

LE DOSSIER

Diabète: ce que le cardiologue doit savoir

Atteintes cardiaques du diabétique

RÉSUMÉ: Trois quarts des diabétiques décèdent de complications cardiaques, c'est donc une population à très haut risque cardiovasculaire. L'évaluation de ce risque peut *a priori* être affinée en considérant la néphropathie, l'équilibre glycémique, la durée du diabète, la rétinopathie mais aussi, pour les complications cardiovasculaires, la neuropathie autonome cardiaque et l'ischémie myocardique silencieuse.

La présence d'une neuropathie autonome cardiaque avérée doit être recherchée tous les ans et devrait être identifiée avant une anesthésie générale (en raison d'un risque propre associé) et prise en considération dans les programmes de réadaptation fonctionnelle.

L'ischémie myocardique silencieuse devrait être recherchée chez les diabétiques les plus à risque, sous traitement multifactoriel optimisé, afin de documenter une ischémie résiduelle qui pourrait bénéficier d'une revascularisation en cas de sténoses coronaires.

Enfin, la cardiomyopathie diabétique, indépendamment d'une maladie coronaire et d'une cardiopathie hypertensive, est caractérisée en particulier par une hypertrophie ventriculaire gauche et la dysfonction diastolique, longtemps infracliniques.



→ **E. COSSON, P. VALENSI**
Service d'Endocrinologie-
Diabétologie-Nutrition,
CRNH-IdF, BONDY.

On estime que 75 % des diabétiques décèdent des complications de l'athérosclérose. C'est la cardiopathie ischémique qui en est la principale cause, mais la part de l'insuffisance cardiaque se développe progressivement avec le vieillissement de la population. Le diabète est souvent considéré comme un équivalent de maladie coronaire, notamment dans les recommandations portant sur les objectifs lipidiques.

En réalité, **l'évaluation du risque cardiovasculaire *a priori* peut être affinée** dans cette population. Le diabétique de type 2 a un risque cardiovasculaire très élevé, non seulement en raison du diabète mais aussi des facteurs de risque classiques associés. Il faut également considérer des facteurs de risque spécifiques: microalbuminurie et de façon encore plus marquée macroprotéinurie et insuffisance rénale, mauvais équilibre glycémique, exposition longue (>10 ans) au diabète, rétinopathie et neuropathie autonome cardiaque (NAC). Évaluer

les conséquences de l'exposition aux différents facteurs ou marqueurs de risque sur des cibles cardiovasculaires communes constitue une autre stratégie d'évaluation du risque. L'ischémie myocardique, la dysfonction endothéliale, la rigidité artérielle ou l'épaisseur intima-media augmentée sont ainsi considérées comme des intégrateurs de risque cardiovasculaire, et peuvent être explorées de façon non invasive par le cardiologue.

Nous développerons dans cet article trois aspects caractéristiques de l'atteinte cardiaque des diabétiques: l'ischémie myocardique silencieuse (IMS), la cardiomyopathie diabétique "vraie" (indépendante d'une atteinte coronaire, d'une HTA et d'une valvulopathie) et la NAC.

Ischémie myocardique silencieuse

L'ischémie myocardique est 2 à 3 fois plus souvent indolore ou silencieuse chez les diabétiques que chez les non

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

diabétiques. Selon les séries, l'IMS touche 10 à 50 % des diabétiques, et des sténoses coronaires sont retrouvées chez 30-70 % des patients avec IMS. Les données de l'interrogatoire peuvent être difficilement interprétables (angor atypique, parfois douleurs épigastriques voire aucun symptôme). L'examen cardiovasculaire clinique minutieux et un ECG de repos, qui peut révéler un infarctus du myocarde silencieux [1] ou des signes d'ischémie de repos, doivent être réalisés annuellement. Si ce premier bilan est normal, il faudra envisager des explorations non invasives supplémentaires si le risque cardiovasculaire est élevé.

