



Cardiomyopathie diabétique

Laura Ernande, CHU Henri-Mondor, Créteil
laura.ernande@hmn.aphp.fr

Le concept de cardiomyopathie diabétique s'est imposé peu à peu dans la communauté cardiologique et apparaît dans les dernières recommandations européennes et américaines sur le diabète et l'insuffisance cardiaque.

II Introduction

Le diabète est responsable d'un important accroissement de la morbidité et de la mortalité dont la première cause est largement représentée par les maladies cardiovasculaires.

Plus particulièrement, le diabète expose à un haut risque de survenue d'une insuffisance cardiaque.

Celui-ci est lié à la forte prévalence des coronaropathies et/ou de l'hypertension chez les patients diabétiques mais également à une atteinte myocardique par le diabète lui-même, reconnue depuis peu, appelée cardiomyopathie diabétique (Figure 1).

En effet, s'il est clair depuis de nombreuses années que l'hypertension est à l'origine d'une cardiopathie hypertensive pourvoyeuse d'insuffisance cardiaque, la réalité d'une cardiomyopathie diabétique ne s'impose que petit à petit dans la communauté cardiologique.

Ce terme a fait son entrée depuis peu dans les dernières recommandations tant Européennes (1) qu'Américaines (2) et est défini comme *l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche à l'origine d'une insuffisance cardiaque chez un patient diabétique sans coronaropathie ou cardiopathie hypertensive, ou autre étiologie d'insuffisance cardiaque connue.*

L'existence de cette entité pathologique s'appuie sur des données épidémiologiques, de nombreuses études précliniques ainsi que l'existence d'altérations précoces de la structure, de la géométrie et de la fonction ventriculaire gauche au cours du diabète. Cependant, il faut noter l'absence de traitement spécifique actuel.

Diabète et insuffisance cardiaque : les études épidémiologiques

Bien que la cardiomyopathie diabétique reste encore contestée en tant qu'entité pathologique à part entière par quelques auteurs, elle trouve une réalité épidémiologique reposant sur de nombreuses et larges études. La prévalence du diabète est de 6 à 8% dans la population générale mais atteint 12 à 30% chez les patients avec insuffisance cardiaque (1). De plus, de larges études épidémiologiques ont montré que le diabète est un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque.

L'étude de Framingham a permis de démontrer que l'incidence de l'insuffisance cardiaque est 2,4 fois plus fréquente chez l'homme diabétique par rapport au non diabétique et 5 fois plus fréquente chez la femme diabétique versus non diabétique. L'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque associé au diabète persistait après ajustement sur l'âge, la présence d'une hypertension artérielle, d'une obésité, d'une coronaropathie ou d'une dyslipémie (3).

Ces données ont ensuite été confirmées par de nombreux travaux tels que la « **Cardiovascular Health Study** », large étude prospective en population incluant 5888 sujets de plus de 65 ans avec un suivi moyen de 5,5 ans ayant identifié le diabète comme un facteur de risque indépendant de la survenue d'une insuffisance cardiaque avec un risque attribuable de 8,30% (4) ou la « **Strong Heart Study** » ayant démontré une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque multipliée par 1,5 chez les patients diabétiques dans une population de 2740 individus après ajustement pour de multiples co-facteurs (âge, sexe, obésité, répartition abdominale des graisses, hypertension, traitements anti-hypertenseurs, fibrillation atriale, débit de filtration glomérulaire, ratio albuminurie/créatininurie, cholestérol plasmatique, hémoglobine glyquée, tabagisme, consommation d'alcool, niveau d'études et d'activité physique) et censurant les infarctus du myocarde incidents (5). Ces larges études ont ainsi fourni de sérieux arguments épidémiologiques pour une atteinte myocardique spécifique par le diabète.

