

UNE HYPERGLYCÉMIE EN UNITÉ DE SOINS INTENSIFS : QUEL TRAITEMENT DE L'HYPERGLYCÉMIE AU COURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE ?

par

A. GRIMALDI* et A. HARTEMANN-HEURTIER*

Le traitement de l'hyperglycémie au cours de l'infarctus du myocarde est un problème de pratique clinique quotidienne, puisque environ 15 à 20 % des infarctus du myocarde surviennent chez des patients diabétiques connus, 5 à 10 % chez des diabétiques méconnus et que dans 20 à 30 % des cas, il existe une intolérance aux hydrates de carbone persistant 3 mois après l'infarctus du myocarde [1-4].

L'ÉTUDE DIGAMI

L'étude DIGAMI, étude randomisée multicentrique réalisée dans 19 unités de soins intensifs suédois entre 1990 et 1996, est la référence dont doit partir toute réflexion sur le traitement de l'hyperglycémie au cours de l'infarctus du myocarde du diabétique. C'est pourquoi nous souhaitons d'abord en rappeler les données avec quelques détails [5-8].

Patients et méthode

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir eu un infarctus du myocarde récent datant de moins de 24 heures, une glycémie supérieure à 11 mmol/l (2 g/l) que le diabète soit antérieurement connu ou méconnu. Ils ont été recrutés entre janvier 1990 et décembre 1993. Sur 1 240 patients diabétiques, 620 ont été

* Service de Diabétologie – Métabolisme, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

inclus. La randomisation a été réalisée le plus rapidement possible après l'admission du patient, soit en moyenne 13 ± 7 heures après le début des symptômes. Trois cent six patients ont été inclus dans le groupe infusion insulinique (groupe II) et 314 patients dans le groupe contrôle (groupe C). Les deux groupes étaient identiques pour l'âge : 67 ± 9 ans groupe II vs 68 ± 9 ans groupe C, pour la répartition des sexes, H/F 62/38 pour le groupe II, 63/37 pour le groupe C, pour l'index de masse corporelle 27 ± 4 dans les deux groupes, pour la répartition des types de diabète 2/1 : 82/18 groupe II vs 84/16 groupe C. Le pourcentage de diabète méconnu était de 10 % dans le groupe II et 15 % dans le groupe C. La durée du diabète était de 8 ans en moyenne dans les deux groupes. Le traitement antérieur du diabète se répartissait en : groupe II = aucun traitement : 10 %, régime seul : 11 %, comprimés : 46 %, insuline : 33 % – groupe C = aucun traitement : 15 %, régime seul : 12 %, comprimés : 37 %, insuline : 36 %. Les antécédents cardiaques étaient également similaires : infarctus du myocarde groupe II vs groupe C : 40 % vs 37 %, angor : 58 % vs 52 %, hypertension artérielle : 47 % vs 49 %, insuffisance cardiaque : 23 % vs 22 %. Le tabagisme était de 23 % dans les deux groupes. Les traitements cardiologiques à l'admission étaient (groupe II vs groupe C) : bêta-bloquants : 40 % vs 36 %, Aspirine : 30 % vs 35 %, dérivés nitrés : 26 % vs 25 %, IEC : 14 % vs 17 %, Digoxine : 16 % vs 18 %. La situation métabolique avant randomisation, était également comparable avec une glycémie à 15,4 mmol/l groupe II vs 15,7 mmol/l groupe C, et une HbA1c à 8,2 % vs 8 %.

Préalablement à la randomisation, les patients avaient été classés en deux groupes en fonction de leur risque cardiaque, le groupe à haut risque étant défini par la présence d'au moins deux des critères suivants : âge supérieur à 70 ans, antécédent d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque, traitement actuel par digitaline. Avant randomisation, les patients avaient donc été stratifiés en quatre groupes :

- groupe 1 = non insulinotraité à faible risque cardiaque : $n = 272$;
- groupe 2 = non insulinotraité à haut risque cardiaque : $n = 129$;
- groupe 3 = insulinotraité à faible risque cardiaque : $n = 119$;
- groupe 4 = insulinotraité à haut risque cardiaque : $n = 100$.

Cinquante pour cent des patients ont pu bénéficier d'une thrombolyse précoce par streptokinase (rappelons ici que l'introduction du traitement thrombolytique a entraîné de façon générale une réduction d'environ 40 % de la mortalité intrahospitalière des patients diabétiques hospitalisés pour infarctus du myocarde [9]). En l'absence de contre-indication, les patients recevaient un traitement bêta-bloquant par métoprolol, d'abord par injections intraveineuses, puis per os à raison de 200 mg [10]. À la sortie de l'hôpital, 80 % des patients étaient traités par aspirine, 70 % par bêta-bloquants et 31 % par IEC sans différence entre les deux groupes.

Le groupe infusion insulinique recevait aussitôt que possible, après randomisation : une perfusion de G5 à raison de 30 ml/h (soit 1,5 g de glucose par heure), une infusion d'insuline pendant 24 heures avec une posologie initiale de 5 unités/h de base, posologie adaptée en fonction de la fonction de la surveillance glycémique à 1 heure puis toutes les 2 heures avec un objectif glycémique compris entre 7 et 10,9 mmol/l. La kaliémie était surveillée à 6 heures, 12 heures, 24 heures et en cas d'arythmie. L'infusion insulinique était relayée par une insulinothérapie sous

cutanée par 4 injections quotidiennes : une insuline rapide avant chaque repas, une insuline NPH au coucher pour une durée minimum de 3 mois.

Le groupe contrôle recevait le traitement hypoglycémiant dont chaque unité de soins intensif avait l'habitude sans que les articles publiés fournissent plus de précisions sur ces traitements.

Le suivi prospectif était programmé sur un an. La durée de suivi total fut en moyenne de 3,4 ans avec une information exhaustive sur la mortalité des patients.

Résultats

Les résultats ont été les suivants :

1) la glycémie à 24 heures était significativement plus basse dans le groupe II : $9,6 \pm 3,3$ mmol/l vs $11,7 \pm 4,1$ mmol/l dans le groupe C ($p < 0,0001$) soit une diminution respective de $5,8 \pm 4,9$ mmol/l vs $4,0 \pm 3,9$ mmol/l ;

2) à la sortie de l'hôpital, 87 % du groupe II étaient traités par insuline versus 43 % du groupe C ($p < 0,0001$). La glycémie était de $8,2 \pm 3,1$ mmol/l pour le groupe II vs $9,0 \pm 3,0$ dans le groupe C. À 3 mois, 80 % du groupe II et 45 % du groupe C étaient insulino-traités et à un an respectivement 72 % et 49 %. L'HbA1c était à 3 mois et à un an de $7,0 \pm 1,6$ % et $7,2 \pm 1,6$ % dans le groupe II et de $7,5 \pm 1,8$ % et $7,6 \pm 1,8$ % dans le groupe C ;

3) notons qu'il y eut 46 épisodes d'hypoglycémies (15 % des patients) dans le groupe II contre 0 % dans le groupe contrôle, sans conséquence hémodynamique. La durée d'hospitalisation a toutefois été plus longue dans le groupe II ($11,3 \pm 13,3$ jours vs $9,5 \pm 9,4$ jours dans le groupe C) ($p = 0,043$) ;

4) durant l'hospitalisation, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour le taux de récurrence d'infarctus du myocarde (5 % groupe II vs 4 % groupe C), de fibrillation ventriculaire (3 % groupe II vs 5 % groupe C), de trouble majeur de la conduction auriculo-ventriculaire (7 % groupe II vs 3 % groupe C) et d'insuffisance cardiaque (50 % groupe II vs 48 % groupe C). Durant l'année de suivi, 13 patients du groupe II et 16 patients du groupe C, ont bénéficié d'une angioplastie, 33 patients du groupe II et 35 patients du groupe C d'un pontage coronarien ;

5) la mortalité n'était pas significativement différente entre les deux groupes à la sortie de l'hospitalisation et à 3 mois, soit 12,4 % groupe II vs 15,6 groupe C. À 1 an par contre, la différence était significative : 18,6 % groupe II vs 26,1 % groupe C ($p = 0,027$) avec une réduction absolue de 7,5 % et une réduction relative de risque de 29 %. À 3 ans, la réduction relative était de 28 % soit 33 % de mortalité dans le groupe II vs 44 % dans le groupe C. Dans le groupe I (patients à faible risque cardiaque et non traités auparavant par l'insuline) la réduction relative de mortalité a été de 52 % à 3 mois ($p = 0,046$) et à 1 an ($p = 0,02$) et de 51 % à 3 ans.