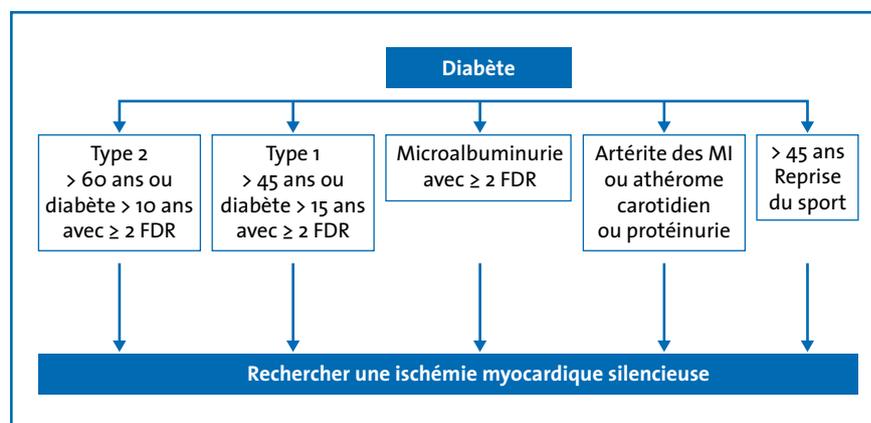
Nous avons montré que les critères de sélection recommandés par les Sociétés Françaises de Diabétologie et de Cardiologie en 2004 (**encadré 1** [2]) sont effectivement associés à l'IMS (odds ratio de 1,5) chez des diabétiques de type 2 ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Cependant, ils restent perfectibles et des critères supplémentaires simples, comme le sexe masculin et la présence d'une rétinopathie, ont une valeur prédictive positive d'IMS indépendante ajoutée [3]. Des marqueurs biologiques (NT-proBNP, ostéoprotégérine, marqueurs de la fonction endothéliale comme un taux abaissé de sélectine L par exemple) ou radiologiques (score calcique coronaire à la tomodensitométrie) permettront probablement à l'avenir de mieux sélectionner les patients justifiant la recherche d'une IMS.

L'exploration recommandée en première intention est l'épreuve d'effort. Si elle est douteuse ou ininterprétable, il est conseillé de réaliser soit une scintigraphie myocardique d'effort et/ou après administration de dipyridamole, soit une échographie de stress selon les ressources et l'expertise locales. Une coronarographie sera réalisée en cas d'ischémie myocardique significative mise en évidence par les explorations non invasives, dans l'objectif d'une éventuelle revascularisation.

L'intérêt du dépistage de l'IMS et des sténoses coronaires est encore débattu. Mais, insistons sur le fait que l'IMS est de mauvais pronostic indépendamment du risque cardiovasculaire *a priori* et conserve ce mauvais pronostic à l'ère du meilleur contrôle des facteurs de risque [4]. Elle peut donc être utilisée comme un intégrateur de risque cardiovasculaire et amener le clinicien à optimiser le traitement de ces patients. La prise en charge de l'IMS peut être médicale : introduction d'un traitement anti-ischémique en plus de l'optimisation du contrôle des facteurs de risque. L'étude DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*) a suggéré récemment que le dépistage de l'IMS chez des diabétiques de type 2 à risque intermédiaire ne réduisait pas la survenue des événements cardiovasculaires. Néanmoins, le traitement n'était globalement pas modifié en cas d'IMS, et très peu de patients ont eu une coronarographie et ont été revascularisés [5]. *A contrario*, une étude randomisée incluant toutefois un petit nombre de patients a montré une réduction de 78 % des événements cardiovasculaires dans les groupes "dépisté" *versus* "non dépisté". Dans cette étude, des revascularisations avaient été réalisées chez 8 des 9 patients atteints de coronaropathie silencieuse [6]. Le bénéfice de la revascularisation coronaire en cas de

sténoses silencieuses reste à démontrer. Dans la maladie coronaire stable du diabétique, à la suite de l'étude BARI-2D, il apparaît que les revascularisations par pontage, lorsqu'il y a indication, sont plus efficaces qu'un traitement médical seul tandis que les angioplasties précoces, lorsque le patient y est éligible, n'améliorent pas le pronostic comparativement au traitement médical bien conduit. Cependant, 42 % des patients non revascularisés initialement dans le bras "traitement médical seul" ont eu besoin d'une revascularisation dans les 5 ans de suivi [7].

