

Les tables des matières sont publiées dans [ScienceDirect](#)

## Canadian Journal of Diabetes

Page d'accueil de la revue :  
[www.canadianjournalofdiabetes.com](http://www.canadianjournalofdiabetes.com)

# DIABETES CANADA



Lignes directrices de pratique clinique 2018

## Traitement du diabète chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Kim A. Connelly, MBBS, Ph.D., FCCS, Richard E. Gilbert, MBBS, Ph.D., Peter Liu, M.D., FRCPC, FACC



### MESSAGES CLÉS

- L'insuffisance cardiaque demeure sous diagnostiquée et mal diagnostiquée, ce qui a d'importantes répercussions cliniques, car le pronostic d'une insuffisance cardiaque non ou insuffisamment traitée est mauvais. Cependant, des traitements éprouvés et très efficaces sont accessibles au plus grand nombre.
- Le diabète peut causer une insuffisance cardiaque, même en l'absence de cardiopathie ischémique, en entraînant une cardiomyopathie qui peut se manifester dans le contexte d'une fraction d'éjection du ventricule gauche normale ou réduite. L'incidence de l'insuffisance cardiaque est de 2 à 4 fois plus élevée chez les personnes diabétiques, comparativement aux personnes non diabétiques, et la maladie apparaît plus tôt.
- Même si le traitement de l'insuffisance cardiaque doit être le même en présence de diabète ou non, les personnes diabétiques sont moins susceptibles de recevoir les traitements appropriés. La présence de diabète ne devrait pas influencer sur la décision d'instaurer le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Des troubles comorbides comme un dysfonctionnement rénal et une tendance à l'hyperkaliémie, potentiellement plus fréquents chez les personnes diabétiques, peuvent exiger des modifications des doses de médicaments contre l'insuffisance cardiaque et de la surveillance du traitement, mais non des objectifs thérapeutiques.

### MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- L'insuffisance cardiaque est un type de maladie cardiaque où le cœur ne pompe plus assez de sang pour répondre aux besoins du corps. Le diabète est un facteur de risque d'insuffisance cardiaque.
- Les symptômes de l'insuffisance cardiaque comprennent l'essoufflement, une toux persistante, la fatigue, une douleur thoracique, un gain de poids ou l'enflure des pieds, des chevilles et des jambes.
- Plusieurs médicaments efficaces permettent de garder l'insuffisance cardiaque sous contrôle. Votre professionnel de la santé discutera de ces médicaments avec vous.
- Certains médicaments qui abaissent le taux de glucose peuvent aggraver ou soulager l'insuffisance cardiaque. Si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque, votre professionnel de la santé choisira le médicament qui convient à votre état pour abaisser le taux de glucose.

### Introduction

Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, il y a souvent d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (CV), tels que l'hypertension, la dyslipidémie, le tabagisme et l'obésité, qui, ensemble, sont fortement associés à l'athérosclérose, à la cardiopathie ischémique et au dysfonctionnement ventriculaire gauche<sup>1</sup>. Le dysfonctionnement ventriculaire gauche peut être cliniquement silencieux ou associé aux signes et symptômes cliniques typiques de l'insuffisance cardiaque (p.ex., œdème périphérique, essoufflement, fatigue), bien que les symptômes puissent être atypiques chez les personnes âgées<sup>2</sup>. Ces symptômes doivent être distingués d'autres troubles dont le tableau clinique peut être semblable, tels que la bronchopneumopathie chronique obstructive, la pneumonie, l'anémie, les varices et la dépression.

Les déclarations de conflit d'intérêts se trouvent à la page S199.

1499-2671 © 2018 Association canadienne du diabète.  
 L'Association canadienne du diabète est le propriétaire enregistré du nom Diabète Canada.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.026>