Ces résultats ont été jugés suffisamment importants sur le plan clinique pour que de nombreuses équipes d'USIC adoptent le traitement par perfusion insulini-que à la phase initiale de l'infarctus du myocarde chez le diabétique en suivant le protocole DIGAMI.

En réalité, si on décompose l'intervention réalisée au cours de l'étude DIGAMI dans tous ces éléments, on s'aperçoit qu'elle ne s'est pas limitée à « une insulino-thérapie intensive au cours de l'infarctus du myocarde du diabétique » mais qu'elle a comporté quatre éléments distincts :

- 1) un arrêt systématique des hypoglycémiantes oraux dans le groupe infusion insulinique ;
- 2) une prévention secondaire par une insulinothérapie intensive sur une durée prolongée de un à trois ans ;
- 3) surtout, une cardioprotection à la phase aiguë d'infarctus du myocarde, grâce :
 - à une infusion insulinique de 24 heures,
 - à et/ou à la diminution de la glycémie.

Ce sont ces quatre éléments que nous allons examiner à la lumière des données de la littérature (en attendant les résultats de DIGAMI 2, qui devraient permettre de faire la part entre le bénéfice d'une insulinothérapie transitoire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et le bénéfice d'une insulinothérapie prolongée).

ARRÊT DES HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX ET EN PARTICULIER DES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Historique

L'étude UGDP, publiée en 1970, [11] avait montré une mortalité cardiovasculaire accrue chez les diabétiques de type 2 traités par sulfamides hypoglycémiantes. Mais cette étude avait été très critiquée en raison de ses biais méthodologiques [12]. L'étude UKPDS [13] a permis d'innocenter les sulfamides hypoglycémiantes au moins au cours de la prévention cardiovasculaire primaire, mais elle n'avait pas été profilée pour évaluer la toxicité éventuelle des sulfamides hypoglycémiantes dans le cadre de la prévention secondaire. De plus, elle a suggéré un effet délétère de l'association biguanides + sulfamides, bien que cette sous-étude randomisée portant sur un faible nombre de patients (n = 537) semble avoir été affectée par un biais de sélection caractérisé par une mortalité cardiovasculaire des patients traités par sulfamides hypoglycémiantes seuls (n = 269) très inférieure à celle de l'ensemble des patients traités par sulfamides inclus dans l'étude UKPDS – n = 1 604 [14].

Canaux potassiques et préconditionnement

L'hypothèse d'une toxicité cardiovasculaire des sulfamides hypoglycémiantes s'est trouvée relancée par la découverte de canaux potassiques cardiaques (SUR 2a) et vasculaires (SUR 2b) à côté des canaux potassiques ATP dépendants de la cellule B pancréatique (SUR 1). Plusieurs études chez l'animal ont montré une différence de sélectivité entre les sulfamides hypoglycémiantes, le gliclazide ayant une sélectivité bêta-pancréatique quasi-exclusive, contrairement au glibenclamide, au glimépiride, et au repaglinide [15-17]. Une étude récente [18] réalisée chez 19 diabétiques de type 2, ayant une insuffisance coronaire stable documentée par coronarographie (dont 5 patients ayant eu un infarctus du myocarde) a étudié l'effet d'une ischémie provoquée par infusion de dipyridamole 12 semaines après une randomisation entre un traitement par insuline et un traitement par glibenclamide suivie d'un nouveau test 12 semaines après *cross over*.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche a diminué sous glibenclamide de 43 ± 7 à 37 ± 12 % ($p < 0,05$) et l'index de mobilité pariétale a augmenté, de $1,4 \pm 0,28$ à $1,98 \pm 0,24$ ($p < 0,01$) alors que sous insuline, la fraction d'éjection ventriculaire gauche n'était pas modifiée 46 ± 8 vs 45 ± 11 % (n.s.), de même que l'index de mobilité pariétale à $1,4 \pm 0,29$ vs $1,6 \pm 0,4$ (n.s.) Cette étude semble montrer un effet délétère du glibenclamide qui fermerait le canal potassique cardiaque dont l'ouverture en cas d'ischémie est au contraire un des mécanismes clés du préconditionnement myocardique. Le préconditionnement myocardique consiste en une atténuation par une ischémie myocardique préalable de la sévérité d'une ischémie secondaire (taille d'un éventuel infarctus ou sidération myocardique) [19, 20]. Il s'agit en quelque sorte d'un phénomène de cardioprotection. Il s'expliquerait par l'ouverture des canaux potassiques ATP dépendants des mitochondries. Des résultats expérimentaux suggèrent en effet que le préconditionnement ischémique ralentit la déplétion en ATP lors de l'ischémie [21]. Quoiqu'il en soit, si cette étude démontre la supériorité de l'insuline sur le glibenclamide dans les conditions expérimentales, elle ne permet pas de conclure à l'effet délétère du glibenclamide, faute d'un groupe contrôle traité par régime seul avec un niveau d'hyperglycémie comparable. Or, deux études expérimentales, l'une chez le chien [22], l'autre chez le mouton [21], ont démontré récemment l'existence d'une abolition du processus de préconditionnement myocardique par le diabète ou même simplement par l'hyperglycémie aiguë et sa réversibilité sous insulinothérapie.

Nécessité d'une étude randomisée

D'autre part, une étude australienne rétrospective [23] portant sur 5 715 patients âgés de 25 à 65 ans, ayant fait un infarctus du myocarde entre 1985 et 1993, dont 745 patients diabétiques, rapporte une mortalité à 28 jours de 12 % chez les non-diabétiques versus 28,1 % chez les diabétiques, sans différence significative selon les divers traitements hypoglycémisants. Par contre, le taux de fibrillation ventriculaire était de 11,8 % dans le groupe des patients traités par glibenclamide, non différent du taux de 11 % observé chez les non-diabétiques, mais très inférieur au taux de 18 % retrouvé chez les patients traités par gliclazide et de 22,8 % chez les patients traités par insuline ($p < 0,05$).

Finalement, on ne peut que déplorer avec les Professeurs P. Passa [Le Journal Faxé de l'Endocrinologue 12 avril 2002] et M. Berger [24] que 33 ans après l'UGDP, on ne dispose toujours pas d'une étude randomisée en double aveugle comparant en prévention cardiovasculaire secondaire différentes classes de sulfamides hypoglycémisants (par exemple gliclazide vs glibenclamide ou glimépiride) et l'insuline, alors même que la promotion de certains de ces produits se fait souvent à grands frais sur de simples critères intermédiaires dont on sait la fragilité pour l'application clinique.

