

INFO-CONGRÈS

Effets d'une insulinothérapie intensive après un infarctus du myocarde chez le patient diabétique de type 2 : résultats de l'étude DIGAMI-2

A.J. SCHEEN (1), R.P. RADERMECKER (2), J.C. PHILIPS (3)

RÉSUMÉ : Les résultats de l'étude DIGAMI-2 («Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction») ont été présentés au 40ème congrès scientifique de l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD) à Munich le 6 septembre 2004. Cet essai clinique multicentrique international avait comme objectif principal de vérifier les résultats positifs de la première étude DIGAMI publiée en 1995-1997. Celle-ci avait démontré qu'une perfusion d'une solution «insuline-glucose» en aigu suivie d'une insulinothérapie en multi-injections sous-cutanées au long cours permettait de réduire significativement la mortalité à 1 et 3 ans de patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour un infarctus aigu du myocarde. L'essai DIGAMI-2, en comparant 3 groupes de sujets bénéficiant d'intervention différente, visait à déterminer la part du bénéfice revenant à la perfusion «insuline-glucose» en aigu et celle attribuable à l'insulinothérapie intensive sous-cutanée au long cours dans une population comparable de patients diabétiques de type 2. Il n'y a pas eu de différence significative entre les 3 groupes étudiés en ce qui concerne la mortalité totale ou la morbidité cardio-vasculaire. Ces résultats négatifs peuvent s'expliquer par une absence de différence significative dans le contrôle glycémique entre les 3 sous-groupes, par une non atteinte des objectifs glycémiques dans le groupe intensif et, finalement, par une meilleure prise en charge des autres facteurs de risque, permettant déjà de réduire notablement la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans le groupe recevant, par ailleurs, un traitement anti-hyperglycémiant conventionnel. L'étude DIGAMI-2 plaide donc pour une prise en charge multidisciplinaire afin d'atteindre les objectifs glycémiques strictes avec un schéma insulinique intensif et confirme les progrès réalisés dans la protection cardio-vasculaire chez le patient diabétique grâce à un traitement pharmacologique global optimisé associé aux techniques de revascularisation les plus performantes.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 représente un facteur de risque majeur de survenue d'une insuffisance coronarienne (1,2). Environ 20 % des patients hospitalisés pour un infarctus aigu du myocarde ont un diabète de type 2 connu ou méconnu. Il est admis que ces sujets ont un moins bon pronostic à court terme (mortalité intra-hospitalière accrue) et à plus long terme (récidive d'accidents cardio-vasculaires mortels ou non mortels dans les 1 à 3 ans suivant le premier épisode aigu) (3). L'importance du contrôle glycémique dans le développement d'une coronaropathie chez le patient avec diabète de type 2 a fait l'ob-

EFFECTS OF INTENSIVE INSULIN THERAPY AFTER AN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES : RESULTS OF THE DIGAMI-2 TRIAL

SUMMARY : The results of DIGAMI-2 («Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction») trial were presented at the 40th scientific congress of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Munich on September 6, 2004. The main objective of this multicentre international trial was to confirm the positive results of the first DIGAMI trial published in 1995-1997. This pilot trial demonstrated that insulin-glucose infusion followed by a subcutaneous multidose insulin regimen reduces total mortality after 1 and 3 years in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI-2, by comparing three groups of subjects receiving various interventions, aimed at determining the relative benefit resulting from the insulin-glucose infusion in the acute phase and that attributable to long-term intensive insulin therapy in a similar population of type 2 diabetic patients. No significant difference was observed between the three groups as far as total mortality and cardiovascular morbidity were concerned. These negative results may be explained by the absence of significant difference in blood glucose control between the three groups, by the fact that glycaemic targets were not reached in the intensive group and, last but not least, by a better management of other risk factors, allowing already markedly reduced cardiovascular morbidity and mortality in the reference group treated with conventional antidiabetic therapy. In conclusion, DIGAMI-2 argues for a multidisciplinary management of diabetic patients to reach strict glycaemic targets with an intensive insulin scheme and confirms the remarkable advances in cardiovascular protection thanks to an optimised global pharmacological approach combined with modern revascularisation procedures. **KEYWORDS :** Cardiovascular morbidity – Clinical trial - Diabetes mellitus – DIGAMI - Insulin therapy – Mortality - Myocardial infarct

