



Bêtablocage chez les patients ayant à la fois une insuffisance cardiaque chronique et un diabète

Roger Hullin

Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinik Bern

Quintessence

- Les bêtabloquants diminuent le risque de mortalité chez les patients ayant à la fois une insuffisance cardiaque et un diabète. Pour des raisons pronostiques, un traitement par bêtabloquant doit être mis en route chez tout patient insuffisant cardiaque et diabétique.
- Si un traitement par bêtabloquant (bisoprolol, métoprolol ou carvédilol) est introduit en ambulatoire, la dose doit en principe être très faible au départ et augmentée prudemment [4, 5], particulièrement chez les patients ayant une dysautonomie. Hypotension, fatigue et, rarement, aggravation de la symptomatologie d'insuffisance cardiaque peuvent se produire. Le meilleur prédicteur d'une titration difficile est une tension systolique ≤ 120 mm Hg, alors que le degré de l'insuffisance cardiaque ne joue pratiquement aucun rôle [12].
- Les hypoglycémies peuvent être moins symptomatiques sous bêtabloquants ou une symptomatologie se modifier. Il faut donc augmenter la fréquence des autocontrôles des autocontrôles glycémiques au début.

Summary

β -blockade in patients with chronic heart failure and diabetes

- *β -blockers lower the mortality risk in patients with heart failure and diabetes mellitus. Thus, on prognostic grounds, β -blocker therapy should be instituted in every heart failure patient with diabetes mellitus.*
- *Ambulant introduction of β -blocker therapy with bisoprolol, metoprolol or carvedilol should as a rule be done step by step and the dose increased gradually [4, 5], especially in patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Hypotonia, fatigue and, in rare cases, aggravation of heart failure symptoms may occur. The strongest predictor of a problematic dosage increase phase is a systolic blood pressure of ≤ 120 mm Hg, while the severity of heart failure has little or no influence [12].*
- *Hypoglycaemia may be less symptomatic under simultaneous β -blocker therapy. The symptoms of hypoglycaemia may also change. In the initial stages, therefore, more frequent blood glucose self-monitoring should be recommended.*

Introduction

Les bêtabloquants sont actuellement solidement établis dans le traitement médicamenteux de la cardiopathie ischémique et de l'hypertension artérielle. Chez les patients en insuffisance cardiaque chronique, recevant déjà un traitement de ICE et diurétiques, les bêtabloquants diminuent encore de 30% le risque de mortalité. Les bêta-

bloquants sont (donc) unanimement recommandés par les sociétés suisse et européenne de cardiologie pour le traitement de l'insuffisance cardiaque [1, 2]. Comme le montrent plusieurs registres européens de l'insuffisance cardiaque, tous les insuffisants cardiaques ne reçoivent toutefois pas un traitement bêtabloquant. Pour différentes raisons, on constate une certaine réserve à prescrire des bêtabloquants chez des patients insuffisants cardiaques et diabétiques. La crainte est que les bêtabloquants aient, à court terme, une influence négative sur la fonction de pompe du ventricule gauche et puissent ainsi aggraver la symptomatologie (clinique), bien que des effets positifs à long terme sur la fraction d'éjection aient été bien documentés par plusieurs études. Les bêtabloquants peuvent en outre avoir une influence négative sur le métabolisme du glucose et masquer les signaux d'alarme d'une hypoglycémie dans le contexte d'un traitement antidiabétique. Globalement, le quart environ des patients en insuffisance cardiaque chronique a un diabète [3], et quelque 30 000 patients sont concernés en Suisse. Ils ont un pronostic particulièrement mauvais [4], raison pour laquelle toutes les mesures thérapeutiques visant à abaisser leur risque de mortalité doivent par principe être entreprises. Cet aperçu présente les données actuelles sur le traitement par bêtabloquant de patients ayant à la fois une insuffisance cardiaque chronique et un diabète.

Bases cliniques

Plusieurs découvertes parlent en faveur d'une association physiopathologique entre diabète et insuffisance cardiaque. Dans l'étude de Framingham par exemple, une intolérance au glucose est associée à un risque accru de manifestation ultérieure d'une insuffisance cardiaque (hommes: 2,4 fois; femmes: 5,1 fois). Dans l'étude UKPDS, une augmentation de 1% de l'HbA_{1c} augmente de 15% le risque de manifestation d'une insuffisance cardiaque. Les résultats de l'étude de Reykjavik montrent que cette association se rencontre avec la même prévalence chez les deux sexes (0,5% des hommes, 0,4% des femmes). A l'inverse, une insuffisance cardiaque

avec un métabolisme du glucose perturbé est associée à un risque de mortalité 1,5 fois plus élevé. La prévalence élevée du diabète chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque montre bien la très grande morbidité de cette association [5].

Bases physiopathologiques

Plusieurs études confirment l'importance pronostique de l'activité sympathique dans l'insuffisance cardiaque. Une telle hyperactivité va de pair avec une incidence accrue d'arythmies; nécrose et apoptose menacent les cardiomyocytes. L'hypertension artérielle sous l'effet de la noradrénaline agresse la paroi artérielle et favorise la formation d'athéromes. Des concentrations élevées de noradrénaline provoquent la libération de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire, par stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques. Il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II, qui stimulent la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses périphériques par effet central, surtout au niveau du cœur.