Quoiqu'il en soit, même si certains sulfamides hypoglycémisants inhibant le préconditionnement myocardique sont responsables d'une augmentation de la taille des infarctus du myocarde, il n'en reste pas moins que dans l'étude UKPDS, il n'y a pas eu de surmortalité dans le groupe glibenclamide et que dans l'étude DIGAMI, la taille de l'infarctus n'était pas différente entre les deux groupes. De plus, il n'y a pas eu de différence significative de mortalité et d'insuffisance cardiaque congestive durant la période hospitalière.

PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE D'INFARCTUS DU MYOCARDE

Le pour

La deuxième hypothèse pour expliquer le bénéfice différé de l'insulinothérapie à 1 et 3 ans dans l'étude DIGAMI, est la prévention de la récurrence de l'infarctus du myocarde grâce à l'amélioration de l'équilibre glycémique ou grâce à un bénéfice spécifique de l'insuline. Les lésions coronaires des diabétiques sont plus diffuses que celles du non-diabétique, y compris lorsque la coronarographie n'est pas significativement différente [25]. En effet, la coronarographie manque de sensibilité pour dépister les plaques athéromateuses non sténosantes et ne permet pas d'apprécier le degré de stabilité des plaques [26]. Ainsi, une étude angioscopique intracoronaire réalisée chez 55 patients vus consécutivement pour angor instable, a montré une plaque ulcérée chez 16 des 17 patients diabétiques (94 %) contre 23 des 38 patients non diabétiques (60 %) ($p < 0,01$) ainsi que la présence d'un thrombus chez 94 % des patients diabétiques contre 55 % des patients non diabétiques [27]. Une étude ancienne publiée dans *Diabetes* en 1985 [28] portant sur 1 306 patients ayant eu un infarctus du myocarde dont 73 diabétiques, retrouve un taux de récurrence à 1 an, 2 ans et 5 ans respectivement de 18 %, 28 % et 46 % chez les diabétiques, contre 12 %, 17 % et 25 % chez les non-diabétiques.

Le contre

Contre cette hypothèse, on peut toutefois retenir :

1) la modestie de la différence d'équilibre glycémique entre le groupe II et le groupe C, de 0,5 point d'HbA1c en moyenne, même si cette différence est significative, d'autant qu'en prévention primaire les études de cohortes comme l'étude interventionnelle UKPDS ont montré qu'à un point d'HbA1c en plus ou en moins, correspondait une augmentation ou une diminution de la morbi-mortalité cardiaque de 10 à 15 % seulement. Lors de l'étude du DCCT [29] réalisée chez des patients diabétiques insulino-dépendants jeunes sans antécédents cardiovasculaires, une différence de 2 points d'HbA1c a entraîné une réduction du risque cardiovasculaire de 42 % mais la différence n'atteignait pas la significativité en raison du risque absolu très faible (inférieur à 0,5 % par an). De même, dans l'étude randomisée de Kumamoto [30] conduite chez 110 patients diabétiques non insulino-dépendants japonais de 50 ans avec un index de masse corporelle de 21, une différence de 2 points d'HbA1c grâce à une insulinothérapie intensive a entraîné une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire de 50 % sans atteindre la significativité en raison d'un taux d'événements dérisoires (4 vs 7 événements en 8 ans !);

2) nous ne disposons pas à ce jour d'argument en faveur d'un bénéfice spécifique de l'insuline pour la prévention cardiovasculaire secondaire.

L'étude UKPDS n'a pas montré de bénéfice pour la prévention cardiovasculaire primaire du traitement par insuline par rapport au traitement par sulfamides hypoglycémifiants. Seule la metformine a entraîné chez les patients obèses une réduction du risque de morbidité cardiovasculaire de 39 % ($p < 0,01$) et de la mortalité globale de 36 % ($p = 0,01$) [31].

L'étude des vétérans [32, 33] ayant porté sur 153 hommes âgés de 60 ans avec une HbA1c à 9,5 % peut être considérée comme une étude de prévention secondaire dans la mesure où les patients avaient un antécédent cardiovasculaire dans 37 % des cas, des anomalies cardiaques silencieuses dans 80 % des cas, une albuminurie entre 30 et 500 mg/24 heures dans 55 % des cas. Le traitement par insulinothérapie intensive ayant entraîné une différence d'HbA1c avec le groupe contrôle de 2 points, n'a pas montré de bénéfice cardiovasculaire. En effet, au cours des 27 mois de l'étude, 61 événements cardiovasculaires ont été enregistrés, 35 sont survenus chez 24 patients du groupe traitement intensif (32 %) contre 26 événements chez 16 patients du groupe contrôle (20 %) ($p = 0,1$ n.s.). Il y eut 5 décès dans chacun des groupes dont 3 décès cardiovasculaires. Le seul facteur prédictif d'un nouvel événement cardiovasculaire était l'existence d'un antécédent cardiovasculaire ($p = 0,04$). Aucun événement cardiovasculaire ne semble être survenu à l'occasion d'une hypoglycémie. Dans cette étude de faisabilité, il ne semble pas exister de biais de recrutement, mais on note que seuls 7 % des patients à l'entrée et seuls 18 % à la fin de l'étude, recevaient un traitement hypolipémiant, et les données publiées ne précisent pas le pourcentage de patients traités par IEC et par aspirine. Surtout, l'étude des vétérans n'a duré que 2 ans et 3 mois alors que les études montrant un bénéfice cardiovasculaire de l'équilibre optimal du diabète demande en général une durée supérieure à 3 ans pour voir diverger les courbes de survie. Tel est le cas notamment de la comparaison de la survie et des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques insulino-dépendants ayant bénéficié d'une greffe rein-pancréas fonctionnelle, comparativement aux patients ayant perdu leur greffon pancréatique à cause d'un rejet. Dans cette étude non randomisée [34], la différence de mortalité cardiovasculaire sur 10 ans significative (2 vs 10) pouvait s'expliquer aisément par une différence d'HbA1c de 4 points (10 % vs 6 %).

L'étude ORIGIN devrait répondre à la question du bénéfice spécifique éventuel de l'insuline pour la prévention cardiovasculaire secondaire (communication au 62^e Congrès de l'ADA 2002).

Causes de mortalité cardiovasculaires

AU COURS DE DIGAMI [35]

Dans l'étude DIGAMI, le taux de récurrence d'infarctus du myocarde à un an n'était pas différent dans le groupe infusion insulinique ($n = 53$) par rapport au groupe contrôle ($n = 55$). La différence du taux de mortalité portait essentiellement sur les décès par insuffisance cardiaque : 42 dans le groupe II contre 51 dans le groupe C (n.s.), sur les morts subites : 6 dans le groupe II vs 16 dans le groupe C (n.s.), et sur les décès par les AVC : 3 dans le groupe II vs 7 dans le groupe C (n.s.). Enfin et peut-être surtout, dans l'étude DIGAMI, la réduction absolue du risque n'était pas parallèle à l'augmentation du risque cardiovasculaire comme il est habituel lors du traitement des facteurs de risque classiques tels que l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie. Au contraire, le bénéfice maximal était obtenu dans le groupe des patients non traités préalablement par l'insuline et ayant un faible risque cardiovasculaire, à savoir une réduction du risque relatif de 50 % significatif dès l'issue de l'hospitalisation avec un bénéfice rémanent tout au long de l'étude. Cette particularité fait évoquer un mécanisme d'action distinct

de celui de la prévention secondaire due à l'amélioration des facteurs de risque cardiovasculaires. Elle est plutôt en faveur d'une myocardioprotection métabolique, peut-être due à l'infusion insulínique initiale.