jet de nombreuses discussions, en particulier après les résultats de l'étude UKPDS («United Kingdom Prospective Diabetes Study») (4). En effet, cette étude avait montré qu'une amélioration du contrôle glycémique chez des patients avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué entraîne certes une diminution des complications cardio-vasculaires (essentiellement coronaropathie), mais moins spectaculaire que celle obtenue pour les complications de microangiopathie (néphropathie et rétinopathie) (4).

L'étude originale DIGAMI («Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction»), publiée en 1995 (5) et 1997 (6), a été réalisée chez des patients diabétiques hospitalisés pour un accident coronarien aigu.

(1) Professeur, Chef de Service (2) Assistant (3) Résident spécialiste, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

Elle a montré que la perfusion intraveineuse d'une solution «insuline-glucose» visant à corriger l'hyperglycémie dans les 72 premières heures, suivie d'un traitement intensif par insuline par voie sous-cutanée, permettait d'améliorer très significativement le pronostic de ces patients diabétiques. Il existait, en effet, une réduction significative de la mortalité après un an (-29 %, $p = 0,027$) (5), confirmée à 3 ans de suivi (-28 % $p = 0,011$) (6). Le protocole de cette étude ne permettait cependant pas de savoir si l'essentiel de la protection obtenue provenait de l'intervention à la phase aiguë ou, au contraire, si le bénéfice résultait surtout de la meilleure équilibration glycémique au long cours. Pour tenter de répondre à cette question importante, une nouvelle grande étude a été programmée, l'étude DIGAMI-2. Les résultats de cette étude ont été présentés en primeur lors du 40ème congrès scientifique de l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD) à Munich le 6 septembre 2004.

MÉTHODES

L'étude DIGAMI-2 est un essai clinique multicentrique international, mené indépendamment de l'industrie pharmaceutique, visant à démontrer les effets d'une insulinothérapie intensive sur le pronostic cardio-vasculaire de patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour une suspicion d'infarctus aigu du myocarde. Au total, 48 centres cardiologiques ont participé à l'essai dans 7 pays du nord de l'Europe (Suède, Finlande, Norvège, Danemark, Ecosse, Angleterre, Pays-Bas).

Les critères d'inclusion étaient les suivants : suspicion clinique d'un infarctus du myocarde (douleur typique d'au moins 15 minutes), début des symptômes depuis moins de 24 heures, glycémie à l'admission supérieure à 11 mmol/l (200 mg/dl), que le patient soit connu pour avoir un diabète de type 2 ou non. Aucun âge limite n'était imposé à l'entrée dans l'étude. Les patients ont été répartis de façon aléatoire («randomisation») en 3 groupes : groupe 1 : perfusion intraveineuse d'une solution «glucose-insuline» en aigu suivi d'une insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée; groupe 2 : perfusion intraveineuse d'une solution «glucose-insuline» en aigu suivi d'un traitement antidiabétique conventionnel (par agents oraux ou par insuline sans schéma intensif); groupe 3 : traitement conventionnel à la fois dans la phase aiguë et lors du suivi. Les objectifs glycémiques étaient d'atteindre une glycémie de 7 à 10 mmol/l (125-180 mg/dl) dans la phase aiguë sous perfusion

«insuline-glucose» et une glycémie entre 5 et 7 mmol/l (90-125 mg/dl) au long cours sous traitement sous-cutané intensif. Le suivi moyen prévu dans l'étude était de 2 années.