L'insuffisance cardiaque chronique peut être associée à un diabète de type II et à une insulino-résistance. L'hyperinsulinémie qui en résulte provoque, par effet central de l'insuline, l'activation sympathique avec les conséquences citées plus haut [6], raison pour laquelle un bêtablocage est parfaitement indiqué, ne serait-ce que pour ces raisons physiopathologiques (fig. 1 [6]).

La situation est différente si un diabète de longue date a secondairement donné lieu à une neuropathie autonome du système cardiovascu-

laire. Celle-ci résulte de l'atteinte de fibres nerveuses parasympathiques et sympathiques par le diabète; le tableau clinique est caractérisé par l'atteinte de ces deux antagonistes du système nerveux autonome qui sont touchés en parallèle. L'atteinte des fibres sympathiques a pour conséquence une augmentation moins marquée des concentrations plasmatiques de noradrénaline en position debout, à l'effort et en cas de décompensation cardiaque [7]. Les symptômes cliniques majeurs en sont une labilité de la régulation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, de même qu'une dysrégulation orthostatique. Dans une telle situation, il est généralement difficile d'instaurer un traitement par bêtabloquant, même à faible dose.

Les bêtabloquants peuvent avoir une influence négative sur le métabolisme du glucose, et de ce fait sur l'évolution de la maladie. La question se pose donc de savoir si un traitement par bêtabloquant est utile pour le pronostic des patients ayant à la fois une insuffisance cardiaque chronique et un diabète.

Traitement bêtabloquant chez les patients ayant une insuffisance cardiaque et un diabète

Il n'y a pas d'étude randomisée et contrôlée sur l'efficacité d'un traitement bêtabloquant chez des patients ayant à la fois une insuffisance cardiaque chronique et un diabète. Les propositions actuelles se basent sur l'essentiel sur une analyse de sous-groupes dans une méta-analyse regroupant plusieurs études d'intervention par bêtabloquants [3]. Un quart des 13 129 patients de cette méta-analyse avait au départ un diabète, et le risque de mortalité a été augmenté de 25% dans ce sous-groupe (pooled RR 1,25; IC 95% 1,15-1,36; $p < 0,001$). Le traitement par bêtabloquant a abaissé de 16% le risque de mortalité dans ce groupe de patients, donc nettement moins que chez les patients en insuffisance cardiaque sans diabète (28%). Ce résultat est surprenant, vu que le bêtablocage abaisse la mortalité des diabétiques souffrant de cardiopathie ischémique mais sans insuffisance cardiaque associée et ceci plus que chez les non-diabétiques (48% contre 33%) [6]. Les raisons de cet effet moins marqué des bêtabloquants chez les insuffisants cardiaques diabétiques ne sont pas claires. Il est possible que dans ces différents collectifs de patients, la prévalence de la neuropathie autonome cardiovasculaire ait été différente, ce qui fait que la dose de bêtabloquant n'a pas pu atteindre l'effet statistiquement attendu. Il y a peut-être aussi des différences spécifiques à ces substances, car les bêtabloquants tels que bisoprolol, bucindolol, carvedilol et métoprolol n'ont pas tous la même sélectivité β_1 . Mais une analyse de sous-groupes de l'étude MERIT-HF a montré