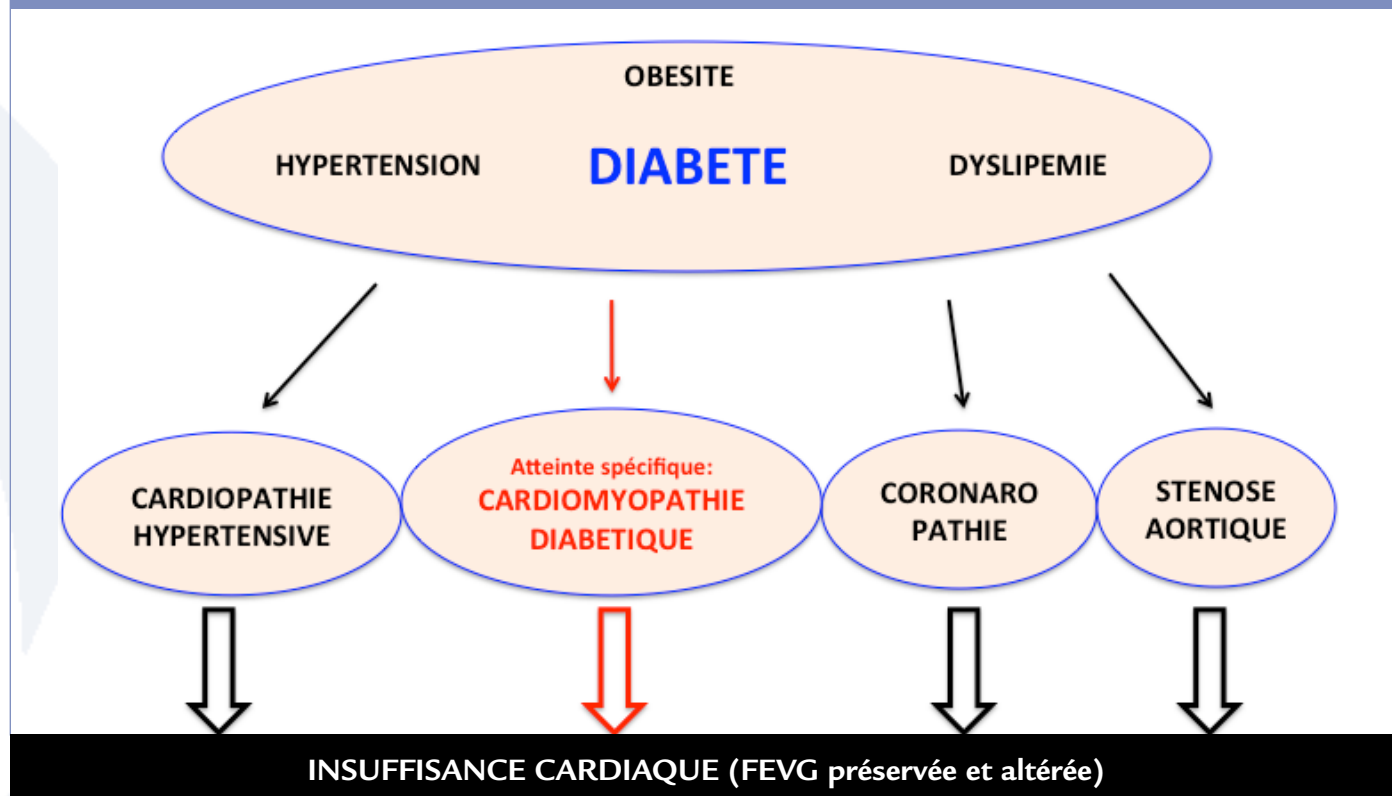


Figure 1

L'atteinte spécifique myocardique par le diabète ou cardiomyopathie diabétique participe à l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque au cours du diabète.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou altérée ?

Le diabète est associé aussi bien à un risque d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée qu'altérée avec une prévalence élevée du diabète dans ces 2 formes cliniques d'insuffisance cardiaque rapportée dans des études de population ou les registres de patients atteints d'insuffisance cardiaque (2).

Pendant longtemps, il a été considéré que l'apparition d'une dysfonction diastolique était le premier signe de la survenue d'une cardiomyopathie diabétique, puis était progressivement suivie d'une dysfonction systolique, sans que cela ne soit véritablement démontré. Les choses ne sont très probablement pas aussi simples. Aux vues des données récentes, la dysfonction diastolique est fréquente chez les patients diabétiques mais apparaît également influencée par de nombreux cofacteurs tels que l'âge, l'obésité ou l'hypertension artérielle (6). De plus, grâce à des techniques plus sensibles d'analyse de la fonction systolique telle que l'imagerie de déformation par speckle tracking, il est également possible de mettre en évidence une dysfonction systolique précoce chez des patients diabétiques présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche et une fonction diastolique normale (6).

Mécanismes physiopathologiques de la cardiomyopathie diabétique

L'atteinte spécifique du myocarde par le diabète a fait l'objet de nombreuses études précliniques, tout particulièrement dans des modèles murins de diabète, ayant permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes physiopathologiques potentiellement responsables (7). La cardiomyopathie diabétique est d'abord une cardiomyopathie métabolique avec une anomalie de l'utilisation des substrats. Les acides gras représentent physiologiquement les substrats majoritairement utilisés par le cœur, assurant 60 à 70% des besoins en ATP. Cependant, le diabète s'accompagne en plus de l'hyperglycémie, d'une augmentation des acides gras circulants, d'une forte augmentation de leur utilisation et oxydation au niveau cardiaque. Ceux-ci, en s'accumulant dans les cardiomyocytes, peuvent être responsables d'une véritable lipotoxicité.