### Insuffisance cardiaque en présence de diabète

Une insuffisance cardiaque est diagnostiquée quand des signes et symptômes cliniques typiques sont présents et quand on dispose de données objectives, comme celles obtenues par une radiographie thoracique, une échocardiographie ou un dosage plasmatique des peptides natriurétiques (peptide natriurétique de type B [BNP] et prohormone du BNP [NT-proBNP]<sup>2</sup>. L'étude de la fonction myocardique systolique et diastolique est recommandée au moment du diagnostic d'insuffisance cardiaque ou en cas de changement significatif de la stabilité clinique. Une insuffisance cardiaque peut survenir dans un spectre aussi large qu'une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de moins de 10 % ou de plus de 60 %. Le dosage plasmatique du BNP et du NT-proBNP, qui sont brièvement libérés par les myocytes ventriculaires quand le myocarde est étiré en raison de l'augmentation des pressions de remplissage, peut permettre de poser un diagnostic exact en cas d'incertitude clinique<sup>3</sup>. Toutefois, l'insuffisance cardiaque demeure sous-diagnostiquée et mal diagnostiquée par les professionnels de la santé, ce qui a d'importantes répercussions cliniques, car le pronostic d'une insuffisance cardiaque non ou insuffisamment traitée est mauvais. Cependant, des traitements éprouvés et très efficaces sont accessibles à grande échelle. Pour ces raisons, de nombreuses études ont cherché à vérifier l'utilité clinique du dépistage d'un dysfonctionnement VG par les mesures du BNP et du NT-proBNP. Jusqu'à maintenant, les résultats sont mitigés; ils ne sont pas suffisamment concluants pour privilégier cette approche. Une analyse récente de l'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation*) a porté sur l'évaluation de plusieurs biomarqueurs, notamment la protéine C réactive ultrasensible (hsCRP), la troponine T ultrasensible (hs-TnT) et l'interleukine 6. Selon une étude cas-témoins emboîtée effectuée sur une cohorte de 3 098 participants de l'étude ADVANCE, seul le NT-pro-BNP a permis d'améliorer fortement et systématiquement la prédiction de l'insuffisance cardiaque<sup>4</sup>.

Le diabète est associé à une hausse de la prévalence de l'insuffisance cardiaque tant systolique (généralement définie comme une FEVG < 40 % ou une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite) que diastolique (généralement définie comme une FEVG > 50 % et aussi appelée « insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée ou à fraction d'éjection préservée »). Il y a toutefois un chevauchement considérable entre l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et à fraction d'éjection réduite et, dans de nombreux cas, un dysfonctionnement systolique et diastolique est présent, bien qu'on signale souvent que l'un des deux types prédomine. Les tests actuels, tels que l'échocardiographie, permettent habituellement de caractériser complètement tous les aspects du dysfonctionnement systolique et diastolique chez les personnes.



Le diabète peut causer une insuffisance cardiaque, même en l'absence de cardiopathie ischémique, en entraînant une cardiomyopathie<sup>5</sup>. Des études épidémiologiques ont montré que l'incidence de l'insuffisance cardiaque était de 2 à 4 fois plus élevée en présence qu'en l'absence de diabète<sup>6,7</sup>. Des études ont aussi montré des anomalies asymptomatiques de la fonction ventriculaire systolique et diastolique, en l'absence de cardiopathie ischémique ou d'hypertension. Bien qu'une augmentation du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) chez les personnes diabétiques soit un facteur de risque connu d'insuffisance cardiaque<sup>8-12</sup>, aucune étude prospective n'a à ce jour démontré qu'une amélioration du contrôle de la glycémie réduisait de façon significative l'incidence de l'insuffisance cardiaque<sup>13</sup>. La microalbuminurie est aussi un facteur de risque indépendant de l'insuffisance cardiaque, surtout chez les personnes diabétiques. Qu'un diabète soit présent ou non, une augmentation du rapport albuminurie:créatininurie est associée à un risque de 2 à 4 fois plus élevé d'insuffisance cardiaque<sup>10,14</sup>. D'importantes études cliniques dont les participants étaient atteints de maladie cardiovasculaire (MCV) ou de diabète ont montré que l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) réduisait le risque d'apparition de l'insuffisance cardiaque<sup>15-17</sup>.

