



F. IVANES, E. VAN BELLE

Service de Cardiologie B et Hémodynamique,
CHRU, LILLE.

Diabète dans les unités de soins intensifs cardiologiques

Le diabète est très souvent associé aux pathologies coronariennes telles qu'on les retrouve dans les services de soins intensifs cardiologiques, avec une prévalence de l'ordre de 30 %. C'est d'autre part un facteur de mauvais pronostic en cas d'infarctus du myocarde.

Les études DIGAMI et DIGAMI 2 sont les seules à avoir spécifiquement étudié les diabétiques hospitalisés pour infarctus du myocarde avec pour but de déterminer si une insulinothérapie intensive pouvait ou non significativement améliorer le pronostic de ces patients. Les résultats furent quelque peu décevants, mais méritent de s'y intéresser de près, car ils ne sont pas dénués d'intérêt. La clé réside dans l'obtention, par n'importe quel moyen, d'un bon équilibre glycémique.

Par ailleurs, dans le cadre des syndromes coronaires aigus, l'identification du statut diabétique permet de faire bénéficier ces patients des stratégies thérapeutiques les plus adaptées.

Le diabète fait partie des pathologies annexes les plus souvent rencontrées en pratique dans nos unités de soins intensifs. Il s'agit d'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire, et non le moindre. Il intervient d'abord et avant tout dans les pathologies coronaires, stables ou instables, et de ce fait joue un rôle dans la survenue et les manifestations de leurs conséquences, qu'il s'agisse de l'insuffisance cardiaque avec les implications de cette dernière quant à la stratégie thérapeutique antidiabétique orale, ou des épisodes rythmiques consécutifs aux séquelles d'infarctus.

Il convient, dans un premier temps, de définir convenablement le terme de diabète. En effet, il est actuellement parfaitement établi que **la glycémie à l'entrée** chez des patients pris en charge en urgence est souvent plus élevée que la normale, surtout quand le motif d'admission est un syndrome coronaire aigu et cela en dehors de tout contexte de diabète. Les connaissances actuelles permettent d'affirmer que ces glycémies sont plus le reflet d'une décharge catécholergique due au stress organique que d'un réel dysfonctionnement dans le métabolisme glucidique [1]. Mais, en pratique, la fréquence du diabète dans les unités de soins intensifs cardiologiques est bien plus importante que dans la population générale.

La prévalence du diabète est grande dans la pathologie coronaire. Il est difficile de fournir un chiffre précis, l'analyse de la littérature, en passant par le biais de différentes études, fournit en effet des données relativement variables. On peut, en revanche, proposer une fourchette qui serait de l'ordre de 20 à 35 %. Ainsi, dans le registre TRACE qui concernait des patients pris en charge pour infarctus du myocarde et chez lesquels on testait l'efficacité du trandolapril, on retrouve une cohorte de 10,8 % de diabétiques à l'admission, ce chiffre ne prenant pas en compte les diabètes diagnostiqués durant l'hospitalisation [2]. On passe à environ 22 % dans l'étude CURE et à environ 21 % dans l'étude PRISM qui considéraient des patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST [3, 4]. Plus récemment, l'étude CLARITY-TIMI 28 qui a évalué l'efficacité du clopidogrel chez des patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST en phase aiguë affichait 16 % de sujets diabétiques [5]. Le registre USIC 2000 objectivait 21 % de sujets diabé-

tiques chez des patients admis pour infarctus du myocarde dans différents services de soins intensifs cardiologiques français [6]. Enfin, le registre de l'Euro Heart Survey révèle le chiffre de 32 % chez des patients pris en charge en urgence pour pathologie coronarienne, ce qui est probablement actuellement le chiffre le plus proche de la réalité [7].

Ces données, quoique très disparates, ne sont pas moins le reflet de l'association du diabète aux pathologies coronaires que celui de l'association du diabète aux épisodes aigus de ces pathologies, c'est-à-dire ceux que l'on retrouve dans nos services de soins intensifs. Et on sait d'ores et déjà qu'il faut s'attendre à une majoration progressive de ces chiffres dans l'avenir, vu l'augmentation progressive de la prévalence du diabète de type 2 dans notre société.

En pratique, deux études se sont intéressées à la prise en charge du diabète en phase aiguë et à long terme dans les pathologies coronaires : il s'agit des essais DIGAMI et DIGAMI 2.