On note également des anomalies de l'homéostasie calcique pouvant être à l'origine d'une altération du couplage excitation-contraction. L'hyperglycémie est à l'origine de formation d'AGE (Advanced Glycation End-product) pouvant altérer les protéines de structures myocardiques

LE POINT SUR...

et être à l'origine d'une augmentation de la rigidité myocardique. Dysfonction mitochondriale, augmentation du stress oxydatif et stress du réticulum endoplasmique ont été également identifiés comme mécanismes physiopathologiques potentiels. Le diabète est associé à un état inflammatoire de bas grade avec une augmentation des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires, s'accompagnant d'une inflammation intramyocardique.

Enfin, une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et plus récemment, l'implication de certains micro-ARNs ont été décrits. L'ensemble de ces mécanismes est responsable sur le plan cellulaire et histologique d'une augmentation de l'apoptose, de la nécrose des cardiomyocytes et de l'augmentation des dépôts de collagène avec apparition d'une fibrose interstitielle.

|| Altérations cardiaques précoces au cours du diabète

Une littérature très abondante a permis d'identifier des modifications cardiaques précoces chez des sujets diabétiques sans signe clinique d'insuffisance cardiaque et avec une fraction d'éjection du ventricule gauche normale. Des modifications de géométrie du ventricule gauche sont observées au cours du diabète avec une augmentation de la masse ventriculaire gauche et un remodelage concentrique. Grâce à des techniques de caractérisation tissulaire, une augmentation du contenu en triglycérides myocardique (stéatose myocardique identifiée par spectrométrie par résonance magnétique) et une fibrose myocardique (identifiée par cartographie T1 en IRM) ont également été rapportées par certains auteurs.

Sur le plan fonctionnel, la dysfonction diastolique est fréquente, décrite chez 23 à 75% des patients diabétiques selon les études du fait de grandes variations méthodologiques. En appliquant les recommandations actuelles de l'European Association of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography pour évaluer la fonction diastolique, la prévalence est de 45 à 50% (8). Comme nous l'avons vu plus haut, la dysfonction diastolique est fréquente mais peu spécifique du diabète et fortement liée à d'autres facteurs tels que l'âge, l'obésité ou l'HTA (6). Bien que non spécifique, la valeur pronostique péjorative d'une dysfonction diastolique sur la mortalité a cependant été rapportée dans une large population de patients diabétiques.

Grâce aux techniques d'imagerie de quantification de la déformation myocardique tant par échocardiographie

(Doppler tissulaire et speckle tracking) que par IRM (cine-DENSE), une altération de la déformation myocardique avec une diminution du strain dans ses 3 directions (radiale, circonférentielle et longitudinale) est observée chez des patients diabétiques par rapport à des sujets non-diabétiques (8). Environ un quart des patients diabétiques présentent une diminution significative du strain global longitudinal inférieure à 18% en valeur absolue. Nous avons démontré récemment que les patients présentant une telle altération évoluent différemment en termes de remodelage ventriculaire gauche que les patients avec un strain normal. Cependant, de larges études sont toujours nécessaires afin d'évaluer l'impact pronostique en termes d'événements cliniques de ces altérations fonctionnelles chez des patients diabétiques asymptomatiques sur le plan cardiaque (Figure 2).

|| Perspectives cliniques et thérapeutiques

De multiples altérations cardiaques précoces ont donc été identifiées en termes de structure et de fonction au cours du diabète mais leur impact pronostique clinique reste en grande partie à clarifier. L'identification précoce des patients à haut risque d'insuffisance cardiaque permettrait ainsi de mettre en place des stratégies de surveillance et/ou prévention chez ces patients afin de ralentir ou prévenir l'évolution vers une insuffisance cardiaque. **En pratique clinique**, l'intérêt de l'identification d'une cardiomyopathie diabétique reste limité actuellement du fait de l'absence de traitement spécifique, mais la poursuite des études sur les mécanismes mis en jeu dans l'atteinte myocardique spécifique par le diabète peut laisser espérer l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de nouveaux traitements. La poursuite des efforts de recherche afin d'identifier au mieux l'évolution de cette pathologie, ses mécanismes physiopathologiques et de mettre en place des stratégies de prévention et de traitement spécifiques s'avère donc nécessaire.