AU COURS D'AUTRES ÉTUDES

Ceci dit, les données de la littérature confortent l'analyse de l'étude DIGAMI sur les causes de surmortalité diabétique après infarctus du myocarde. En effet, si la récurrence d'infarctus du myocarde est augmentée chez le diabétique par rapport au non-diabétique, avec un risque relatif autour de 1,3, le risque d'insuffisance cardiaque est lui, très augmenté avec un risque relatif de 3 à 4 [36]. Cette augmentation du risque d'insuffisance cardiaque ne s'explique pas par l'augmentation de la taille de l'infarctus jugée sur le taux des enzymes cardiaques, comme cela a été rapporté par plusieurs études. L'étude de Jaffe [37] ayant comparé 100 diabétiques à 426 non-diabétiques admis consécutivement pendant 5 ans, a au contraire trouvé une taille d'infarctus du myocarde significativement plus petite chez les patients diabétiques alors que le taux d'insuffisance cardiaque était le double (31,2 % vs 15,7 %), la différence étant encore plus significative lorsqu'il s'agissait d'un deuxième infarctus (50 % vs 16 %). De même, G. Wilt [38] retrouve une augmentation parallèle du taux de mortalité et de taille d'infarctus mais avec une surmortalité indépendante chez les patients diabétiques, le principal facteur de mortalité étant là encore le choc cardiogénique et l'insuffisance ventriculaire gauche (49 % vs 28 %) ($p < 0,01$). Des résultats identiques ont été rapportés par le Corpus Christi Heart Project [39] avec un risque relatif d'insuffisance cardiaque de 2,2 pour une taille d'infarctus semblable expliquant une surmortalité à 3 ans de 37,4 % vs 23,3 %. Pyörälä [40] retrouve une surmortalité après infarctus du myocarde chez les diabétiques due à un taux d'insuffisance cardiaque multiplié par 2 (40,9 % vs 20 %) ($p < 0,05$) et ce dans deux études : une cohorte de suivi de 1559 patients diabétiques et 1 376 patients non diabétiques âgés de 45 à 64 ans, suivis pendant 7 ans, avec survenue de 220 infarctus chez les diabétiques (124 chez l'homme, 96 chez la femme) et 45 infarctus chez les non-diabétiques (38 chez l'homme et 7 chez la femme), et l'étude FIN MONICA ayant porté sur 1 146 hommes non diabétiques, 295 femmes non diabétiques, 148 hommes diabétiques et 77 femmes diabétiques ayant fait un premier infarctus du myocarde. Dans l'étude FIN MONICA, la mortalité à 28 jours était double chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques (18 % vs 9 %). Parmi les causes de décès, on retrouvait 80 % de chocs cardiogéniques et d'insuffisance ventriculaire gauche contre 52 % chez les non-diabétiques, alors qu'une fibrillation ventriculaire était observée chez 21 % des non-diabétiques mais seulement 11 % des patients diabétiques. Dans les deux études, la taille de l'infarctus évaluée sur le pic des enzymes cardiaques, était comparable. Des résultats similaires sont rapportés dans les études de Yudkin [41], Iwasaka [42] et Stone [43]. L'étude de Fava et coll. [44], trouve une corrélation de l'insuffisance cardiaque et du choc cardiogénique, non seulement avec la taille de l'infarctus du myocarde, mais aussi et indépendamment avec la durée du diabète, l'existence d'une rétinopathie sévère et d'une dénervation cardiaque. Cette corrélation est en faveur du rôle de l'hyperglycémie chronique dans la survenue d'une cardiomyopathie diabétique, et suggère la possibilité d'une aggravation de la cardiomyopathie ischémique par l'hyperglycémie.

BÉNÉFICE DE L'INFUSION INSULINIQUE

La première hypothèse à l'origine de la perfusion insuline – glucose – potassium lors d'un infarctus du myocarde chez le non-diabétique, a été l'amélioration du métabolisme du cardiomyocyte ischémique.

Métabolisme énergétique du myocarde [45-47]

En effet, l'oxydation des acides gras libres est la principale source d'énergie du myocarde, bénéficiant d'un apport d'oxygène normal. Ces acides gras couvrent normalement 60 à 70 % des besoins, lactate et glucose ne couvrant que 30 % des besoins énergétiques. Par contre, en période ischémique, on observe une diminution de l'oxydation des acides gras au profit de l'utilisation du glucose permise par une forte augmentation de la captation du glucose secondaire à une translocation des récepteurs GLUT IV et GLUT I. Cette augmentation de la captation du glucose s'accompagne d'une augmentation de la gluco-oxydation permettant à la cellule myocardique de réduire sa demande en oxygène. En effet, l'oxydation des acides gras libres nécessite environ 10 % en plus d'oxygène que le glucose pour une production d'ATP équivalente. La source importante d'ATP fournie par l'oxydation du glucose, permet au myocarde de maintenir un contrôle optimal des flux ioniques transmembranaires. Toutefois, lors de l'ischémie sévère, une glycolyse intense peut aggraver l'agression ischémique par une production accrue de lactates et de protons. En effet, un forte glycolyse éventuellement due à un transport accru du glucose contrastant avec une faible oxydation, entraîne un découplage entre la glycolyse et l'oxydation du glucose. Ce découplage conduit à la production de protons favorisant l'ischémie, en particulier lors de la reperfusion. C'est pourquoi la stimulation de l'oxydation du glucose notamment en inhibant l'oxydation des acides gras, entraîne une augmentation significative de l'efficacité de la fonction cardiaque [48]. L'insuline favoriserait l'oxydation du glucose en diminuant l'oxydation des acides gras, grâce d'une part à son action antilipolytique freinant la production d'acides gras libres, et grâce d'autre part à son action sur l'AMP kinase qui contrôle par l'intermédiaire de l'acétyl CoA carboxylase (ACC) la synthèse du malonyl-coenzyme A, régulateur négatif de la carnitine palmityl transférase (CPT) [49]. Or la CPT est l'enzyme clé du transport intramitochondrial des acides gras à longues chaînes.

Toxicité des acides gras

La toxicité des acides gras en excès vis-à-vis du myocarde, ischémique comme non ischémique, est suspectée depuis longtemps. Les acides gras favoriseraient la survenue de troubles du rythme cardiaque, y compris en l'absence d'ischémie [50]. L'étude prospective parisienne [51] a montré récemment qu'un taux élevé d'acides gras libres était un facteur indépendant de risque de mort subite avec un risque relatif de 1,70, et ce après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaires classiques. À l'inverse dans cette étude, le taux d'acides gras n'est pas un facteur de risque indépendant de survenue d'un infarctus du myocarde mortel. C'est également l'excès d'acides gras qui serait responsable de la dysfonction ventriculaire avec hypertrophie ventriculaire,

fréquemment observée lors du syndrome d'insulinorésistance métabolique, et lors du diabète de type 2, en particulier lorsqu'il s'associe à une hypertension artérielle [52, 53].

De même, l'élévation du taux des acides gras secondaire à l'activation de la lipolyse provoquée par l'hypersécrétion de catécholamines secondaire à un infarctus du myocarde, est un facteur de survenue de fibrillation ventriculaire. Une fibrillation ventriculaire a même pu être provoquée par une perfusion d'intralipid ou par l'augmentation des acides gras secondaires à la perfusion d'héparine [54]. Cependant, tous les acides gras n'auraient pas la même toxicité. Les acides gras polyinsaturés n – 3 provenant des huiles de poissons, auraient au contraire un effet anti-arythmogène comme semblent l'indiquer l'étude GISSI 1 [55] et la Physician Health Study [56]. De même, le bénéfice des bêtabloquants lors de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque s'expliquerait non seulement par leur effet hémodynamique (entraînant une diminution des besoins en oxygène) mais aussi par leur action métabolique caractérisée par une inhibition de la lipolyse et une diminution des acides gras libres entraînant une augmentation de l'utilisation du glucose par les cellules myocardiques [57]. C'est aussi l'effet invoqué pour expliquer la cardioprotection induite par la trimétazidine (Vastarel®), ou le bénéfice observé sur le plan expérimental par les inhibiteurs de la carnitine palmityl transférase et par les analogues de l'acide nicotinique [58-61].