■ L'ETUDE DIGAMI (THE DIABETES AND INSULIN-GLUCOSE INFUSION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION STUDY)

DIGAMI est la première grande étude s'intéressant spécifiquement aux diabétiques hospitalisés pour suspicion d'infarctus du myocarde [8-10]. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, multicentrique, réalisée en Suède entre janvier 1990 et décembre 1993, qui a concerné 620 patients diabétiques hospitalisés pour suspicion d'infarctus du myocarde. Etaient considérés comme diabétiques à l'inclusion les patients pour lesquels ce diagnostic était connu et qui étaient traités par régime, antidiabétiques oraux ou insuline. S'y ajoutait tout patient dont la glycémie à l'entrée était supérieure à 11 mmol/L. Ces diabètes de découverte récente constituaient 13 % des sujets de l'étude.

Par ailleurs, pour le diagnostic d'infarctus du myocarde, les patients devaient satisfaire deux des trois critères suivants, à savoir une douleur thoracique durant depuis plus de 15 minutes, une élévation des enzymes cardiaques (CPK-MB ou LDH) et l'apparition d'ondes Q dans au moins deux dérivations de l'ECG. Ce diagnostic a pu être porté avec certitude chez environ 84 à 88 % des patients.

Les patients ont été répartis en deux groupes :

– le premier a bénéficié d'une insulinothérapie intensive définie par l'administration d'insuline par voie veineuse dans un

Caractéristiques	Groupe contrôle	Groupe insuline
Age en années	68 ± 9	68 ± 9
Sexe féminin	37 %	38 %
Indice de masse corporelle	27 ± 4	27 ± 4
Antécédent d'infarctus	37 %	40 %
Antécédent d'hypertension artérielle	49 %	47 %
Antécédent d'insuffisance cardiaque	22 %	23 %

Tableau I : Caractéristiques principales des patients admis dans DIGAMI.

premier temps, rapidement relayée par une insulinothérapie sous-cutanée selon un schéma optimisé comptant quatre injections par jour pendant au moins trois mois avec pour objectif un contrôle optimal des glycémies,

– le deuxième groupe a reçu, lui, un traitement conventionnel, soumis à la discrétion des praticiens prenant en charge les patients, et qui ne devait comporter de l'insuline que si la situation clinique l'exigeait.

Ces deux groupes étaient comparables en tout point au décours de la randomisation (*tableau I*). Durant l'hospitalisation, près de 50 % des patients ont été thrombolysés. Par ailleurs, à la sortie de l'hôpital, 80 % des patients étaient sous aspirine, 70 % sous bêtabloquants et 31 % sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (l'efficacité de cette classe thérapeutique chez les patients coronariens avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ayant été démontrée pendant la période d'inclusion de DIGAMI). Un pourcentage identique de patients dans chaque groupe ont bénéficié d'une revascularisation dans l'année suivant l'hospitalisation, par angioplastie coronaire transcutanée ou par pontage aorto-coronaire. La durée de suivi moyen a été de 3,4 ans. Le critère primaire de l'étude était la mortalité toutes causes confondues. En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, 86 % des patients du groupe 1 étaient sous insuline à la sortie de l'hôpital contre 72 % à un an. De même dans le groupe contrôle, 44 % des patients étaient sous insuline à la sortie contre 49 % après un an.

Les résultats ont été une diminution du risque relatif de mortalité de 28 % dans le groupe insuline en fin de suivi, avec une efficacité particulière chez les patients jugés à bas risque cardiovasculaire et qui n'étaient pas antérieurement traités par insuline. On notait une tendance à la diminution des décès d'origine cardiovasculaire, non significative (*tableau II*). Il y avait par ailleurs une diminution de 40 % du risque relatif de

Critères	Groupe contrôle	Groupe insuline	p
Mortalité à 1 an	26 %	19 %	< 0,05
Cause des décès			
● Insuffisance cardiaque	51	42	ns
● Mort subite	16	6	ns
● AVC	7	3	ns
● Non cardiovasculaire	3	2	ns

Tableau II : Principaux résultats de DIGAMI après 12 mois de suivi.

récidive d'infarctus dans le groupe insuline, mais pas de différence en ce qui concerne le taux de réhospitalisations.

En conclusion, DIGAMI a permis de montrer qu'une insulinothérapie intensive chez les diabétiques hospitalisés pour infarctus du myocarde permettait de diminuer significativement la mortalité à long terme. Cependant, la puissance de l'étude était trop faible pour permettre d'établir les raisons de cette baisse de mortalité (réduction des décompensations cardiaques ou des morts subites...).