### Traitement des personnes diabétiques atteintes d'insuffisance cardiaque

Plus d'un tiers des sujets de la plupart des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque sont atteints de diabète. Dans les vastes études cliniques marquantes sur l'insuffisance cardiaque, l'analyse par sous-groupe a montré que la population diabétique, malgré un risque accru de morbidité et de mortalité, obtenait un avantage absolu plus élevé avec des traitements efficaces que les personnes non diabétiques<sup>17-19</sup>. Cela s'est encore vérifié dans le cadre de l'étude PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*); 8 442 participants présentant une insuffisance cardiaque de classe II, III ou IV et une fraction d'éjection  $\leq 40\%$  ont été répartis au hasard pour recevoir LCZ696 (l'association sacubitril-valsartan à une dose de 200 mg deux fois par jour) ou de l'énalapril (à une dose de 10 mg deux fois par jour), en plus du traitement classique de l'insuffisance cardiaque. Le paramètre principal regroupait les décès d'origine CV et les hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque. LCZ696 s'est avéré supérieur à l'énalapril pour réduire le risque de décès et d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque ( $p < 0,001$ )<sup>20</sup>. Une analyse portant sur 4 013 participants de l'étude qui avaient reçu un diagnostic de diabète basé sur le taux d'HbA<sub>1c</sub> ou leurs antécédents médicaux a montré que LCZ696 avait la même efficacité, peu importe la glycémie<sup>21</sup>. Un résultat semblable a été observé dans l'étude SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the I<sub>1</sub> inhibitor ivabradine*)<sup>22</sup>; cette étude à répartition aléatoire visait à comparer l'ivabradine à un placebo chez 6 505 participants présentant un rythme sinusal, une insuffisance cardiaque systolique, une fraction d'éjection inférieure à 35 % et une fréquence cardiaque au repos supérieure à 70 bpm. Des événements du paramètre principal composé (hospitalisation en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou décès d'origine CV) sont survenus plus fréquemment chez les participants diabétiques (au nombre de 1 979) que chez les participants non diabétiques (risque relatif [RR] : 1,18; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,07 à 1,31;  $p = 0,001$ ). Aucune différence quant aux effets indésirables graves n'a été constatée entre le groupe ivabradine et le groupe placebo, peu importe l'état diabétique. Dans l'ensemble, l'ivabradine est efficace dans ce groupe de patients, quel que soit l'état diabétique. L'insuffisance cardiaque chez les personnes diabétiques doit donc être traitée de la même façon que chez les personnes non diabétiques<sup>23</sup>.

### Considérations thérapeutiques chez les diabétiques atteints d'insuffisance cardiaque

Le risque d'apparition d'une hyperkaliémie et d'aggravation d'un dysfonctionnement rénal est plus élevé chez les personnes diabétiques traitées au moyen d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)<sup>24-29</sup>. Ces complications potentielles doivent être connues des

cliniciens étant donné l'importance accordée à l'utilisation accrue des inhibiteurs du SRAA dans les lignes directrices actuelles chez les personnes qui présentent une insuffisance cardiaque légère ou modérée et une faible fraction d'éjection.

On a démontré que trois bêta-bloquants, le carvedilol, le bisoprolol et le succinate de métoprolol, réduisaient la morbidité et la mortalité chez les personnes diabétiques présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Bien que le contrôle glycémique général s'améliore lorsque l'insuffisance cardiaque est traitée par des traitements fondés sur des données probantes<sup>30-32</sup>, le carvedilol améliore tout particulièrement le contrôle glycémique comparativement aux autres bêta-bloquants<sup>19,33</sup>. Certains cliniciens font donc du carvedilol le bêta-bloquant de choix pour les diabétiques atteints d'insuffisance cardiaque. Bien qu'un doute théorique existe face à l'apparition d'une hyperglycémie grave méconnue associée à l'utilisation de bêta-bloquants non sélectifs, cette réaction n'a été rapportée dans aucune étude clinique.

Selon de nombreux registres et rapports, les personnes diabétiques présentant une insuffisance cardiaque systolique sont moins susceptibles de recevoir des traitements efficaces fondés sur des données probantes que les non-diabétiques. La fréquence accrue d'effets indésirables ou d'intolérance au blocage du SRAA et la prévalence plus élevée de maladie rénale chez les personnes diabétiques en seraient en partie responsables. Cependant, même lorsque ces troubles sont maîtrisés, les différences persistent. Cette situation est tout de même préoccupante vu les bienfaits absolus plus importants observés chez les personnes diabétiques atteintes d'insuffisance cardiaque qui reçoivent ces agents par rapport aux populations non sélectionnées d'insuffisants cardiaques. En conséquence, les professionnels de la santé devraient se montrer prêts à prescrire ces traitements.

### Antihyperglycémiant et insuffisance cardiaque

Malgré une connaissance approfondie de l'effet d'un traitement antihyperglycémiant sur le contrôle glycémique et les maladies microvasculaires, la réponse spécifique de l'insuffisance cardiaque à un contrôle glycémique énergique et aux divers antihyperglycémiant (présentés ci-dessous) reste mal comprise<sup>34</sup>.