Le GIK

C'est enfin l'explication physiopathologique proposée pour rendre compte du bénéfice de la perfusion de glucose – insuline – potassium (GIK) au cours de l'infarctus du myocarde, dont la première publication remonte à 1962 [62]. Une méta-analyse incluant 9 études (dont seulement 2 réalisées en double aveugle) regroupant 1 928 patients non diabétiques, a été publiée en 1997 [63]. Elle a montré une réduction relative de la mortalité dans le groupe GIK de 28 % (IC 10-43 %) (soit une mortalité de 21 % dans le groupe placebo contre 16,1 % dans le groupe GIK avec un nombre de vies sauvées pour 1 000 patients de 49). En réalité, les résultats semblent différer d'une étude à l'autre, en fonction :

1) du délai entre le début des symptômes et la mise en route de la perfusion insulinique : moins de 12 heures dans 3 études, moins de 24 heures dans une étude, moins de 48 heures dans 4 études (absence de données pour une étude) ;

2) en fonction de la dose d'insuline : quatre études utilisant des doses fortes ($1,5 \text{ U} \times \text{poids (kg)}$)/heure chez 288 patients se sont accompagnées d'une réduction

20

de la mortalité de 48 % (6,5 % dans le groupe GIK contre 12 % dans le groupe contrôle). Des doses fortes d'insuline seraient en effet nécessaires pour inhiber la lipolyse et « vaincre » l'insulinorésistance induite par la sécrétion des catécholamines. Finalement, le « GIK » autoriserait à allonger le délai avant reperfusion coronaire jusqu'à 10 heures et surtout permettrait de diminuer le stress oxydant provoqué par cette reperfusion [64].

L'étude multicentrique randomisée ECLA [65, 66], publiée en 1998 a porté sur 407 patients non diabétiques suspects d'infarctus du myocarde, le début des symptômes datant de moins de 24 heures. Les patients ont été randomisés en trois groupes : placebo, GIK faibles doses, GIK fortes doses. L'étude a montré une

réduction non significative de la mortalité hospitalière dans les groupes GIK vs le groupe contrôle, soit 6,7 % vs 11,7 % – RR 0,58 [IC : 0,3-1,10]. La puissance de l'étude ne permet pas d'observer de différence entre le groupe GIK forte dose et le groupe GIK faible dose. Par contre, l'étude ECLA a montré une différence de mortalité significative chez les 61,9 % des patients (n = 252) ayant bénéficié d'une reperfusion avec une mortalité de 5,2 % dans le groupe GIK contre 15,2 % dans le groupe contrôle (RR = 0,34) [IC : 0,15-0,77] (p = 0,01) avec notamment une diminution des épisodes de fibrillation ventriculaire et de dissociation électromécanique. Le suivi des patients sur un an a permis de montrer le maintien du bénéfice en terme de mortalité dans le groupe des patients ayant bénéficié d'une reperfusion et d'une perfusion GIK à fortes doses (RR = 0,37) [IC : 0,14-1] (p = 0,04). Enfin, une analyse post-hoc a montré une réduction de la mortalité des patients qui ont bénéficié d'une perfusion insulinique dans un délai inférieur à 12 heures par rapport au début des symptômes (RR = 0,43 – IC 0,2 -0,9 – p = 0,02).

Au dernier congrès de cardiologie de BERLIN (septembre 2002) ont été rapportés les résultats de l'étude GIPS, ayant porté sur 940 patients non diabétiques bénéficiant d'une angioplastie primaire, randomisés entre GIK et placebo. Chez les patients n'ayant pas d'insuffisance cardiaque, la perfusion insulinique a entraîné une réduction de la mortalité (1,2 % contre 4,2 %) et des événements cardiaques majeurs pendant l'hospitalisation (4,2 % vs 8,4 %). Par contre, le GIK s'est montré délétère chez les patients ayant des signes d'insuffisance cardiaque.

Signalons enfin l'arrêt prématuré d'une étude polonaise multicentrique randomisée, ayant porté sur 950 patients recevant dans les 24 heures suivant les premiers symptômes d'infarctus du myocarde, soit une perfusion GIK à faible dose, soit un placebo. Cet arrêt a été motivé par une surmortalité globale (8,9 % GIK vs 4,8 % placebo – p = 0,01) même si la mortalité cardiovasculaire n'était pas significativement différente (GIK 6,5 % vs 4,6 %) [67].

Ces résultats contradictoires ou partiels justifient la réalisation d'une étude randomisée de puissance suffisante qui devrait permettre de mieux définir les indications du GIK et ses modalités optimales de réalisation : quelle est la dose d'insuline ? quel délai maximal est acceptable entre le début de la perfusion et le début des symptômes ? Chez quels patients, avec ou sans insuffisance cardiaque ?

Études expérimentales chez l'animal

Trois études expérimentales chez l'animal permettent de mieux comprendre l'action de la perfusion GIK :

1) un protocole expérimental a étudié le bénéfice d'une perfusion GIK à fortes doses sur la fonction ventriculaire chez le porc après 90 minutes d'ischémie sans occlusion suivies de 90 minutes de reperfusion. La perfusion GIK débutait 30 minutes avant l'ischémie. Par rapport au groupe contrôle, le groupe GIK montrait une préservation de la fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique post-ischémie-reperfusion, parallèlement à une augmentation de la captation du glucose, à une augmentation de la glycolyse anaérobie avec production de lactates et à une diminution de l'utilisation des acides gras [68] ;

2) sur le cœur isolé de rat, une diminution de 45 % de la taille de l'infarctus après 35 minutes d'ischémie régionale suivie par 2 heures de reperfusion, a été obtenue par une perfusion d'insuline seule en l'absence de glucose ou de potassium. Fait remarquable, le bénéfice de l'insuline n'existait que si le début de

la perfusion d'insuline coïncidait avec le début de la reperfusion coronaire et durait au moins 15 minutes. Par contre, l'insuline perdait toute action bénéfique si sa perfusion était différée, débutant 15 minutes après le début de la reperfusion coronaire. Cet effet cardioprotecteur de l'insuline était secondaire à l'activation d'une de ces voies de signalisation intracellulaire passant par l'activation de la PKB et de la PI3 kinase. En effet, des inhibiteurs de la PKB et de la PI3 kinase annulaient la cardioprotection obtenue par la perfusion d'insuline. Toutefois dans cette étude, le bénéfice de la perfusion d'insuline n'était observé que pour des faibles doses d'insuline (0,3 mU/ml) et était aboli lors de l'utilisation de doses fortes (1 et 5 mU/ml) peut-être en raison d'une augmentation excessive de la glycolyse anaérobie aboutissant à une surproduction de lactates et de protons [69] ;

3) enfin, il a été noté chez le rat que l'effet anti-apoptotique de l'insuline sur les cellules myocardiques ischémiques, était secondaire à l'activation par l'insuline de la NO synthase avec augmentation de la production de NO. Cette augmentation de la production de NO était due à l'activation de la voie PKB-PI3 kinase. Le bénéfice de l'insuline était annulé par le L-Name, antagoniste de la production de NO [70].