L'objectif primaire de l'étude DIGAMI-2 était de comparer la mortalité totale dans le groupe 1 et le groupe 2. Les objectifs secondaires et tertiaires étaient de comparer la mortalité totale dans le groupe 2 et dans le groupe 3 et la morbidité cardio-vasculaire dans les différents groupes. Le nombre de sujets à inclure pour avoir une puissance statistique suffisante a été calculé *a priori* en fonction des résultats obtenus dans la première étude DIGAMI, mais en tenant compte d'une amélioration du pronostic par une meilleure prise en charge récente des facteurs de risque cardio-vasculaires (prescription plus importante d'anti-agrégants plaquettaires, de bêta-bloquants et surtout d'hypolipémiants). En présupposant qu'environ la moitié du bénéfice observé dans DIGAMI était due à la perfusion «insuline-glucose» en aigu et la moitié à l'insulinothérapie intensive en chronique, les initiateurs de l'étude DIGAMI-2 avaient estimé que la mortalité à 24 mois devrait être de 30 % dans le groupe 3 (groupe de référence traité de façon conventionnelle), et avaient tablé sur une mortalité de 23 % dans le groupe 2 et de 17 % dans le groupe 1. Le calcul préalable pour mettre en évidence semblable différence de mortalité entre les groupes a montré que l'étude devait inclure un total de 3.000 patients, dont 1.150 dans le groupe 1, 1.150 dans le groupe 2 et 700 dans le groupe 3, pour avoir une puissance statistique suffisante.

RÉSULTATS

L'étude a été interrompue prématurément pour deux raisons essentielles : d'une part, un recrutement plus lent qu'escompté, d'autre part, une différence insuffisante en termes d'hémoglobine glyquée entre les différents groupes, malgré des rappels d'intensification de l'insulinothérapie dans le groupe 1. Au total 1.274 patients ont été enrôlés dans l'étude, desquels 1.253 ont terminé l'essai et été incorporés dans l'analyse finale : 474 (38 %) dans le groupe 1, 473 (38 %) dans le groupe 2 et 306 (24 %) dans le groupe 3. Le suivi a été de $1,94 \pm 1,03$ années et aucun patient n'a été perdu lors du suivi.

Les 3 groupes étaient comparables à l'inclusion dans l'essai pour ce qui concerne les principales caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques. La seule différence significative consistait en une proportion un peu plus basse d'antécédents d'infarctus myocar-

dique confirmé dans le groupe 3 par comparaison aux groupes 1 et 2. La durée moyenne de diabète était d'environ 8 années, approximativement 30 % des patients étaient déjà traités par insuline auparavant et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) avoisinait 7,3 % en moyenne. La glycémie à l'admission était de l'ordre de 12-13 mmol/l (210-230 mg/dl) en moyenne. Il est important de signaler que les trois groupes ont bénéficié des traitements cardiologiques les plus performants tant dans la phase aiguë, en termes de manœuvres de revascularisation (40-45 %), d'utilisation de thrombolytiques (35-40 %) et d'anticoagulants (héparine chez 75-80 %), que dans la phase chronique, avec une large utilisation de bêta-bloquants (75 %), d'acide acétylsalicylique (90 %), d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (65 %) et de statines (65-70 %).

La perfusion «insuline-glucose» a été réalisée dans 94 % des cas dans les groupes 1 et 2, mais également dans 14 % dans le groupe 3 (à l'initiative de l'investigateur au vu des valeurs biologiques individuelles). Par ailleurs, le groupe 3 a reçu davantage d'insuline par voie sous-cutanée à la phase aiguë que les groupes 1 et 2. La glycémie moyenne sous perfusion insuline-glucose dans les groupes 1 et 2 a été abaissée à environ 9 mmol/l (170 mg/dl). L'incidence d'hypoglycémies a été de 12,7 %, 9,6 % et 1 % dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement, durant les 24 premières heures, pour diminuer par la suite (2,3 %, 0,9 % et 1,0 % entre 24 et 48 heures, dans les groupes 1, 2 et 3 respectivement). La seule différence statistiquement significative à la phase aiguë a été une différence glycémique assez modeste de seulement 0,9 mmol/l dans le groupe intensif. A la sortie de l'hôpital, 84 % des patients du groupe 1 étaient sous insuline (dont 45 % avec au moins 3 injections par jour, pour une dose moyenne quotidienne de 36 U), en comparaison avec 45 % dans le groupe 2 (15 % sous au moins 3 injections par jour, avec une dose quotidienne de 46 U) et 39 % dans le groupe 3 (avec également 15 % sous au moins 3 injections par jour, et une dose quotidienne paradoxalement plus élevée de 57 U). Les taux d'HbA_{1c} ont été comparables tout au long du suivi entre les 3 groupes, mis à part une valeur significativement plus basse dans le groupe 1 à 3 mois uniquement, non maintenue par la suite. Il faut noter une prise de poids significative de 4,7 kg en moyenne dans le groupe traité par insulinothérapie intensive au long cours, contrairement aux deux autres groupes traités de façon plus conventionnelle.