#### Metformine

La metformine est un antihyperglycémiant non insulinaire efficace mais, parce qu'elle est liée à un risque d'acidose lactique suite à l'observation de cas isolés et selon certaines données biochimiques, une mise en garde y est associée en présence de plusieurs troubles, dont l'insuffisance cardiaque. Des méta-analyses évaluant la fréquence d'acidose lactique avec l'utilisation de la metformine (plus de 70 000 années-patients) ou d'autres antihyperglycémiant (plus de 55 000 années-patients) ont montré dans tous les cas que l'acidose lactique n'était pas plus fréquente dans le groupe ayant reçu la metformine<sup>35,36</sup>. L'issue cardiovasculaire était même plus favorable chez les insuffisants cardiaques traités avec la metformine que chez ceux traités avec d'autres antihyperglycémiant classiques<sup>37</sup>. Selon les données actuelles, les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque se porteraient au moins aussi bien, sinon mieux, quand elles sont traitées avec la metformine plutôt qu'avec d'autres antihyperglycémiant oraux lorsque le dysfonctionnement rénal n'est que léger ou modéré (DFGe  $> 30$  mL/min)<sup>37</sup>. Par conséquent, la metformine doit toujours être envisagée en première intention chez les personnes atteintes de diabète et d'insuffisance cardiaque qui présentent un dysfonctionnement rénal léger ou modéré<sup>38</sup>.

#### Thiazolidinédiones

On sait que les thiazolidinédiones (TZD) causent une rétention aqueuse, bien qu'elle soit en général légère. Selon de récentes études, il ne s'agirait pas d'un effet toxique direct sur le myocarde. L'étude PROACTIVE (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events*) sur l'administration de pioglitazone chez des personnes exposées aux événements ischémiques

cardiaques a montré que les TZD étaient associées à un moins grand nombre d'événements ischémiques cardiaques, mais qu'en contrepartie elles augmentaient le nombre d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque (augmentation absolue de 2 % pendant 2,8 ans, soit de moins de 1 % par année)<sup>39</sup>. De même, l'étude DREAM (*Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication*) a mis en évidence une légère augmentation du nombre de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque (augmentation absolue de 0,4 %).

Dans l'étude RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) multicentrique et menée au su, 4 447 personnes atteintes de diabète de type 2 ont été réparties au hasard pour recevoir de la rosiglitazone comme traitement d'appoint à la metformine ou à une sulfonylurée (n = 2 220) ou l'association metformine et sulfonylurée (n = 2 227)<sup>40</sup>. Dans le groupe rosiglitazone, le risque de décès ou d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque était deux fois plus élevé (RR de 2,10; IC à 95 % : 1,35 à 3,27) : le taux d'insuffisance cardiaque accru était de 2,6 (IC à 95 % : 1,1 à 4,1) par 1 000 personnes-années. Ces résultats confirment l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque chez les personnes traitées par la rosiglitazone. En janvier 2012, Santé Canada a émis l'avis suivant : « Avandia est contre-indiqué en présence d'une insuffisance cardiaque de classe I, II, III ou IV de la NYHA (New York Heart Association). » En outre, dans l'encadré « Mises en garde et précautions importantes », on peut lire : « Avandia, comme les autres thiazolidinédiones, peut entraîner la rétention de liquide et l'insuffisance cardiaque congestive. » Une méta-analyse n'a pas permis de confirmer qu'il y avait une différence quant au risque d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) entre la rosiglitazone et la pioglitazone<sup>41,42</sup>.

Des études sur les événements CV ont été entreprises afin d'évaluer la non-infériorité (innocuité CV) ou la supériorité de nouveaux antihyperglycémiques dans diverses populations diabétiques en utilisant des paramètres secondaires d'insuffisance cardiaque prédéterminés, à la demande de la FDA (Food and Drug Administration) en décembre 2008. Ces études sur l'innocuité cardiovasculaire ont porté sur les incrétones (inhibiteurs de la DPP-4 et agonistes des récepteurs du GLP-1), ainsi que sur les inhibiteurs du SGLT-2. Le mode d'action et l'effet antihyperglycémiant de ces médicaments sont traités au chapitre Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, p. S88. L'information présentée ci-dessous porte sur les événements d'insuffisance cardiaque chez les personnes diabétiques. Il convient de noter que ces études ne visaient pas à évaluer directement l'insuffisance cardiaque et que la proportion de participants atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite était faible. Cela limite donc la généralisation de ces résultats à une population plus large atteinte d'insuffisance cardiaque.