■ L'ETUDE DIGAMI 2

Devant les limites de DIGAMI, une nouvelle étude a été mise en place afin d'explorer les bénéfices réels d'une insulinothérapie intensive chez les diabétiques hospitalisés pour infarctus du myocarde. Cette étude, nommée DIGAMI 2, a bénéficié du même design que DIGAMI à quelques différences près [11].

Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique suédoise dans laquelle n'ont été inclus que des diabétiques de type 2, alors que DIGAMI comptait un peu moins de 20 % de diabétiques de type 1. Trois groupes différents ont été constitués :

- le premier devait bénéficier d'une insulinothérapie intraveineuse durant 24 heures avec un relais précoce par une insulinothérapie par voie sous-cutanée selon un schéma optimisé, les objectifs glycémiques se situant pour ce groupe entre 5 et 7 mmol/L,
- le deuxième groupe a bénéficié également d'une insulinothérapie intraveineuse de 24 heures relayée par un traitement conventionnel,
- enfin, la prise en charge du troisième groupe était en pratique un traitement de routine, laissé à la discrétion du praticien en charge du patient.

Le critère primaire était la mortalité totale, le critère secondaire la morbidité constituée des récides d'infarctus, des

décompensations cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux. 1 253 patients ont été inclus entre janvier 1998 et mai 2003 (l'inclusion de patients a été stoppée à cette date du fait d'un recrutement insuffisant, l'étude ayant été conçue pour 3 000 patients).

Parmi les patients inclus, environ 85 % ont réellement présenté un infarctus du myocarde, dont 42 à 46 % d'infarctus avec sus-décalage du segment ST. Les 15 % restants ont été considérés comme des angors instables. Il est important de signaler que 21 à 24 % des diabètes inclus ont été diagnostiqués à l'entrée. Les groupes étaient comparables après randomisation, mais avec une tendance moindre en ce qui concerne l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque dans le 3^e groupe (**tableau III**). Les patients du groupe 3 avaient par contre significativement moins d'antécédents coronariens. Hormis pour ce qui est du traitement hypoglycémiant, tous les patients ont été traités de façon conventionnelle avec une proportion de revascularisation équivalente dans les trois groupes. A la fin de l'étude, plus de 80 % des patients étaient sous bêtabloquants, 65 % sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, et 75 % sous hypolipémiants.

Les résultats de DIGAMI 2 ont été l'absence de mise en évidence de différence significative en termes de mortalité entre les trois groupes. Il y avait même une tendance à une mortalité moindre dans le 3^e groupe du fait du moindre taux d'antécédents coronariens, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque à l'inclusion, avec en particulier une tendance plus faible aux décès d'origine cardiovasculaire. De plus, en ce qui concerne les critères secondaires, on retrouve une tendance à

Caractéristiques	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p
Age en années	68,1	68,6	68,4	> 0,05
Sexe masculin	67,1 %	65,5 %	68,3 %	> 0,05
Indice de masse corporelle	28,3	28,4	28,4	> 0,05
Ancienneté du diabète en années	7,9	7,7	8,3	> 0,05
Antécédent d'infarctus	36,5 %	35,1 %	27,5 %	0,0246
Antécédent d'hypertension artérielle	51,5 %	47,7 %	45,1 %	> 0,05
Antécédent d'insuffisance cardiaque	18,8 %	17,5 %	15,7 %	> 0,05
Tabagisme actif	22 %	26,5 %	24 %	> 0,05

Tableau III : Caractéristiques principales des patients inclus dans DIGAMI 2 : mauvais appariement en ce qui concerne les antécédents coronariens.

une moindre morbidité dans les groupes 2 et 3 comparative-
ment au groupe 1 (*tableau IV*).