Actuellement, on peut suggérer un traitement médical multifactoriel optimisé (voir chapitre correspondant), un interrogatoire précis et un ECG de repos annuel pour éliminer une ischémie ou un infarctus du myocarde silencieux, et la réalisation sous ce traitement des explorations non invasives à la recherche d'une IMS, seulement chez les patients au risque le plus élevé ou présentant un intégrateur de risque altéré. La présence d'une ischémie résiduelle significative malgré ce traitement médical doit faire pratiquer une coronarographie en vue d'une éventuelle revascularisation. Le traitement médical devrait être ajusté avec renforcement du contrôle des facteurs de risque et initiation d'un traitement bêtabloquant et antiagrégant.



ENCADRÉ 1 : Les indications à la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse selon les recommandations françaises [2] méritent probablement d'être affinées avec d'autres paramètres cliniques et biologiques.

Neuropathie autonome cardiaque (NAC)

La prévalence de la NAC confirmée se situe autour de 20 % [8] ; elle augmente avec l'âge, pouvant dépasser 40 % chez les diabétiques âgés de 40 à 70 ans, et avec l'ancienneté du diabète. La NAC est découverte dès le diagnostic du diabète chez 7 % environ des patients. Les autres déterminants de la NAC sont le déséquilibre glycémique, l'existence d'une neuropathie périphérique diabétique, d'une rétinopathie diabétique, d'une microalbuminurie ou d'une insuffisance rénale. Le rôle des facteurs de risque cardiovasculaire est aussi de plus en plus souvent rapporté : HTA, tabagisme, dyslipidémie, obésité, tour de taille.

La NAC est le plus souvent découverte à un stade infraclinique en recourant à une batterie de quatre épreuves standardisées. Ces épreuves doivent être réalisées dans des conditions rigoureuses, au repos, à distance de la consommation de café ou de tabac et d'un effort physique, et idéalement au moins 24 heures après suspension de tout médicament susceptible de modifier la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (PA). Ces épreuves peuvent être altérées en cas de fièvre, d'anémie, de cardiopathie ou de pathologie respiratoire, et la NAC peut affecter le cirrhotique ou l'insuffisant rénal. Ces conditions doivent donc être écartées avant d'affirmer l'origine diabétique de la NAC. Une hypotension orthostatique, définie par une baisse de la PA systolique d'au moins 20 mmHg (ou mieux de > 30 mmHg pour une meilleure spécificité) et/ou de la PA diastolique de plus de 10 mmHg dans les 3 minutes suivant le passage à l'orthostatisme, doit être recherchée. Sa présence témoigne, en l'absence de facteur iatrogène, d'une atteinte sympathique et donc d'une NAC sévère. Trois épreuves évaluent les modifications de FC en relation avec les réflexes autonomes cardiovasculaires et rendent compte essentiellement de l'activité

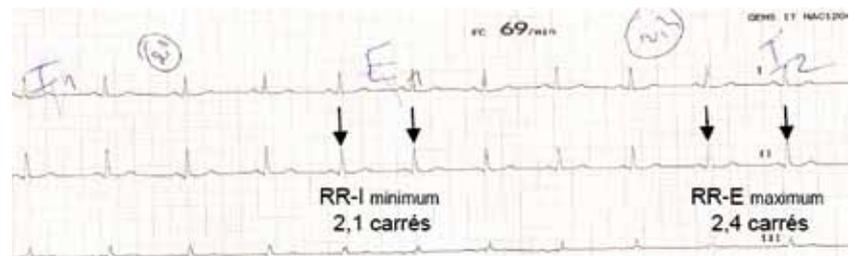
parasympathique. Ces épreuves simples, validées, de bonne sensibilité et spécificité et de bonne reproductibilité sont la respiration profonde, le Valsalva (qui est contre-indiqué en cas de rétinopathie proliférante) et l'épreuve d'orthostatisme actif (**encadré 2**). Les manifestations cliniques ne sont observées qu'à un stade tardif : tachycardie permanente, infarctus du myocarde indolore, hypotension orthostatique, hypotension postprandiale, œdèmes neurogènes des

membres inférieurs qui résultent d'une atteinte sympathique périphérique. Selon le consensus de Toronto [9], la sévérité de la NAC est appréciée en trois grades :