#### *Inhibiteurs de la DPP-4*

Dans l'étude SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus [SAVOR]-Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] 53*)<sup>43</sup>, l'étude TECOS sur les événements cardiovasculaires et la sitagliptine<sup>44</sup> et l'étude EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin vs. Standard of Care*)<sup>45</sup>, le paramètre d'évaluation de la non-infériorité, mais non celui de la supériorité, a été satisfait, ce qui semble indiquer que ces médicaments n'entraînent aucun événement CV. Un résultat inattendu, l'augmentation des hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque, a été observé avec la saxagliptine, ce qui n'a pas été le cas dans les études sur les événements CV et les autres inhibiteurs de la DPP-4<sup>46</sup>. La néphropathie chronique, une élévation du taux des peptides natriurétiques et des antécédents d'insuffisance cardiaque ont été associés à une augmentation du risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR-TIMI 53. Une analyse secondaire de l'étude EXAMINE n'a pas montré un risque excédentaire d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque<sup>46</sup>. Des méta-analyses et de vastes études de registres récentes réalisées après la mise en marché ont mis en évidence un effet global neutre de la classe thérapeutique dans son ensemble sur l'insuffisance cardiaque<sup>47</sup>. Cependant, en raison de la mise en évidence d'un risque excédentaire dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la FDA et

Santé Canada ont émis une mise en garde concernant la saxagliptine et l'insuffisance cardiaque, et la FDA a émis une mise en garde semblable pour l'alogliptine. Voici la recommandation de la FDA à propos de la saxagliptine et de l'alogliptine : « Healthcare professionals should consider discontinuing medications containing saxagliptin and alogliptin in patients who develop heart failure and monitor their diabetes control. » (Les professionnels de la santé doivent envisager de cesser l'administration de médicaments contenant de la saxagliptine ou de l'alogliptine chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et surveiller la maîtrise du diabète.) À la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie canadienne de la saxagliptine, on peut lire ce qui suit : « La prudence s'impose si ONGLYZA est utilisé chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, surtout s'ils sont également atteints d'insuffisance rénale et/ou s'ils ont déjà subi un infarctus du myocarde (IM)<sup>48</sup> ».

#### *Antagonistes des récepteurs GLP-1*

Trois études d'envergure portant sur des agonistes des récepteurs du GLP-1 ont récemment été publiées. Les paramètres d'évaluation principaux sont présentés au chapitre Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2 (voir p. S88). L'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque était un paramètre d'évaluation prédéterminé de chaque étude. L'étude LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*)<sup>49</sup>, l'étude ELIXA (*Evaluation of CV outcomes in patients with type 2 diabetes after ACS using Lixisenatide*)<sup>50</sup> et l'étude SUSTAIN-6 (*Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*)<sup>51</sup>, qui ont été récemment publiées, n'ont révélé aucun risque excédentaire d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque. Le traitement par le liraglutide dans l'étude LEADER a été associé à une réduction non significative de 13 % des hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque (RR de 0,87; IC à 95 % : 0,73 à 1,05;  $p = 0,14$ ); le traitement par le lixisenatide dans l'étude ELIXA a été associé à un RR de 0,96 (IC à 95 % : 0,75 à 1,23;  $p = 0,63$ ) et le traitement par le sémaglutide dans l'étude SUSTAIN-6 a été associé à un RR de 1,11 (IC à 95 % : 0,77 à 1,6), la valeur de  $p$  de 0,57 étant non significative. Une insuffisance cardiaque était présente au départ chez environ 17,8 %, environ 22,4 % et environ 23,6 % des participants des études LEADER, ELIXA et SUSTAIN-6, respectivement. Enfin, l'effet du liraglutide chez les personnes présentant une fraction d'éjection réduite a été étudié par Margulies et ses collaborateurs dans l'étude FIGHT (*Functional impact of GLP-1 for Heart failure treatment*). Trois cents participants (dont 59 % étaient diabétiques) présentant une FEVG de 25 % et recevant un traitement de l'insuffisance cardiaque fondé sur des données probantes ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou du liraglutide. Le paramètre principal était le temps écoulé avant le décès, le temps écoulé avant la réhospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque et la moyenne temporelle de la variation proportionnelle du taux de propeptide N-terminal du peptide natriurétique de type B du début de l'étude au jour 180. Aucune différence n'a été observée pour ce qui est du paramètre principal (RR de 1,10; IC à 95 % : 0,57 à 2,14;  $p = 0,78$ ). Toutefois, chez les personnes diabétiques, le RR était de 1,54 (IC à 95 % : 0,97 à 2,46;  $p = 0,07$ ) pour le paramètre de décès ou d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque. Ces résultats semblent indiquer que le liraglutide ne procure aucun bienfait dans cette situation clinique<sup>52</sup>.