Adresse pour correspondance : Dr Laura Ernande
Institut Mondor de Recherche Biomédicale
Département Hospitalo-Universitaire Ageing-Thorax
Vessel Blood (DHU A-TVb) - Unité Inserm 955-équipe 8
Faculté de médecine de Créteil
8, rue du Général Sarrail 94000 Créteil, France
phone: +33 (0)149812677 - fax : +33 (0)149812667
email : laura.ernande@hmn.aphp.fr

ALTÉRATIONS CARDIAQUES PRÉCOCES OBSERVÉES AU COURS DU DIABÈTE

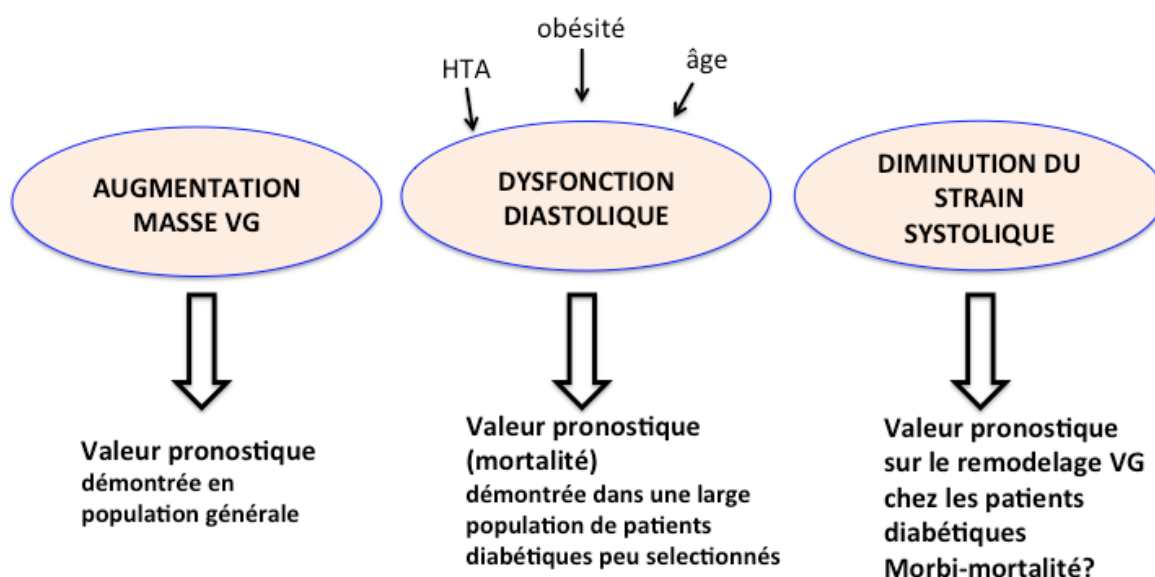


Figure 2

Une augmentation de la masse ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique et une diminution du strain systolique ventriculaire gauche sont fréquemment observées chez les patients diabétiques à un stade précoce (absence de signe d'insuffisance cardiaque, fraction d'éjection normale). L'impact pronostique de ces anomalies observées seules ou associées chez des patients totalement asymptomatiques n'est que partiellement connu.

VG= ventricule gauche

POINTS FORTS

- Le diabète est un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque.
- La cardiomyopathie diabétique se définit comme l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche à l'origine d'une insuffisance cardiaque chez un patient diabétique sans coronaropathie ou cardiopathie hypertensive ou autre étiologie d'insuffisance cardiaque connue.
- La prévalence du diabète est élevée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et à fraction d'éjection altérée.
- A un stade précoce, chez les diabétiques ne présentant aucun signe d'insuffisance cardiaque et avec une fraction d'éjection normale, il est fréquemment observé une augmentation de la masse ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique (également influencée par l'âge, l'obésité et l'HTA) et une diminution de la déformation systolique ou strain.
- Aucun traitement spécifique de la cardiomyopathie diabétique n'est actuellement disponible.

RÉFÉRENCES

1. Authors/Task Force Members, Ryden L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013;34(39):3035–3087.
2. Writing committee members, Yancy C, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240–327.
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 1974;34(1):29–34.
4. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35(6):1628–1637.
5. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010;28(2):353–60.
6. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011;24(11):1268–1275.
7. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014;57(4):660–71.
8. Strom J. Diabetic heart disease: insights from cardiac mechanics. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(5):489–92.