Le critère principal de l'étude était la différence éventuelle de mortalité totale entre les groupes 1 et 2 : Le «hasard ratio» (HR) est de 1,03 (IC 95 % : 0,79-1,34) et de 1,01 (IC 95 % : 0,77-1,32) après ajustement pour les différents facteurs de risque, soit une absence de différence (Tableau I). Il en est de même pour les autres critères d'évaluation préalablement définis qu'étaient l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux (HR : 1,42 ; IC 95 % : 0,76-2,64), l'incidence de récurrence d'infarctus du myocarde (HR : 1,38 ; IC 95 % : 0,97-1,96) et l'incidence d'un critère combinant les décès, les récurrences d'infarctus et les accidents vasculaires cérébraux (HR : 1,16; IC 95 % : 0,94-1,44). Il n'existe pas non plus de différence significative en ce qui concerne la mortalité totale entre les groupes 1 et le groupe 3 (HR : 1,26 ; NS). Pour tous ces critères d'évaluation secondaires et tertiaires, les résultats tendent donc à être un peu moins favorables dans le groupe 1 intensif que dans les deux autres groupes, contrairement à ce qui avait été escompté (différences non significatives cependant). Enfin, la mortalité cardio-vasculaire n'est pas significativement différente entre les 3 groupes : HR = 0,93 (NS) entre les groupes 1 et 2 et HR = 1,09 (NS) entre les groupes 1 et 3. Par contre, il existe une tendance à une mortalité non cardio-vasculaire plus élevée dans le groupe 1 par comparaison aux deux autres groupes : HR = 1,71 (p = 0,11; NS) entre les groupes 1 et 2 et HR = 2,58 (p = 0,04) entre les groupes 1 et 3, sous réserve d'un nombre relativement faible d'événements qui doivent encore faire l'objet d'une analyse plus approfondie.

Plusieurs facteurs indépendants de risque de mortalité ont été mis en évidence dans cette étude : l'âge, un antécédent de décompensation cardiaque, la créatininémie et la qualité du contrôle glycémique. Après ajustement pour divers facteurs de risque potentiels (âge, sexe,

TABLEAU I : COMPARAISON DES RÉSULTATS DES ÉTUDES DIGAMI-1 ET DIGAMI-2 : EFFETS DE L'INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE SUR LA MORTALITÉ TOTALE APRÈS UN SUIVI MOYEN DE RESPECTIVEMENT 3 ET 2 ANS

DIGAMI-1		
Traitement intensif (aigu + chronique) <i>versus</i> traitement conventionnel		
Hasard ratio : 0,72 (IC 95 % : 0,55-0,92)		p = 0,011
DIGAMI-2		
Traitement intensif (aigu + chronique) <i>versus</i> traitement intensif aigu seul		
Hasard ratio : 1,03 (IC 95 % : 0,79-1,34)		NS
<i>Après ajustement</i>		
Hasard ratio : 1,01 (IC 95 % : 0,77-1,32)		NS
Traitement intensif (aigu + chronique) <i>versus</i> traitement conventionnel		
Hasard ratio : 1,26 (IC 95 % : non disponible)		NS

tabagisme, durée du diabète, antécédent d'infarctus du myocarde ou de décompensation cardiaque, ...), deux traitements médicamenteux apparaissent, de façon évidente, apporter une protection significative : les bêta-bloquants (HR = 0,65; $p = 0,019$) et les statines (HR = 0,56; $p = 0,001$). Par contre, la metformine s'avère neutre dans cette étude, avec un HR de 1,04 (IC 95 % : 0,55-1,63 ; $p = 0,86$; NS).