En conclusion, DIGAMI 2 n'a pas permis de confirmer l'exis-
tence d'une diminution de mortalité suite à une insulinothéra-
pie intensive chez les diabétiques hospitalisés pour infarctus
du myocarde, contrairement à DIGAMI.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces médiocres résultats :

- Dans un premier temps, l'étude a manqué de puissance du fait du trop faible recrutement de patients, imputable au faible budget de cette étude qui n'était commanditée par aucun laboratoire.
- D'autre part, du fait de l'amélioration des prises en charge globales entre DIGAMI et DIGAMI 2 avec l'utilisation intensive des statines et l'extension de la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, nous avons ainsi pu obtenir des diminutions conséquentes des taux de mortalité, ce qui a pour conséquence de majorer le nombre de patients nécessaires dans toute nouvelle étude sur les pathologies cardiovasculaires pour démontrer l'existence d'une efficacité sur la mortalité. Cela se traduit en pratique par le fait que la mortalité observée dans cette étude est la plus basse de la littérature en ce qui concerne les diabétiques hospitalisés pour infarctus du myocarde : 18,4 % à 2 ans.
- Par ailleurs, dans la prise en charge thérapeutique des différents groupes, seuls 42 % des patients du groupe 1 bénéficiaient réellement à la sortie d'un schéma optimisé

Critères	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p
Décès	23,4 %	21,2 %	17,9 %	ns
Causes cardiovasculaires	18,4 %	19,7 %	17,3 %	ns
Récidive d'infarctus	5,2 %	5,5 %	3,2 %	ns
Mort subite	5,7 %	5,5 %	5,2 %	ns
AVC	1,3 %	1,3 %	0,7 %	ns
Insuffisance cardiaque	0,8 %	2,7 %	2,6 %	ns
Autres causes	5,4 %	3 %	2 %	0,021 entre gr. 1 et 3

Tableau IV : Résultats de l'étude DIGAMI 2 : absence de différence significative pour ce qui est des décès toutes causes confondues et des décès d'origine cardiovasculaire.

► La prévalence du diabète chez les patients admis en unité de soins intensifs cardiologiques est de l'ordre de 30 % en cas de syndrome coronaire aigu.

► Le diabète est un facteur indépendant de mortalité chez les patients coronariens hospitalisés pour épisode aigu, et cela d'autant plus qu'il est mal équilibré avant l'admission.

► L'étude DIGAMI a montré une réduction significative de la mortalité chez les diabétiques admis pour infarctus du myocarde, résultat que n'a pu confirmer l'étude DIGAMI 2.

► L'objectif essentiel chez les diabétiques admis en unité de soins intensifs cardiologiques est l'obtention d'un équilibre glycémique optimal, que ce soit par le biais d'une insulinothérapie ou par celui d'un traitement plus conventionnel tel les antidiabétiques oraux.

► Il ne faut pas négliger chez les diabétiques les traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité quand ils ont une indication, tels la fibrinolyse ou l'anti-agrégation plaquettaire par anti-Cp IIb/IIIa.

POINTS FORTS

comportant au moins trois injections d'insuline sous-cutanée par jour alors que plus de 13 % des patients du groupe contrôle sont ressortis avec un schéma optimisé (*tableau V*).

On notera de plus que dans le groupe 1, les objectifs glycémiques n'ont pas été atteints, ce qui se traduit en définitive par une différence d'HbA1c entre les groupes 1 et 3 de 0,5 % dans cette étude contre 1,4 % dans DIGAMI, en sachant néanmoins que l'équilibre du diabète des patients à l'admission était bien meilleure dans DIGAMI 2 (HbA1c moyenne de 7,3 % contre 8,1 dans DIGAMI).

Traitements	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Glibenclamide	4,2 %	17,7 %	20,3 %
Glipizide	1,6 %	7 %	7,2 %
Glimépiride	1,6 %	6,8 %	5,9 %
Metformine	5,8 %	24,9 %	22,1 %
Acarbose	0 %	1,1 %	1,4 %
1 injection d'insuline par jour	8,9 %	8,2 %	7,6 %
2 injections d'insuline par jour	33,6 %	21,1 %	17,9 %
> 2 injections d'insuline par jour	42,4 %	15,2 %	13,1 %
Aucun traitement	9,3 %	16,6 %	21 %

Tableau V : Traitements antidiabétiques prescrits à la sortie de l'hôpital dans DIGAMI 2 : médiocre respect du design de l'étude.

■ EN PRATIQUE, LE DIABÈTE DANS LES UNITES DE SOINS INTENSIFS CARDIOLOGIQUES

Il existe néanmoins des enseignements importants à retirer de ces études, même si leurs résultats ne sont pas à la hauteur de nos espérances. Il était déjà bien établi que le diabète est un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients hospitalisés pour infarctus, mais il en ressort que ce risque est d'autant plus élevé que l'équilibre glycémique antérieur est mauvais : une élévation de l'HbA1c de 1 % s'accompagne d'une élévation de la mortalité de l'ordre de 10 % à 10 ans, comme l'ont montré les résultats de l'étude UKPDS [12]. La glycémie à l'entrée, et plus encore l'HbA1c, est donc un facteur de risque de mortalité indépendant chez les diabétiques.