#### *Inhibiteurs du SGLT-2*

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*)<sup>53</sup>, l'empagliflozine s'est révélée supérieure au placebo sur le plan cardiovasculaire, en entraînant une réduction des décès d'origine CV, des hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque et de la mortalité toutes causes confondues. Alors que seulement 10,5 % des participants inscrits à cette étude présentaient une insuffisance cardiaque préexistante, une réduction de 35 % des hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque a été constatée ( $p = 0,0017$ ; IC à 95 % : 0,50 à 0,85). De plus, l'empagliflozine a entraîné une

réduction semblable du risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque, que les participants aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque. Les mécanismes du bienfait demeurent hypothétiques. L'étude CANVAS (*CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*)<sup>54</sup> portant sur un autre inhibiteur du SGLT-2, la canagliflozine, a été récemment publiée. La canagliflozine a permis d'atteindre le paramètre prédéterminé de non-infériorité, soit les événements CV majeurs, et s'est révélée supérieure au traitement classique ( $p = 0,02$ ; RR de 0,86; IC à 95 % : 0,75 à 0,97). Cependant, en raison de l'analyse séquentielle et hiérarchique, l'étude n'a pas montré une réduction de la mortalité toutes causes confondues et tous les autres paramètres prédéterminés ont donc été considérés comme exploratoires. Une réduction des hospitalisations en raison d'insuffisance cardiaque a été constatée (RR de 0,67; IC à 95 % : 0,52 à 0,87), mais n'a pas été considérée comme statistiquement significative. Les résultats de l'étude DECLARE-TIMI58 (*Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events*) seront communiqués en novembre 2018 (numéro d'identification de [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) : NCT01730534).

Fait important, on commencera bientôt à utiliser des inhibiteurs du SGLT-2 dans le cadre des études sur l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la glycémie. Le recrutement de participants est en cours pour l'étude Dapa-HF, qui porte sur l'effet de la dapagliflozine sur le temps écoulé avant l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou le décès d'origine CV chez des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, quelle que soit leur glycémie (numéro d'identification de [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) : NCT03036124)<sup>55</sup>; deux études en cours portent sur l'utilisation de l'empagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (numéros d'identification de [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) : NCT03057977 et NCT03057951)<sup>56,57</sup>.

La raison d'être et les données probantes justifiant l'approche thérapeutique préconisée chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque sont expliquées plus en détail dans les recommandations consensuelles de la Société canadienne de cardiologie (<http://www.ccs guidelineprograms.ca>)<sup>23</sup>.

## RECOMMANDATIONS

- Chez les personnes diabétiques, les traitements de l'insuffisance cardiaque sont les mêmes que ceux qui figurent dans les recommandations factuelles de la Société canadienne de cardiologie sur l'insuffisance cardiaque ([http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(17\)30973-X/pdf](http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(17)30973-X/pdf)) [catégorie D, consensus<sup>23</sup>].
- Si elle n'est pas contre-indiquée, la metformine peut être utilisée chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque [catégorie C, niveau 3<sup>18,38</sup>]. Il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine en cas de détérioration aiguë de la fonction rénale et ne pas reprendre le traitement si la détérioration est importante et chronique [catégorie D, consensus].
- L'exposition aux TZD doit être évitée chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classes I à IV de la NYHA [catégorie A, niveau 1<sup>41</sup>].
- Les bêta-bloquants doivent être prescrits quand ils sont indiqués pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, car ils ont des avantages semblables chez les personnes diabétiques et chez les personnes non diabétiques [catégorie B, niveau 2<sup>19,33</sup>].
- Chez les adultes atteints de diabète de type 2 et d'une MCV clinique qui n'atteignent pas les cibles glycémiques malgré un traitement antihyperglycémiant et dont le DFGe est supérieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, un inhibiteur du SGLT-2 pour lequel une réduction des hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque a été observée peut être ajouté afin de réduire le risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque [catégorie B, niveau 2<sup>53</sup> pour l'empagliflozine et catégorie C, niveau 2<sup>54</sup> pour la canagliflozine].
- Chez les adultes diabétiques qui souffrent d'insuffisance cardiaque et dont le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ou qui reçoivent un traitement d'association avec un inhibiteur du SRAA :
  - les doses initiales des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être réduites de moitié [catégorie D, consensus];
  - il faut procéder à la mesure des électrolytes sériques, du taux de créatinine sérique, de la tension artérielle et du poids, ainsi qu'à la recherche des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque dans les sept à dix jours suivant l'instauration ou l'ajustement du traitement [catégorie D, consensus];
  - les doses doivent être augmentées plus graduellement (et conjointement avec une surveillance de la tension artérielle et des taux de potassium et de créatinine sériques) [catégorie D, consensus].

