine) sont recommandés chez les patients avec un diabète de type 2 et une ICFe afin de réduire les hospitalisations pour IC et les décès d'origine CV	I	A

Fig. 7 : Recommandations ESC 2021 sur le choix des traitements hypoglycémisants chez les insuffisants cardiaques porteurs d'un diabète de type 2 [5].

La prévention des effets secondaires des iSGLT2, initialement rapportés au cours des essais thérapeutiques réalisés dans le diabète de type 2, reste un temps essentiel. Ils sont, en effet, l'apanage des patients diabétiques, alors qu'ils sont exceptionnels chez les insuffisants cardiaques non diabétiques. Le risque d'infection urinaire et génitale, voire pelvienne, est en effet lié à l'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose qui n'apparaît que pour des glycémies $> 0,8$ g/L, donc essentiellement en cas de diabète. Un discret surrisque d'infection génitale et/ou urinaire a cependant été retrouvé au cours des études réalisées dans l'IC, essentiellement en début de traitement, où il est vrai que 50 % des patients inclus étaient diabétiques. Ce surrisque peut être prévenu en conseillant aux patients d'augmenter leur hydratation au cours des premiers jours de traitement. De plus, il faut les inciter à avoir une bonne hygiène intime.

Quant au risque d'acidocétose, dont la particularité sous iSGLT2 est d'être euglycémique, là encore il est réservé aux patients diabétiques, le plus souvent insulino-péniques. Les patients doivent être informés de ce risque pour consulter leur médecin en urgence en cas de survenue de symptômes évocateurs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles de la conscience, polyurie avec odeur acétonémique – pomme verte –, soif excessive...).

Cliniquement, il existe des signes de déshydratation et une hypothermie. Biologiquement, la cétonémie ou la cétonurie sont positives, le pH sanguin veineux $< 7,3$, mais il n'existe pas d'hyperglycémie, les iSGLT2 contribuant à éliminer l'excès de glucose sanguin. Les facteurs prédisposant à l'acidocétose sont une faible réserve de cellules bêta pancréatiques fonctionnelles, une absorption alimentaire réduite ou une déshydratation sévère, une réduction inappropriée des doses d'insuline, des besoins accrus en insuline comme une affection médicale aiguë, une interven-

tion chirurgicale ou une consommation excessive d'alcool.

Par conséquent, il faut interrompre les iSGLT2 chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes (au mieux 3 jours avant) ou des maladies aiguës, ainsi que dans les autres cas d'absorption alimentaire réduite ou de risque de déshydratation et surveiller, en cas de doute, les corps cétoniques. Quant au risque d'amputation, lié à l'hémoconcentration secondaire à l'effet diurétique des iSGLT2, et traduit par une augmentation de l'hématocrite de quelques pourcents, il n'existe que chez les diabétiques artéritiques sévères. En cas de troubles trophiques, les iSGLT2 ne devront donc pas être prescrits.