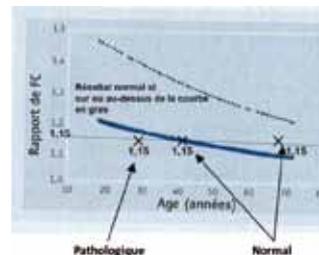
- possible ou débutante si une épreuve cardio-vagale est anormale ;
- définie ou confirmée si au moins deux épreuves cardio-vagales sont anormales ;
- sévère ou avancée en cas d'hypotension orthostatique retrouvée en plus des anomalies des épreuves cardio-vagales.

- **Respiration profonde** : le patient doit s'adapter préalablement à ce type de respiration. Il doit réaliser en décubitus six cycles respiratoires profonds en 1 minute. La FC maximale est atteinte en inspiration et la FC minimale en expiration. Le rapport RR le plus long en expiration/RR le plus court en inspiration est calculé à chaque cycle respiratoire, et les valeurs de ce rapport aux six cycles sont moyennées.

Voici un exemple pour un cycle :



Le rapport RR-E/RR-I est calculé (ici $2,4/2,1 = 1,15$). Il est calculé pour les 6 cycles respiratoires et moyenné ensuite. L'interprétation se fait suivant l'âge du patient. Par exemple, un rapport de 1,15 est anormal si le patient est âgé de moins de 40 ans.



- **Orthostatisme actif** : après 10 minutes de décubitus, le patient se lève rapidement. L'enregistrement ECG débute avant le lever et se poursuit au cours de la minute suivant le passage à la position debout. La FC s'accélère normalement dans les premières secondes suivant le passage à l'orthostatisme, atteint son maximum vers la quinzième seconde, puis se ralentit et atteint sa valeur minimale vers la trentième seconde. Le rapport RR 30/RR15 est calculé.
- **Valsalva** : cette épreuve réalisée en position assise consiste à expirer dans un embout buccal lié à un manomètre en maintenant une pression de 40 mmHg pendant 15 secondes. La FC s'accélère au cours de la phase active et se ralentit après relâche du Valsalva. Le rapport de Valsalva correspond à RR maximum/RR minimum. Il est préférable de répéter ce test trois fois et de moyennner les résultats.

ENCADRÉ 2 : Épreuves standard explorant les variations de la fréquence cardiaque.

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

Une NAC confirmée est associée à un risque de mortalité multiplié par un facteur compris entre 2 et 3,6. La présence d'une hypotension orthostatique aggrave davantage ce risque. Plusieurs mécanismes peuvent rendre compte de l'altération du pronostic associée à la NAC: IMS 2 fois plus fréquente et de moins bon pronostic si elle s'associe à une NAC, altérations des variations nyctémérales de la PA avec augmentation tensionnelle nocturne (*reverse dipping*), dysfonction ventriculaire gauche systolique et surtout diastolique, allongement du QT ou altération de la relation QT-FC au cours des 24 heures, retard au ralentissement de la FC lors de la récupération suivant une épreuve d'effort. La recherche d'une NAC identifie donc utilement les patients à haut risque d'accidents cardiovasculaires, ce qui apparaît encore plus important avant de débiter un programme d'entraînement physique/réadaptation, ou avant une anesthésie générale [10].