### Abréviations :

ARA, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; BNP, peptide natriurétique de type B; CV, cardiovasculaire; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine; FDA, Food and Drug Administration; FE, fraction d'éjection; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche; HbA<sub>1c</sub>, hémoglobine glycosylée; IC, intervalle de confiance; NT-proBNP, prohormone du BNP; NYHA, New York Heart Association; RR, risque relatif; SRAA, système rénine-angiotensine-aldostérone; TA, tension artérielle; TZD, thiazolidinédione.

### Autres lignes directrices pertinentes

Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, p. S88

La néphropathie chronique en présence de diabète, p. S201

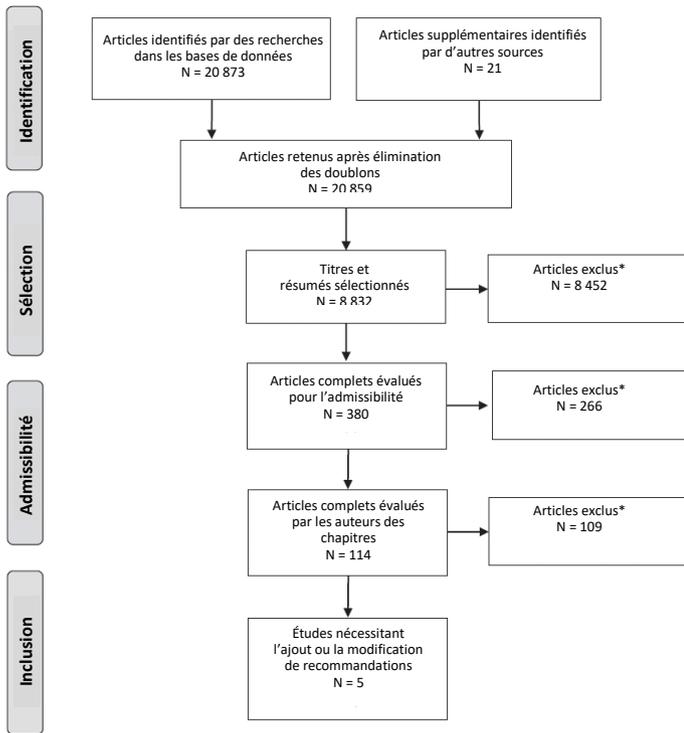
### Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

D<sup>r</sup> Gilbert déclare avoir reçu des subventions et des honoraires personnels des sociétés AstraZeneca et Boehringer Ingelheim, ainsi que des honoraires personnels des sociétés Janssen et Merck, sans lien avec les travaux présentés ici. D<sup>r</sup> Liu déclare avoir reçu des subventions des sociétés Servier, Roche Diagnostics et Novo Nordisk, sans lien avec les travaux présentés ici. D<sup>r</sup> Connelly n'a rien à déclarer.