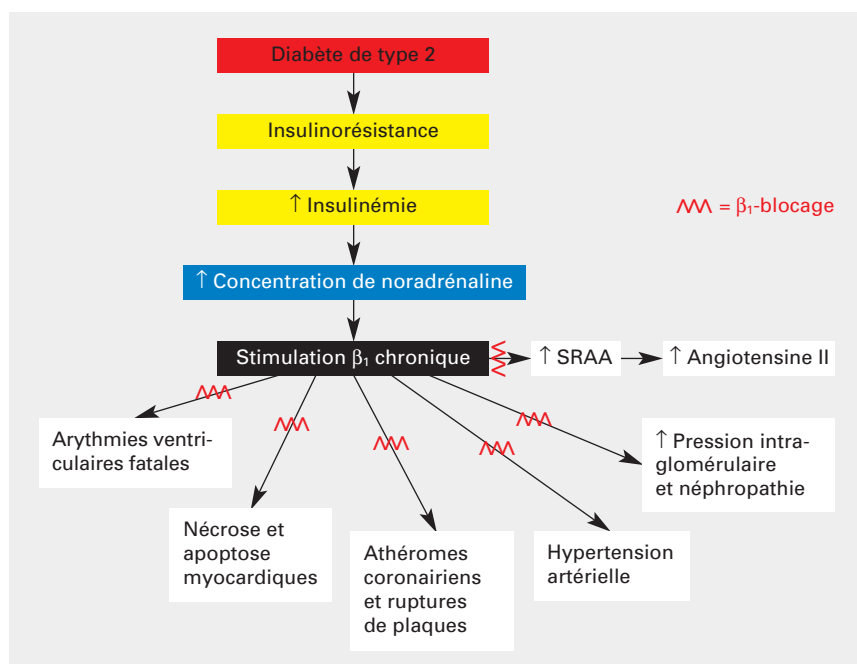


Figure 1

que le métoprolol abaisse le nombre des hospitalisations de la même manière chez les insuffisants cardiaques avec ou sans diabète (37% contre 35%) [8]. De même dans l'étude BEST, le bucindolol a abaissé le risque de mortalité des patients ayant une insuffisance cardiaque, qu'ils aient ou non un diabète [9]. Fait intéressant dans cette étude, le risque de mortalité n'a été augmenté que pour les diabétiques souffrant de cardiomyopathie ischémique (RR 1,33; IC 95% 1,12-1,58; $p = 0,001$), mais pas chez ceux ayant une cardiomyopathie dilatée. Il a été démontré pour le carvedilol que ni son efficacité ni sa tolérance ne sont influencées par un diabète concomitant [10]. Ces résultats font penser que la sélectivité β_1 n'est pas prioritaire dans l'efficacité du traitement par bêtabloquants de patients ayant à la fois une insuffisance cardiaque et un diabète. En fonction de ces résultats, le métoprolol, le bisoprolol et le carvedilol sont recommandés au même titre pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique associée à un diabète, dans les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (stade I, level C) (ESC Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases, 2007).

Bêtablocage dans l'insuffisance cardiaque et métabolisme du glucose

Les effets d'un traitement par bêtabloquant sont différents chez un patient avec un diabète inaugural ou chez celui avec un diabète déjà installé. Les références sur l'incidence d'un nouveau diabète sous traitement bêtabloquant peuvent être d'une part des études épidémiologiques, et de l'autre des analyses de sous-groupes d'études randomisées et contrôlées. L'étude ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) suit depuis 1987 12 550 adultes (âge d'admission dans l'étude:

46-64 ans) ayant une athérosclérose subclinique ou clinique. Dans cette étude épidémiologique, l'instauration d'un bêtablocage a augmenté de 28% le risque relatif d'un nouveau diabète par rapport aux diurétiques thiazidiques ou les inhibiteurs de l'ECA [11]. De même, dans l'étude LIFE, qui a comparé les effets de l'aténolol et du losartan chez des patients hypertendus âgés, le groupe de traitement par bêtabloquant a présenté une incidence accrue de nouveaux diabètes (7,9% contre 6,1%, soit 22,8%; $p = 0,005$). Comme cela a déjà été dit, la présence à la fois d'une insuffisance cardiaque et d'un diabète est associée à un risque de mortalité accru. Il n'est actuellement pas possible de dire dans quelle mesure l'apparition d'un nouveau diabète sous traitement par bêtabloquant augmente le risque de mortalité d'une insuffisance cardiaque chronique et gomme ainsi les avantages du traitement par bêtabloquant. Mais dans la méta-analyse citée plus haut, le risque de mortalité des patients en insuffisance cardiaque et diabète a été abaissé, ce qui signifie que les paramètres de substitution ne modifient pas forcément les paramètres «solides».

Les différents bêtabloquants se distinguent selon leur sélectivité β_1 (bisoprolol > métoprolol > carvedilol). Pour le métabolisme du glucose, le récepteur β_2 -adrénergique joue un rôle capital, donc la sélectivité β_1 pourrait avoir une influence variable sur la situation métabolique. Dans les études cliniques, la sélectivité β_1 semble toutefois avoir une importance secondaire, le carvedilol et le métoprolol influençant dans une même mesure les glycémies de patients hypertendus ayant un diabète de type II. Le carvedilol améliore en outre certains aspects du syndrome métabolique, dont l'insulinorésistance. Comme la sélectivité β_1 est toujours une question de dose, des effets correspondants aux doses utilisées pourraient en être responsables.

Références

- 1 Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie. Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. SÄZ. 2002;83:1233-42.
- 2 Swedberg K, Cleland JG, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. Eur Heart J. 2005;26:1115-40.
- 3 Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are b-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;146:848-53.
- 4 Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2001;38:421-8.
- 5 Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. Eur Heart J. 1998;19:1063-9.
- 6 Cruickshank JM. Beta blockers and diabetes: the bad guys come good. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2002;16:457-70.
- 7 Burger AL, Aronson D. Blunted sympathetic response in diabetic patients with decompensated heart failure. Int J Cardiol. 2001;81:243-9.
- 8 Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. Am Heart J. 2005;149:159-67.
- 9 Domanski M, Krause-Steinrauff H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. J Am Coll Cardiol. 2003;42:914-22.
- 10 Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Efficacy and tolerability of the long-term administration of carvedilol in patients with chronic heart failure with and without concomitant diabetes mellitus. Eur J Heart Fail. 2003;5:803-9.
- 11 Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk In Communities study. N Engl J Med. 2000;342:905-12.
- 12 Anthonio RL, van Veldhuisen DJ, Breeckland A, Crijns HJ, van Gilst WH. Beta-blocker titration failure is independent of severity of heart failure. Am J Cardiol. 2000;85:509-12.