La recherche d'une hypotension orthostatique et les trois épreuves testant les réflexes autonomes cardiovasculaires sont recommandées annuellement (recommandation de niveau B) [11]. Ces épreuves peuvent être effectuées dans les services de diabétologie ou de cardiologie, mais aussi lors d'un bilan cardiologique ambulatoire effectué annuellement au cabinet. Leur réalisation prend une dizaine de minutes et l'interprétation des résultats 5 à 10 minutes.

Il est possible de prévenir l'apparition d'une NAC en contrôlant au mieux l'équilibre glycémique, tensionnel et lipidique [12]. Outre ces mesures visant le contrôle métabolique, les traitements fondés sur la physiopathologie de la NAC qui implique une série de cascades métaboliques consécutives à l'hyperglycémie chronique se sont avérées décevantes jusqu'à ce jour.

Insuffisance cardiaque (IC) et diabète

Les diabétiques représentent aujourd'hui environ 1/3 des insuffisants cardiaques et ce taux est en progression, avec un risque relatif compris entre 2 et par rapport à la population non diabétique. Les déterminants sont en premier lieu l'atteinte coronaire et l'HTA, puis l'âge, l'HbA1c, l'ancienneté du diabète, l'insulinothérapie et la présence d'une albuminurie [13].

Si la maladie coronaire et l'HTA constituent les principaux mécanismes responsables de l'IC, la cardiomyopathie diabétique constitue une entité clinique maintenant bien établie et une cause individualisée d'IC.

Dans le diabète, trois types de remodelage ventriculaire peuvent être observés: le remodelage des cardiomyopathies dilatées, le remodelage lié à l'HTA et le remodelage post-infarctus. Outre l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), plusieurs critères anatomopathologiques sont décrits *post mortem*, en l'absence de lésion coronaire: fibrose interstitielle, dégénérescence des myocytes, lésions microvasculaires et accumulation interstitielle de glycoprotéines PAS+ et de lipides myocardiques. Outre ces modifications structurelles et biochimiques, des désordres fonctionnels peuvent favoriser l'IC chez les diabétiques: facteurs métaboliques liés aux acides gras et à l'insulinorésistance, réduction de la perfusion des petits vaisseaux, altération de la fonction endothéliale et NAC.

Deux stades caractérisent la cardiomyopathie diabétique: le stade préclinique décelé par des explorations non invasives et le stade clinique d'IC congestive. Dans une série de 101 diabétiques normotendus asymptomatiques à fonction systolique conservée, une maladie coronaire silencieuse était détectée dans 16 % des cas, une HVG dans 22 % des cas, tandis qu'une dysfonction diastolique était

mise en évidence même en l'absence d'hypertrophie et d'ischémie chez 21 % des patients [14]. Nous avons récemment rapporté les résultats échographiques de 656 diabétiques de type 2 asymptomatiques ayant au moins un facteur de risque (HTA: 74 %) et chez lesquels une IMS et des sténoses coronaires étaient recherchées. Chez les 157 diabétiques sans HTA ni sténose coronaire, l'HVG était l'anomalie la plus fréquente (24,1 %), suivie par dilatation du VG (8,6 %), l'hypokinésie (5,3 %), les troubles de relaxation de type 1 (4,8 %) et la dysfonction systolique (3,8 %). Les déterminants indépendants de l'hypokinésie étaient l'IMS et l'artériopathie périphérique; ceux de la dysfonction systolique: l'IMS, l'HbA1c et l'index de masse corporelle [15]. Enfin, une dysfonction diastolique affecterait près de la moitié des patients répondant à ces conditions et ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche supérieure à 45 %.

Comme chez le non diabétique, le traitement préventif de l'IC repose sur le contrôle tensionnel rigoureux et l'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, en particulier en cas d'HVG. Du fait du rôle des catécholamines dans l'hypertrophie, l'ischémie et les dommages myocardiques, les bêtabloquants démontrent un effet bénéfique, en particulier chez les diabétiques avec IC [16]. La prescription d'un bêtabloquant chez les insuffisants cardiaques doit toutefois être instituée progressivement par un cardiologue. La crainte de masquer chez les diabétiques les signaux d'alerte de l'hypoglycémie n'est pas justifiée, en dehors des patients qui ne perçoivent pas les hypoglycémies.