DISCUSSION

Aucun des critères d'évaluation, primaire, secondaires et tertiaires, fixés a priori par les investigateurs de l'étude DIGAMI-2 n'a donc été atteint et l'essai n'a pu mettre en évidence aucune différence significative en faveur du groupe 1 traité par insulinothérapie intensive en aigu et en chronique par comparaison aux deux autres groupes. Ces résultats ne permettent donc pas de confirmer les résultats positifs de la première étude DIGAMI. Cette discordance apparente souligne l'intérêt de répéter certaines études pour augmenter l'«évidence» en faveur d'une certaine approche thérapeutique, mais souligne aussi que l'impact final d'une thérapie dépend non seulement de l'efficacité intrinsèque de celle-ci, mais aussi de nombreux autres facteurs propres aux particularités du protocole d'étude, aux modalités pratiques de sa réalisation et aux caractéristiques de la population étudiée. Ainsi, dans l'étude DIGAMI-2, il faut relever trois points importants susceptibles d'expliquer, au moins en partie, l'absence de différence en faveur du groupe intensif (groupe 1) : 1) la mortalité a été plus basse que prévue dans le groupe traité de façon conventionnelle, sans doute en raison d'une meilleure prise en charge des autres facteurs de risque ; 2) il n'y avait pratiquement pas de différence significative dans la qualité de contrôle glycémique entre les 3 groupes, en partie suite à une meilleure prise en charge dans le groupe conventionnel (avec une utilisation relativement fréquente de l'insuline); et 3) les objectifs glycémiques, en termes de concentrations plasmatiques de glucose et de niveaux d'HbA_{1c}, n'ont pu être atteints dans le groupe « insulinothérapie intensive », ce qui démontre toutes les difficultés d'une insulinothérapie optimisée chez le patient diabétique de type 2. Par ailleurs, le groupe « insulinothérapie intensive » a présenté une prise de poids moyenne de près de 5 kg en 2 ans, qui pourrait s'avérer délétère vis-à-vis de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Dès lors, il n'est pas étonnant que l'étude DIGAMI-2 ne soit pas parvenue à mettre en évidence un effet bénéfique de l'insu-

linothérapie intensive sur la mortalité en post-infarctus chez le patient diabétique de type 2. L'analyse des résultats obtenus à la fin de l'étude interrompue prématurément indique que, même si l'étude avait été menée jusqu'à son terme et avait enrôlé le nombre pré-calculé de patients pour avoir une puissance statistique suffisante, elle n'aurait pas réussi à démontrer l'effet recherché puisqu'il n'existe même pas de tendance positive en faveur du groupe « insulinothérapie intensive ». Les résultats en demi-teinte de l'étude DIGAMI-2, en regard de ceux beaucoup plus positifs rapportés dans la première étude DIGAMI (5,6), appellent plusieurs autres commentaires non dépourvus d'intérêt.

Tout d'abord, DIGAMI-2 met en évidence la difficulté à mener actuellement à terme une grande étude multicentrique indépendamment de tout support de l'industrie pharmaceutique. En effet, la logistique et le coût de pareille étude sont difficilement pris en charge par un fond de recherche indépendant, ce qui est sans doute regrettable mais assez pathognomonique de l'évolution de la recherche médicale appliquée. Malgré la bonne volonté des investigateurs cardiologues et le potentiel important de patients diabétiques dans les unités coronariennes, le recrutement s'est fait bien en deçà des espérances et l'étude a été interrompue prématurément alors même que le nombre initialement prévu de patients à enrôler n'était pas atteint.

Ensuite, l'étude DIGAMI-2 apporte la preuve des difficultés à améliorer de façon substantielle le contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 lors d'un passage à l'insuline. La simple mise sous un schéma insulinaire dit intensif, sans algorithme précis pour titrer les doses d'insuline et sans encadrement par une équipe d'éducation multidisciplinaire, n'est pas suffisante pour abaisser significativement les taux d'HbA_{1c} et pour atteindre les objectifs glycémiques de plus en plus stricts proposés. Il faut d'ailleurs noter que finalement moins de la moitié (45 %) des patients du groupe 1 ont bénéficié d'une insulinothérapie comportant au moins 3 injections d'insuline par jour (par comparaison à 15 % dans les deux autres groupes), sans doute parce que les cardiologues et médecins généralistes sont peu habitués à appliquer ce type de schéma insulinaire. Pareil objectif requiert une motivation importante du patient et une étroite collaboration entre diabétologue et médecin généraliste (7).