Ces études sont donc plutôt en faveur d'un rôle prépondérant de l'insuline dans le cocktail glucose – insuline – potassium. La cardioprotection induite par l'insuline s'expliquerait par son effet anti-apoptotique secondaire à la production de NO. Deux conditions seraient déterminantes pour obtenir cette cardioprotection : d'une part, le délai entre la perfusion d'insuline et la reperfusion coronaire, d'autre part, la dose d'insuline utilisée, ni trop faible (excès de lipolyse ?), ni trop forte (excès de glycolyse ?).

Perfusion insulinique en réanimation

En faveur du rôle propre de l'insuline, on ne peut pas ne pas évoquer l'étude publiée en 2001 dans le *New England Journal of Medicine* [71] portant sur l'insulinothérapie intensive chez les patients (pour l'essentiel non diabétiques) hospitalisés en centre de soins intensifs (CSI).

Mille cinq cent quarante huit patients ont été randomisés en deux groupes :

- un groupe traité soit par infusion insulinique dès que la glycémie dépassait 1,10 g/l avec pour objectif une glycémie comprise entre 0,80 et 1 g/l (l'adaptation de la posologie se faisant en fonction des résultats des glycémies mesurées de toutes les heures à toutes les 4 heures),

- un groupe traité par insulinothérapie conventionnelle lorsque la glycémie dépassait 2,15 g/l avec pour objectif une glycémie comprise entre 1,80 et 2 g/l.

Les groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, l'IMC, les raisons de l'hospitalisation en CSI (dans 63 % des cas : chirurgie cardiaque), le taux de diabète (13 %), la glycémie à l'admission (supérieure à 1,10 g/l dans respectivement 76 % des cas groupe IC vs 73 % groupe II), supérieure à 2 g/l respectivement dans 13 % groupe IC et 11 % des cas groupe II), l'apport énergétique quotidien parentéral. Le taux de glycémie obtenu a été de $1,03 \pm 0,19$ g/l dans le groupe II avec une perfusion moyenne sur 24 heures de 71 unités d'insuline contre une glycémie de $1,53 \pm 0,33$ g/l dans le groupe IC avec une dose moyenne d'insuline de 33 unités par jour. Les hypoglycémies étaient plus fréquentes dans le groupe II (39 vs 6 patients).

Résultats : 4,6 % des patients du groupe II sont décédés en CSI contre 8 % dans le groupe IC, soit une réduction de risque de 42 % [IC : 22-62 %]. Le bénéfice

tient aux patients restés plus de 5 jours en CSI avec une différence de mortalité s'expliquant essentiellement par la diminution des sepsis profonds avec défaillance polyviscérale [8 (20 %) vs 33 (4 %)] et par la réduction des épisodes septicémiques de 46 % [IC = 25-67]. Les marqueurs de l'inflammation étaient moins fréquemment anormaux dans le groupe II que dans le groupe IC ($p < 0,02$) et les patients du groupe II nécessitèrent une antibiothérapie moins prolongée que les patients du groupe IC.

Ces résultats spectaculaires pourraient s'expliquer par les propriétés anti-inflammatoires de l'insuline, qui inhibe la sécrétion de $\text{TNF}\alpha$, de MIF (*macrophage migration inhibitory factor*) et d'anions superoxydes [72]. Cependant, dans une réponse aux courriers des lecteurs [73], les auteurs soulignent que l'analyse multivariée montre une corrélation indépendante entre le risque de mortalité et d'une part la dose d'insuline, d'autre part la baisse de la glycémie. Autrement dit, le taux de décès est plus élevé chez les patients recevant de fortes doses d'insuline, et plus bas chez ceux ayant une glycémie basse.

GIK et hyperglycémie

Le rôle essentiel de l'hyperglycémie dans la surmortalité cardiovasculaire permet sûrement d'expliquer la divergence entre deux études ayant étudié l'effet du GIK lors du modèle quasi expérimental de la chirurgie coronaire. Dans l'étude de Lazar et coll. [74], 40 patients ont été randomisés en deux groupes : 20 dans le groupe contrôle recevant une perfusion de glucose sans insuline, et 20 recevant une perfusion de GIK à fortes doses (5 U d'insuline à l'heure). La perfusion était débutée dès l'anesthésie et poursuivie jusqu'à 12 heures après l'opération. Les doses d'insuline étaient adaptées en fonction des contrôles de glycémie toutes les 2 heures, selon un algorithme pré-établi. Par ailleurs, les deux groupes étaient comparables en tous points, tant sur les données démographiques, que sur la sévérité de l'atteinte cardiaque, et les traitements reçus. Les patients du groupe GIK ont vu leur glycémie s'abaisser progressivement de $1,85 \pm 0,25$ g/l à $1,69 \pm 0,48$ g/l pour atteindre à 12 heures $1,35 \pm 0,16$ g/l, tandis que la glycémie moyenne des patients du groupe contrôle passait de $1,95 \pm 0,18$ g/l à $2,10 \pm 0,31$ g/l pour atteindre $2,58 \pm 0,43$ g/l. Résultats : les patients du groupe GIK avaient un index cardiaque postopératoire significativement meilleur [$2,88 \pm 0,50$ vs $2,20 \pm 0,39$ l/min/m² ($p < 0,0001$)], ils avaient moins besoin de recevoir des agents inotropes. Ils ont pris moins de poids et ont eu une durée de ventilation assistée significativement plus courte [$8,35 \pm 2,60$ h vs $13,45 \pm 7,33$ h ($p = 0,01$)]. Ils ont surtout bénéficié d'une diminution du taux de fibrillation auriculaire 15 % vs 60 % ($p = 0,003$) et finalement leur durée d'hospitalisation fut plus courte [$6,7 \pm 1,52$ j vs $10,15 \pm 6,62$ j ($p = 0,002$)].

À l'opposé, l'étude randomisée de W.A. Lell [75] portant sur 40 patients bénéficiant d'une chirurgie coronaire, ne montre aucune différence entre les 20 patients du groupe contrôle recevant une perfusion de sérum physiologique et les 20 patients du groupe recevant une perfusion de GIK. Mais la glycémie à T0, 4 heures, 6 heures, 12 heures, était significativement différente entre le groupe contrôle ($1,60 \pm 0,61$ g/l – $2,11 \pm 0,75$ g/l – $2,18 \pm 0,76$ g/l – $1,96 \pm 0,78$ g/l) et le groupe GIK (glycémies correspondantes : $1,86 \pm 0,99$ g/l, $3,86 \pm 1,52$ g/l, $3,69 \pm 1,49$ g/l, $2,99 \pm 1,24$ g/l).

Il est donc légitime de soulever l'hypothèse du rôle délétère de l'hyperglycémie sur l'ischémie myocardique susceptible d'effacer un bénéfice spécifique éventuel de l'insulinothérapie.