Le rôle de l'insulinothérapie dans l'augmentation de l'incidence d'une IC a été soulevé à partir d'études observationnelles [13] et pourrait être attribué aux effets, directs ou médiés par le système rénine-angiotensine, de l'insuline sur la rétention rénale du sodium; mais

également à un biais de confusion, l'insulinothérapie étant indiquée chez les patients ayant un diabète de type 2 plus évolué. La contre-indication à la metformine en cas d'IC congestive a été récemment levée, en raison d'un probable effet protecteur [17].

Conclusion

Les diabétiques ont globalement un risque cardiovasculaire élevé, mais il reste actuellement difficile de caractériser ceux dont le risque est le plus élevé. Nous avons vu que ceux présentant une IMS ou une NAC en font partie.

L'IMS ne doit pas être recherchée systématiquement, mais seulement chez les patients ayant le plus haut risque *a priori*: les hommes et ceux présentant une microangiopathie, en plus des critères des recommandations françaises [2]. Nous proposons à présent d'effectuer cette exploration quelques semaines après l'institution d'un traitement multifactoriel optimisé, afin d'identifier les ischémies résiduelles qui pourraient bénéficier d'une revascularisation.

Il est recommandé de rechercher une NAC à la découverte d'un diabète de type 2 ou après 5 ans de diabète de type 1, puis tous les ans par les trois épreuves standardisées analysant les variations de FC et par la recherche d'une hypotension orthostatique [9]. Connaître l'existence d'une NAC améliore l'évaluation du risque et doit conduire à porter plus d'attention sur la mesure de l'intervalle QT, à examiner le profil tensionnel

des 24 heures, et a des incidences sur la réponse hémodynamique à l'effort et sur les programmes de réadaptation fonctionnelle.

Enfin, la cardiomyopathie "vraie" du diabétique, sans HTA ni coronaropathie, existe bien, caractérisée essentiellement par l'HVG présente chez 1/4 d'entre eux.

Bibliographie

1. VALENSI P, LORGIS L, COTTIN Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:178-188.
2. PUEL J, VALENSI P, VANZETTO G *et al*. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab*, 2004;30:3S-18.
3. COSSON E, NGUYEN MT, CHANU B *et al*. The report of male gender and retinopathy status improves the current consensus guidelines for the screening of myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013;23(6):557-565.
4. COSSON E, NGUYEN MT, CHANU B *et al*. Cardiovascular Risk Prediction Is Improved by Adding Asymptomatic Coronary Status to Routine Risk Assessment in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 2011;34(9):2101-2107.
5. YOUNG LH, WACKERS FJ, CHYUN DA *et al*. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009;301:1547-1555.
6. FAGLIA E, MANUELA M, ANTONELLA Q *et al*. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J*, 2005;149:e1-e6.
7. FRYE RL, AUGUST P, BROOKS MM *et al*. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009;360:2503-2515.
8. VALENSI P, PARIÉS J, ATTALI JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism*, 2003;52:815-820.
9. TESFAYE S, BOULTON AJ, DYCK PJ *et al*. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010;33:2285-2293.
10. KADAI Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. *J Anesth*, 2010;24:739-747.
11. SPALLONE V, ZIEGLER D, FREEMAN R *et al*. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011.
12. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N *et al*. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003;348:383-393.
13. 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.
14. FANG ZY, SCHULL-MEADE R, LEANO R *et al*. Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am Heart J*, 2005;149:349-354.
15. NGUYEN MT, PHAM I, BANU I *et al*. La cardiomyopathie diabétique existe-t-elle? Données à partir d'une série de 656 patients asymptomatiques. *Diabetes Metab*, 2012; 38:[abstract].
16. SHEKELLE PG, RICH MW, MORTON SC *et al*. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:1529-1538.
17. ROUSSEL R, TRAVERT F, PASQUET B *et al*. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*, 2011;170:1892-1899.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.