L'épidémie d'obésité en cours va augmenter l'association diabète de type 2 et IC, en particulier dans sa forme à fraction d'éjection préservée. Les effets spécifiques des différentes classes d'hypoglycémiant sur le risque d'apparition ou d'aggravation d'une IC, positifs ou négatifs, imposent le développement de stratégies thérapeutiques spécifiques chez les patients insuffisants cardiaques diabétiques. Cardiologues et diabétologues doivent poursuivre leur collaboration en l'élargissant à la pathologie myocardique pour mieux prendre en charge les patients insuffisants cardiaques diabétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. The task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
3. CUNHA FM, PEREIRA J, RIBEIRO A *et al*. Age affects the prognostic impact of diabetes in chronic heart failure. *Acta Diabetologica*, 2018;55:271-278.
4. MAACK C, LEHRKE M, BACKS J *et al*. Heart failure and diabetes metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2018;39:4243-4254.
5. MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al*. ESC Scientific Document Group. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : developed by the task force for the diagnosis and treatment of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726. + Corrigendum, *Eur Heart J*, 2021;42:4901.
6. KRISTENSEN SL, PREISS D, JHUND PS *et al*. PARADIGM-HF investigators and committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction : insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail*, 2016;9:e002560.
7. MCMURRAY JJV, DEMETS DL, INZUCCHI SE *et al*. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*, 2019;21:665-675.
8. MCMURRAY JJV, DEMETS DL, INZUCCHI SE *et al*. The Dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*, 2019;21:1402-1411.
9. SOLOMON SD, RIZKALA AR, LEFKOWITZ MP *et al*. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Circ Heart Fail*, 2018;11:e004962.
10. TARGHER G, DAURIZ M, LAROCHE C *et al*, on behalf on the 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.
11. JOHANSSON I, DAHLSTROM U, EDNER M *et al*. Prognostic implications of type 2 diabetic mellitus in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1404-1416.
12. MACDONALD MR, PETRIE MC, VARYANI F *et al*. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 2008;29:1377-1385.
13. GOTSMAN I, SHAUER A, LOTAN C *et al*. Impaired fasting glucose: a predictor of reduced survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1190-1198.
14. MEBAZAA A, GAYAT E, LASSUS J *et al*. for the GREAT Network. Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure. Results from an international observational cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:820-829.
15. KLAJDA MD, SCOTT CG, RODEHEFFER RJ *et al*. Diabetes mellitus is an independent predictor for the development of heart failure: a population study. *Mayo Clin Proc*, 2020;95:124-133.
16. SEFEROVIC PM, PAULUS WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faces disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*, 2015;36:1718-1727.
17. STROM J. Diabetic heart disease: insights from cardiac mechanics. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014;27:489-492.
18. FROM AM, SCOTT CG, CHEN HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:300-305.
19. ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al*. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461.
20. HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D *et al*. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2022;79:e263-e421.
21. SALOMON SD, MCMURRAY JJV, CLAGGETT B *et al*. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New Engl J Med*, 2022;387:1089-1098.
22. VADUGANATHAN M, DOCHERTY KF, CLAGGETT BL *et al*. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis.

Revue générale

- ysis of five randomised controlled trials. *Lancet*, 2022;400:757-767.
23. OFSTAD AP, ATAR D, GULLESTAD L *et al*. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus – a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev*, 2018;23:303-323.
 24. WITTE KK, DROZD M, WALKER ANM *et al*. Mortality reduction associated with β -adrenoceptor inhibition in chronic heart failure is greater in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2018;41:136-142.
 25. SEFEROVIC JP, CLAGGETT B, SEIDEMANN SB *et al*. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017;5:333-340.
 26. McMURRAY JJV, SOLOMON SD, INZUCCHI SE *et al*. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2019; 381:1995-2008.
 27. PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al*. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
 28. ZANNAD F, FERREIRA JP, POCKOCK SJ *et al*. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.
 29. FITCHETT D, ZINMAN B, WANNER C *et al*. On behalf of the EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*, 2016;37:1526-1534.
 30. RÅDHOLM K, FITZGEE G, PERKOVIC V *et al*. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2018;138:458-468.
 31. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP *et al*. DECLARE-TIMI58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019;380:347-357.
 32. CANNON CP, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S *et al*. Cardiovascular outcomes with Ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2020;383;15:1425-1435.
 33. ZELNIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I *et al*. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
 34. YAMANI N, USMAN MS, AKHTAR T *et al*. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the prevention of heart failure in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2020;27:667-670.
 35. ROUSSEL R, STEG PG, MOHAMMEDI K *et al*. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: a perspective on glucose-lowering intervention. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:238-244.
 36. VERMA S, McMURRAY JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 2018;61:2108-2117.
 37. BHATT DL, SZAREK M, STEG PG *et al*. SOLOIST-WHF trial investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*, 2021;384:117-128.
 38. TROMP J, PONIŁOWSKI P, SALSALI A *et al*. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:826-834.
 39. FITZPATRICK C, CHATTERJEE S, SEIDU S *et al*. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:2168-2178.
 40. FITCHETT DH, UDELL JA, INZUCCHI SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2017; 19:49-53.
 41. FLORES E, SANTOS-GALLEGO CG, DIAZ-MEJIA N *et al*. Do the SGLT2-inhibitors offer more than hypoglycemic activity? *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2018;32:213-222.

Les auteurs ont déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des boards et à des réunions avec les laboratoires AstraZeneca et Boehringer-Ingelheim.