Par ailleurs, l'importance d'un bon contrôle glycémique pour réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire n'est pas remise en question par les résultats, apparemment décevants, de l'étude

DIGAMI-2. En effet, la première explication à proposer quant à l'absence de différence significative de morbi-mortalité entre le groupe intensif et le groupe conventionnel est, sans doute, le fait qu'il n'y avait pas de différence significative dans la qualité du contrôle glycémique entre les deux groupes. De plus, en aigu, la perfusion «insuline-glucose» dans DIGAMI-2 a entraîné une moins grande différence en termes de réduction de la glycémie (de 12 à 9 mmol/l environ), par comparaison à DIGAMI-1 (de 15 à 9 mmol/l environ), en raison d'une glycémie de départ moins élevée. Cette moindre différence glycémique a pu contribuer à estomper l'effet de la mise sous perfusion « insuline-glucose » en aigu, comme le laisse supposer la sous-analyse de la première étude DIGAMI démontrant le rôle particulièrement néfaste de l'hyperglycémie à l'admission (8). Il faut également noter que les glycémies obtenues dans l'étude DIGAMI-2 dans les premiers jours suivant l'infarctus aigu du myocarde (de l'ordre de 9 mmol/l ou 170 mg/dl) sont nettement supérieures à celles recommandées en soins intensifs depuis les travaux remarquables de l'équipe de Van den Bergh (9) qui ont déjà fait l'objet d'un commentaire dans la revue (10). Les résultats de cette étude avaient, en effet, démontré une réduction d'environ 40 % de la morbi-mortalité avec une insulinothérapie intensive optimisée permettant le maintien d'une glycémie entre 4,5 et 6 mmol/l (80-110 mg/dl) (par comparaison à 10-11 mmol/l ou 180-200 mg/dl dans le groupe témoin) chez des patients hospitalisés en unité de soins intensifs, en majorité suite à une opération cardiaque. Lors du suivi au long cours dans l'étude DIGAMI-2, il faut également insister sur la différence beaucoup plus faible (et non statistiquement significative) entre les groupes en ce qui concerne le taux d'HbA_{1c}, contrairement ce qui avait été observé dans l'étude DIGAMI-1 où il existait une différence significative de 0,5-0,7 % entre le groupe intensif et le groupe conventionnel (6).

Enfin, DIGAMI-2 met en exergue toute l'importance d'une prise en charge optimale et multi-risque du patient diabétique de type 2 dans les suites d'un accident coronarien, circonstance où cette approche est sans doute encore plus importante que dans la population diabétique de type 2 en général où elle a également fait la preuve de son efficacité (11, 12). En effet, l'incidence de morbi-mortalité cardio-vasculaire a été moins importante dans l'étude DIGAMI-2 que ce qui avait pu être prédit des résultats de la première étude DIGAMI, même en tenant compte d'une tendance à la diminution suite à