Le registre TRACE a cependant mis en évidence un taux de mortalité à 7 ans plus important chez les diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques oraux par rapport à ceux traités par régime seul, dont le taux de mortalité rejoint celui des patients non diabétiques [2]. Ces différences sont probablement liées à une plus grande co-morbidité chez les diabétiques sous antidiabétiques oraux ou insuline, et non à un effet délétère du traitement : ils sont en général moins souvent fibrinolyés pour des raisons encore obscures (prise en charge trop tardive ou peur des praticiens de la survenue d'hémorragies rétinienues ?) bien qu'il ait été démontré dans l'étude ISIS 2 que les diabétiques tirent un plus grand bénéfice de cette thérapeutique que les non diabétiques [13]. Une autre explication pourrait être un risque de complications plus important, essentiellement en termes d'insuffisance cardiaque, probablement multifactorielle, expliquée peut-être par une artériosclérose évoluée au niveau des petits vaisseaux coronaires, ou une cardiomyopathie spécifique au diabète avec fibrose myocardique augmentée, les diabétiques sous insuline ou traitement oral étant probablement plus avancés dans leur maladie que ceux équilibrés sous régime seul.

DIGAMI a permis de montrer que l'obtention au décours de l'infarctus d'un bon équilibre glycémique permettait d'annuler, sinon de diminuer cette augmentation du risque due à un mauvais équilibre antérieur, puisque chez les patients du groupe insuline il n'y avait pas d'augmentation significative du critère primaire en cas de mauvais équilibre glycémique à l'entrée.

Les conclusions à retirer de ces études, faute de pouvoir affirmer que tous les patients diabétiques en phase aiguë d'infarctus et durant les mois qui suivent doivent être traités selon un schéma d'insulinothérapie intensive, est que l'obtention d'un bon équilibre glycémique, par quelque moyen

que ce soit, permet d'améliorer le pronostic de nos patients diabétiques. Cela a déjà été suggéré par Van Den Berghe *et al.*, chez des patients admis en réanimation chirurgicale qui présentaient des glycémies élevées, même sans antécédents de diabète : la normalisation des glycémies permet d'améliorer significativement le pronostic des patients dans son étude [14]. Certes, ces malades ne sont en aucun cas comparables aux nôtres, mais ces résultats semblent conforter ceux des études DIGAMI.

De très nombreuses autres études ont été réalisées dans le cadre de la pathologie coronarienne aiguë. Elles n'étaient certes pas centrées sur les patients diabétiques, mais comportaient toutes des cohortes de ces patients qu'il est intéressant de considérer séparément. Ainsi, il est désormais établi que les diabétiques admis pour syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST bénéficient plus de certains traitements que les patients non diabétiques. C'est le cas des inhibiteurs de la GpIIb/IIIa qui sont officiellement recommandés chez les diabétiques admis pour syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST avec mise en évidence dans une méta-analyse regroupant six essais ayant porté sur cette classe thérapeutique d'une diminution significative de la mortalité à 30 jours de 6,2 % à 4,6 % (risque relatif : 0,74) [15].

De même, les patients diabétiques sont ceux qui bénéficieront le plus d'une stratégie invasive comportant, outre l'utilisation des inhibiteurs de la GpIIb/IIIa, la réalisation rapide d'un examen angiographique conduisant à une revascularisation coronaire par angioplastie ou par chirurgie comme cela a été bien montré dans l'étude TACTICS [16]. Et pourtant, bien qu'ils en tirent un bénéfice plus grand, les enquêtes de prise en charge montrent que ces traitements sont utilisés moins souvent chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques [17].

■ CONCLUSION

La prise en charge efficace du diabète, de même que son dépistage, doivent faire partie de nos principales priorités dans la pratique courante dans nos soins intensifs cardiologiques. Le premier objectif est l'obtention d'un équilibre glycémique optimal, quels que soient les moyens utilisés pour y arriver.