RÔLE DÉLÉTÈRE DE L'HYPERGLYCÉMIE SUR L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE ET REMODELAGE VENTRICULAIRE

Retour à DIGAMI

Dans l'étude DIGAMI, les facteurs prédictifs de mortalité en analyse multivariée, étaient les suivants : l'âge, un antécédent d'insuffisance cardiaque, la durée du diabète, la glycémie à l'admission, et le taux d'HbA1c [76]. La glycémie à l'admission et l'HbA1c étaient de puissants marqueurs dans le groupe contrôle mais n'atteignaient pas la significativité dans le groupe insulinothérapie intensive. Le risque relatif pour 1 mmol de glycémie était de 1,06 [IC : 1,01-1,11] ($p < 0,05$) dans le groupe contrôle contre 1,05 [IC : 0,99-1,11] ($p = 0,065$) dans le groupe infusion insulinique. De même, pour 1 point d'HbA1c, le risque relatif était de 1,15 [IC : 1,03-1,29] ($p < 0,05$) dans le groupe contrôle contre 1,03 [IC : 0,90-1,17] ($p = 0,066$) dans le groupe infusion insulinique. Dans le groupe contrôle, il existait une relation presque linéaire entre les tertiles de glycémie à l'admission et le taux de mortalité à long terme. Sur 3,4 ans, la mortalité est de 35 % lorsque la glycémie à l'admission est inférieure à 13 mmol/l, de 40 % lorsque la glycémie est comprise entre 13 et 16,5 mmol/l, de 55 % lorsque la glycémie est supérieure à 16,5 mmol/l (fig. 1). L'hyperglycémie n'apparaît donc pas ici comme un simple marqueur de la gravité de l'infarctus du myocarde et de l'intensité de ses conséquences endocrino-métaboliques, mais bien comme un facteur délétère indépendant, corrigé par l'infusion insulinique. Les autres facteurs prédictifs de la mortalité (analyse multivariée) étaient l'âge, les antécédents d'insuffisance cardiaque (avec un risque relatif de 2,3) et la durée du diabète. Par ailleurs, la thrombolyse semblait plus efficace dans le groupe infusion insulinique (RR = 0,44 vs 0,69) peut-être en raison de la diminution du stress oxydant lors de la reperfusion, tandis que le groupe contrôle semblait tirer plus de profit du traitement par bêtabloquant (RR = 0,45 vs 0,69).

Hyperglycémie et apoptose myocardique chez l'animal

Deux études expérimentales récemment publiées confortent l'hypothèse d'un rôle délétère de l'hyperglycémie sur le myocarde ischémié.

La première [77] a été réalisée chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine. Elle montre que la taille de l'infarctus du myocarde provoqué par ligature de l'artère interventriculaire antérieure, est significativement supérieure ($p < 0,01$) chez les rats diabétiques hyperglycémiques (22 mmol/l) que chez les rats diabétiques normoglycémiques (7 mmol/l) ou les rats non diabétiques. Il existe une relation linéaire entre la taille de l'infarctus et le taux de glycémie ($R = 0,89$ $p < 0,01$). Des résultats similaires sont obtenus sur un modèle de cœur isolé perfusé, ce qui est en faveur d'un rôle propre de l'hyperglycémie, indépen-

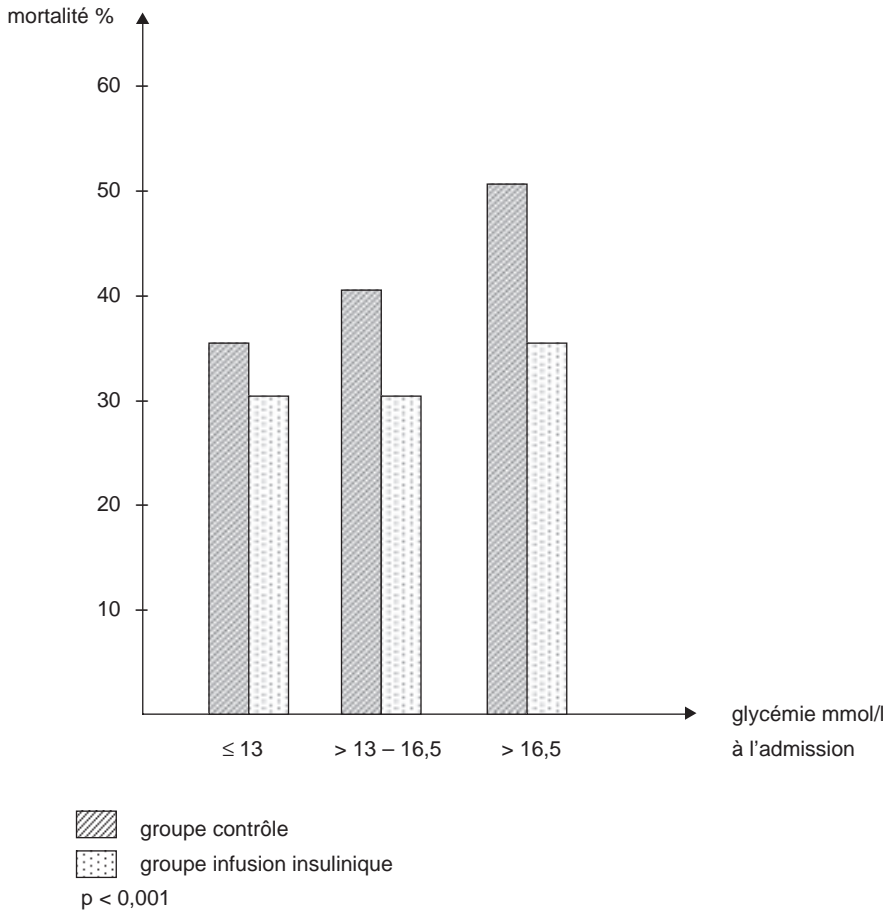


FIG. 1. — Mortalité à 3,4 ans (1,6-5,6) en fonction des tertiles de la glycémie à l'admission (DIGAMI).

damment du contexte métabolique associé, en particulier de l'élévation des acides gras *in vivo*. La réduction de la taille d'infarctus dans le modèle de cœur isolé lorsque la perfusion de glucose s'accompagne d'une perfusion de glutathion, est en faveur du rôle du stress oxydant dans la majoration de la nécrose tissulaire par l'hyperglycémie.

La deuxième étude [78] montre l'induction par l'hyperglycémie d'une apoptose des cellules myocardiques *in vivo* chez la souris rendue diabétique par streptozotocine et *in vitro* sur les cellules myocardiques en culture alors que le mannitol est sans effet, et que l'insuline, en corrigeant l'hyperglycémie, inhibe l'apoptose. L'hyperglycémie provoque l'apoptose des cellules myocardiques en stimulant par le biais du stress oxydant la libération du cytochrome c mitochondrial activant lui-même la caspase 3.

Hyperglycémie, système RAA cardiaque et stress oxydatif

Par ailleurs, une étude de l'apoptose myocardique chez des rats rendus diabétiques par streptozotocine (glycémie élevée à 25 mmol/l) montre que l'apoptose est maximale après 3 jours et décroît à 10 et 28 jours, parallèlement au taux d'angiotensine II dont la synthèse est stimulée par l'activation du système rénine – angiotensine tissulaire (avec augmentation de la concentration locale en angiotensinogène, en rénine et en récepteurs AT1 de l'angiotensine II, le taux de l'enzyme de conversion et de récepteur AT2 restant constant) [79]. Le taux d'angiotensine II lui-même par milligramme de protéines myocardiques, est multiplié par 14 ($p < 0,01$), avec un pic maximal à 3 jours et une décroissance aux 10^e et 28^e jours. Surtout, le traitement des rats diabétiques par losartan (antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II) réduit significativement l'apoptose des cellules myocardiques à 3 jours. Dans ce modèle, la cardiomyopathie (s'accompagnant d'une perte de 30 % des myocytes du ventricule gauche à 4 semaines, avec une hypertrophie compensatrice des cellules survivantes de 14 %) apparaît comme secondaire à la synthèse accrue de l'angiotensine II initiée par l'hyperglycémie.