## Références

- Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet*. 2003;362:147-158.
- Albertini JP, Cohen R, Valensi P, et al. B-type natriuretic peptide, a marker of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2008;34:355-362.
- O'Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E, et al. Usefulness of aminoterminal probrain natriuretic peptide testing for the diagnostic and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE Study). *Am J Cardiol*. 2007;100:1336-1340.
- Ohkuma T, Jun M, Woodward M, et al. Cardiac stress and inflammatory markers as predictors of heart failure in patients with type 2 diabetes: The ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2017;40:pii: dc170509.
- Valle R, Bagolin E, Canali C, et al. The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:40-44.
- Shimabukuro M, Higa N, Oshiro Y, et al. Diagnostic utility of brain-natriuretic peptide for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:323-329.
- Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: Evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1548-1551.
- Karavanaki K, Kazianis G, Konstantopoulos I, et al. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus: The importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:289-296.
- Grandi AM, Piantanida E, Franzetti I, et al. Effect of glycemic control on left ventricular diastolic function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006;97:71-76.
- Ng AC, Delgado V, Bertini M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;104:1398-1401.
- Mishra TK, Rath PK, Mohanty NK, et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction and their relationship with microvascular complications in normotensive, asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Heart J*. 2008;60:548-553.
- Ashraf SMS, Basir F. Association of hypertension and diastolic dysfunction with type-2 diabetes mellitus. *Pakistan J Med Sci*. 2007;23:344-348.
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*. 2010;53:1331-1340.
- Dinh W, Futh R, Lankisch M, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. *Diabet Med*. 2011;28:311-318.
- From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol*. 2009;103:1463-1466.
- Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, et al. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010;105:373-377.
- Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2007;13:769-773.
- Fantoni C, Regoli F, Ghanem A, et al. Long-term outcome in diabetic heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:298-307.
- Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003;146:848-853.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. 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:pii: e002560.
- Komajda M, Tavazzi L, Franço BG, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: An analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1294-1301.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33:1342-1433.
- Lopes RJ, Lourenco AP, Mascarenhas J, et al. Safety of spironolactone use in ambulatory heart failure patients. *Clin Cardiol*. 2008;31:509-513.
- Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: An analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1959-1966.
- Sadjadi SA, McMillan JJ, Jaipaul N, et al. A comparative study of the prevalence of hyperkalemia with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers. *Ther Clin Risk Manage*. 2009;5:547-552.
- Phillips CO, Kashani A, Ko DK, et al. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: A quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1930-1936.
- Raebel MA, McClure DL, Chan KA, et al. Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: Are we monitoring for hyperkalemia? *Ann Pharmacother*. 2007;41:193-200.
- Raebel MA, Ross C, Xu S, et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: Effect of potassium monitoring. *J Gen Intern Med*. 2010;25:326-333.
- Feuvray D, Darmellah A. Diabetes-related metabolic perturbations in cardiac myocyte. *Diabetes Metab*. 2008;34:S3-S9.
- Wenmeng W, Qizhu T. Early administration of trimetazidine may prevent or ameliorate diabetic cardiomyopathy. *Med Hypotheses*. 2011;76:181-183.
- Belardinelli R, Cianci G, Gigli M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:611-615.
- Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, et al. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: Results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:287-296.
- Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: Effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet*. 2015;385:2107-2117.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD002967.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:2594-2602.
- Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: A retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010;53:2546-2553.
- Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: Systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6:395-402.
- Pfister R, Cairns R, Erdmann E, et al. A clinical risk score for heart failure in patients with type 2 diabetes and macrovascular disease: An analysis of the PROactive study. *Int J Cardiol*. 2013;162:112-116.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardio-vascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-2135.
- Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;370:1129-1136.
- Yacoub R, Habib H, Lahdo A, et al. Association between smoking and chronic kidney disease: A case control study. *BMC Public Health*. 2010;10:731.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579-1588.
- Yu OH, Filion KB, Azoulay L, et al. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care*. 2015;38:277-284.
- Monographie de <sup>®</sup>ONGLYZA (comprimés de saxagliptine). Mississauga, AstraZeneca Canada Inc, 2016. <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/onglyza-product-monograph-fre.pdf>
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
- Marso SP, Bain SC, Conso A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
- Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:500-508.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
- Study to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of worsening heart failure or cardiovascular death in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. AstraZeneca, 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>.
- A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Boehringer Ingelheim, 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>.
- A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic heart failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF). Boehringer Ingelheim, 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.

**Diagramme de flux de la recherche documentaire pour le chapitre 28 :**  
**Traitement du diabète chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque**



\*Exclus pour les raisons suivantes : population, intervention/ exposition, comparateur/témoins ou protocole de l'étude.

D'après : Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097<sup>58</sup>.

Pour en savoir plus, visitez le site [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org) [en anglais seulement].