Il convient par ailleurs de veiller à faire bénéficier ces patients des stratégies efficaces, avec en particulier le respect des indications des traitements fibrinolytiques dans l'infarctus du myocarde et de la stratégie combinant l'utilisation d'une triple association d'anti-agrégants plaquettaires (aspirine,

clopidogrel, inhibiteurs de la GpIIb/IIIa), associé à la réalisation rapide d'un examen angiographique en cas de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST. ■

Bibliographie

- OSWALD G, SMITH C, BETTERIDGE J *et al.* Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Br Med J*, 1986; 293: 917-22.
- GUSTAFSSON I, HILDEBRANDT P, SEIBAEK M, MELCHIOR T, TORP-PEDERSEN C, KOBER L, KAISER-NIELSEN P. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1937-43.
- Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001; 345: 494-502.
- A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1498-505.
- SABATINE MS, MCCABE CH, GIBSON CM, CANNON CP. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 trial. *Am Heart J*, 2005; 149: 227-33.
- HANANIA G, CAMBOU JP, GUERET P, VAUR L, BLANCHARD D, LABLANCHE JM, BOUTALBI Y, HUMBERT R, CLERSON P, GENES N, DANCHIN N. USIC 2000 investigators. Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart*, 2004; 90: 1404-10.
- BARTNIK M, RYDEN L, FERRARI R, MALMBERG K, PYORALA K, SIMOONS M, STANDL E, SOLER-SOLER J, OHRVIK J. Euro Heart Survey investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1880-90.
- MALMBERG K, RYDEN L, EFFENDIC S, HERLITZ J, NICOL P, WALDENSTROM A, WEDEL H, WELIN L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 57-65.
- MALMBERG K, RYDEN L, HAMSTEN A, HERLITZ J, WALDENSTROM A, WEDEL H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 1996; 17: 1337-44.
- MALMBERG K, NORHAMMAR A, WEDEL H, RYDEN L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*, 1999; 99: 2626-32.
- MALMBERG K, RYDEN L, WEDEL H, BIRKELAND K, BOOTSMA A, DICKSTEIN K, EFENDIC S, FISHER M, HAMSTEN A, HERLITZ J, HILDEBRANDT P, MACLEOD K, LAAKSO M, TORP-PEDERSEN C, WALDENSTROM A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*, 2005; 26: 650-61.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998; 352: 837-53. Erratum in: *Lancet*, 1999; 354: 602.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or

neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 1988; 2: 349-60.

14. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, VERWAEST C, BRUYNINCKX F, SCHETZ M, VLASSELAERS D, FERDINANDE P, LAUWERS P, BOUILLON R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1359-67.

15. ROFFI M, CHEW DP, MUKHERJEE D *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001; 104: 2767-71.

16. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1879-87.

17. FRANKLIN K, GOLDBERG RJ, SPENCER F *et al.* Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 1457-63.

Inegy : une nouvelle vision de la puissance anti-LDL-cholestérol

L'excès de cholestérol constitue un des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose. Cependant, et malgré l'existence de traitements efficaces, les statistiques thérapeutiques actuelles suggèrent qu'environ la moitié des patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire n'atteignent pas les objectifs recommandés de LDL-cholestérol.

Depuis quelques mois, l'ézétimibe a renforcé l'arsenal thérapeutique dont nous disposons en agissant sélectivement sur l'absorption intestinale du cholestérol, les statines inhibant, quant à elles, la production de cholestérol d'origine hépatique.

Aujourd'hui, les Laboratoires MSD Schering-Plough commercialisent la première association dans le même comprimé de l'ézétimibe et de la simvastatine, sous le nom d'Inegy. Grâce à cette double inhibition, Inegy offre une puissance impressionnante sur la baisse du LDL-cholestérol.

Dans différents essais cliniques, Inegy a montré une réduction supplémentaire des taux de LDL-cholestérol significativement supérieure à celle de l'atorvastatine ou de la simvastatine, et cela à toutes les doses. Chez des patients hypercholestérolémiques non équilibrés par simvastatine seule, Inegy a procuré une réduction moyenne supplémentaire du LDL-cholestérol de 24 % par rapport à la simvastatine seule. Dans l'étude CASES, une baisse supplémentaire de 13 % du LDL-cholestérol supérieure à celle obtenue avec le doublement des doses d'atorvastatine a été rapportée chez les patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire. Inegy permet ainsi à près de 80 % de ces patients déjà traités par statine d'atteindre l'objectif de LDL-cholestérol. Des études démontrant l'efficacité d'Inegy dans la prévention des complications de l'athérosclérose sont en cours. Les premiers résultats sont attendus pour la fin de l'année. ■