l'utilisation plus importante des statines. Dans le groupe traité de façon conventionnelle, les résultats ont été étonnamment bons, plus favorables que ceux rapportés dans le « Coronary Care Registry » de Suède, pays qui a enrôlé plus de la moitié des patients dans l'étude DIGAMI-2. Cette évolution s'explique sans doute par une amélioration de la prise en charge globale, notamment durant la période aiguë. Ainsi, dans le registre de l'hôpital académique de Munich (ville où a eu lieu le congrès de l'EASD 2004), on a assisté au cours des dernières années à une diminution significative de la mortalité hospitalière dans les suites d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients diabétiques (13). En 2001, 46 % des patients diabétiques admis pour un infarctus du myocarde avaient bénéficié d'une perfusion «insuline-glucose» dans cet hôpital allemand, suivant en cela les recommandations découlant de la première étude DIGAMI. De plus, une analyse de régression logistique a révélé qu'une augmentation dans le nombre des approches thérapeutiques mises en place est très significativement associée à une réduction de la mortalité (odds ratio ajusté = 0,14 ; $p < 0,0001$). En chronique, la prescription plus importante de divers médicaments protecteurs cardio-vasculaires, comme les anti-agrégants plaquettaires, les bêta-bloquants et les statines, paraît également jouer un rôle essentiel (11,12,14). Dans l'étude DIGAMI-2, les bêta-bloquants et les statines ressortent, d'ailleurs, comme des facteurs indépendants de protection, particulièrement efficaces puisqu'ils réduisent significativement le risque de mortalité à 2 ans de 35 et 45 %, respectivement. Les bêta-bloquants avaient déjà apporté la preuve de leur efficacité dans la première étude DIGAMI dans laquelle une analyse multivariée avait montré que l'utilisation de bêta-bloquants à la sortie de l'hôpital réduisait la mortalité globale à un an de 47 % ($p < 0.001$) (15). Les statines ont également démontré récemment leur effet protecteur dans le syndrome coronarien aigu, notamment dans l'étude PROVE-IT comparant la pravastatine 40 mg et l'atorvastatine 80 mg dont les résultats ont été commentés récemment dans la revue (16). Par contre, la metformine, biguanide améliorant la sensibilité à l'insuline qui avait montré un effet de protection cardio-vasculaire (notamment coronarienne) chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués dans l'étude UKPDS (17), s'est révélée neutre dans DIGAMI-2, sous réserve qu'il s'agit d'une analyse rétrospective d'un groupe non randomisé pour ce qui concerne le traitement antidiabétique oral associé.

CONCLUSION

L'étude DIGAMI-2 n'a pas confirmé les résultats de la première étude DIGAMI, en ce sens qu'elle n'a pas réussi à démontrer qu'une perfusion intraveineuse « insuline-glucose » en post-infarctus immédiat, suivie d'une insulinothérapie intensive sous-cutanée, améliore significativement le pronostic cardio-vasculaire et réduit la mortalité totale par comparaison à un traitement conventionnel. Ces résultats négatifs s'expliquent essentiellement par un contrôle glycémique restant largement imparfait malgré le traitement insulinaire intensif et par une meilleure prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier lipidiques. Les résultats mitigés de DIGAMI-2 doivent inciter à développer des stratégies de collaboration entre cardiologues, diabétologues et médecins généralistes pour atteindre les objectifs glycémiques, en aigu et en chronique, condition sans doute essentielle si l'on veut encore réduire davantage la mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2.

RÉFÉRENCES

- Hurst RT, Lee RW.— Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus : mechanisms and management. *Ann Intern Med*, 2003, **139**, 824-834.
- Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
- Malmberg K, Ryden L.— Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*, 1988, **9**, 256-264.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al.— on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. — Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ*, 2000, **321**, 405-412.
- Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al., for the DIGAMI Study Group.— 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, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group.— Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ*, 1997, **314**, 1512-1515.
- Scheen AJ, Bruwier G, Schmitt H, au nom des membres de l'étude clinique DREAM.— Optimisation de la prise en charge du patient diabétique de type 2 : résultats de l'étude «DREAM» en médecine générale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 139-146.
- 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**, 2626-2632.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.— Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1359-1367.
- Scheen AJ.— Toxicité de l'hyperglycémie en soins intensifs et effets bénéfiques d'une insulinothérapie optimisée. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 859-861.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
- Scheen AJ, Estrella F.— L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 109-111
- Schnell O, Schafer O, Kleybrink S, et al.— Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction : the Munich registry. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 455-460.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ...Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «polypill» ? *Rev Med Liège*, 2003, **57**, 527-533.
- Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al.— Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction : experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res*, 1997, **34**, 248-253.
- Scheen AJ, Kulbertus H.— REVERSAL et PROVE-IT : confirmation du concept « the lower, the better » dans le traitement de l'hypercholestérolémie chez le patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 167-173.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.