Chez l'homme, une étude histologique de biopsies myocardiques a permis d'étudier la fibrose, l'hypertrophie des cardiomyocytes et l'apoptose des cellules cardiaques chez des diabétiques non hypertendus ($n = 11$) et des diabétiques hypertendus ($n = 12$) comparés à des témoins ($n = 10$), l'ensemble de ces patients étant indemnes d'insuffisance coronaire (coronarographie normale) [80]. Le diabète et plus encore l'hypertension, augmentent la fibrose et l'hypertrophie myocardiques. Le diabète est un facteur majeur d'apoptose corrélée au stress oxydant. Surtout, diabète et HTA s'accompagnent d'un accroissement de l'angiotensine II intramyocardique. En effet, la fibrose interstitielle était évaluée à $4,4 \pm 1,5$ % chez les témoins, $5,2 \pm 2$ % chez les diabétiques (n.s.), $7,3 \pm 2,2$ chez les diabétiques hypertendus ($p < 0,01$). Une hypertrophie myocardique de 38 % était retrouvée chez des diabétiques ($p < 0,02$). Elle atteignait 82 % chez les diabétiques hypertendus ($p < 0,01$). Le diabète se caractérisait par une augmentation de l'apoptose respectivement de 85, 61 et 26 fois par rapport au témoin dans les myocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes, sans augmentation de l'apoptose par l'hypertension artérielle. On retrouvait sur les biopsies myocardiques 3,4 fois plus de sites de marquage de l'angiotensine II chez les patients diabétiques, l'hypertension artérielle multipliant encore ce marquage par 2. Enfin, la nitrotyrosine a été mesurée comme marqueur du stress oxydant. Les auteurs ont trouvé un doublement des cellules myocardiques endothéliales contenant de la nitrotyrosine, ce taux étant considérablement augmenté par l'hypertension. Point notable : toutes les cellules apoptotiques étaient positives pour la nitrotyrosine, ce qui évoque une corrélation étroite entre l'apoptose et le stress oxydant sans toutefois permettre de conclure à un lien de causalité.

Si l'hyperglycémie stimule le système rénine – angiotensine – aldostérone tissulaire, il a été montré par plusieurs études que l'ischémie myocardique elle-même active la synthèse locale d'angiotensine II et d'aldostérone, le cœur possédant l'ensemble de l'équipement enzymatique nécessaire à leurs synthèses [81]. In vitro, l'aldostérone comme le D glucose, stimule la prolifération des myofibroblastes cardiaques, provoquant une synthèse accrue de la matrice extracellulaire. Le D glucose, contrairement au L glucose et au mannitol, potentialiserait

l'action hypertrophiante et fibrosante de l'aldostérone par l'intermédiaire de l'activation d'une isoforme de la protéine kinase C [82, 83].

Plus significativement encore, une étude réalisée chez le rat rendu diabétique par la streptozotocine [84] montre une diminution significative par la spironolactone du taux de collagène cardiaque interstitiel (3 % vs 4,5 %) ($p < 0,05$) et du taux de fibronectine (15 $\mu\text{g/g}$ vs 70 $\mu\text{g/g}$) ($p < 0,05$). Cette étude permet de rappeler les résultats de l'étude RALES où 25 mg de spironolactone ont entraîné une réduction significative (moins de 30 %) de la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques (dont 54 % atteints de cardiopathies ischémiques) avec une fraction d'éjection inférieure à 35 %, traités par IEC, diurétiques et dans 75 % des cas, digitaliques. Cette étude soulève également l'hypothèse, confirmée depuis, de l'échappement de la synthèse de l'aldostérone malgré le blocage de l'enzyme de conversion. On sait maintenant, qu'à chaque niveau de blocage du système rénine – angiotensine – aldostérone, correspond un échappement du niveau inférieur, qu'il s'agisse de l'angiotensine II ou de l'aldostérone [85].

Quoi qu'il en soit, l'existence d'une synergie entre l'hyperglycémie et l'ischémie pour l'activation du système rénine – angiotensine – aldostérone, permet de mieux comprendre le bénéfice spécifique des IEC chez les diabétiques, non seulement en cas d'insuffisance cardiaque post-infarctus (étude TRACE) [86], mais aussi et peut-être surtout à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. En effet, l'étude GISSI 3 [87, 88], réalisée chez 18 131 patients dont 2 790 patients diabétiques, a évalué l'efficacité du Lisinopril prescrit de façon randomisée dans les 24 heures suivant le début des symptômes d'infarctus du myocarde et ce pour une période de 6 semaines. L'IEC a entraîné chez les diabétiques, une réduction de la mortalité à 6 semaines de 32 % [IC : 47-14 %] soit en valeur absolue : 8,7 vs 12 %, ce qui correspond à 37 vies sauvées pour 1 000 patients traités. Ce bénéfice était significativement plus important que celui observé chez les non-diabétiques où la réduction de la mortalité n'était que de 15 % (n.s.) (soit en valeur absolue 5,6 % vs 5,9 %). Le gain de mortalité chez les diabétiques était maintenu à 6 mois, malgré l'arrêt des IEC à 6 semaines avec un taux de mortalité de 12,9 % vs 16,1 % soit une réduction significative de 23 %. Rappelons que lors de l'étude DIGAMI, seuls 31 % des patients ont reçu un IEC, essentiellement en raison d'une insuffisance cardiaque.

Des études expérimentales montrent également que le stress oxydant, l'hypertrophie myocardique, et l'apoptose provoquée par l'angiotensine II sont susceptibles d'être réduits par l'administration de statines ou d'agonistes PPAR γ [89, 90].

En conclusion, l'hyperglycémie, à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, favorise le stress oxydant et la synthèse locale de l'angiotensine II. Elle peut majorer la taille de l'infarctus du myocarde. Surtout, elle accroît le processus apoptotique des cellules ischémiques péri-infarctus, et stimule la prolifération et la synthèse des myofibroblastes. Ce faisant, elle aggrave le remodelage ventriculaire, source de dilatation, d'hypertrophie compensatrice et de fibrose à l'origine d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme et de mort subite. La cardioprotection passe aujourd'hui prioritairement par une revascularisation myocardique, mais la phase de reperfusion est elle-même source d'un stress oxydant accru. C'est pourquoi il apparaît essentiel de corriger toute hyperglycémie même minime dès le début de la procédure de reperfusion. Le rôle bénéfique spécifique de l'insuline ne paraît pas à ce jour totalement démontré, même si le bénéfice de la réduction du taux des acides gras libres secondaires à l'effet antilipolytique de l'insuline est

établi. Quoi qu'il en soit, l'insuline est le médicament le plus adapté à cette situation instable sur le plan hémodynamique comme sur le plan métabolique. Le bénéfice éventuel des agonistes PPAR γ mérite sûrement d'être étudié. Par contre, il semble essentiel de bloquer systématiquement le système rénine – angiotensine – aldostérone, même si les modalités optimales de ce blocage restent à définir.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAFNER SM. Glucose-tolerance testing in acute myocardial infarction. *Lancet*, 2002, 359 : 2127-2128.
2. NORHAMMAR A, TENERZ A, NILSSON G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus : a prospective study. *Lancet*, 2002, 359 : 2140-2144.
3. CAPESE SE, HUNT D, MALMBERG K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes : a systematic overview. *Lancet*, 2000, 355 : 773-778.
4. YUDKIN JS, OSWALD GA. Hyperglycaemia, diabetes and myocardial infarction. *Diabetic Med*, 1987, 4 : 13-18.
5. MALMBERG KA, RYDEN LE, EFENDIC S, for the Multicenter Study Group. Feasibility of insulin-glucose-infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. A report from the multicenter trial : DIGAMI. *Diabetes Care*, 1994, 17 : 1007-1014.
6. MALMBERG K, RYDEN L, EFENDIC S. On the behalf of 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.
7. MALMBERG K, RYDEN L, HAMSTEN A. On behalf of the DIGAMI Study Group. Effects of insulin treatment on cause-specific one year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1996, 17 : 1337-1344.
8. MALMBERG K, for the DIGAMI Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus *Br Med J*, 1997, 314 : 1512-1515.
9. UMACHANDRAN V, RANJADAYALAN K, KOPELMAN PG. Thrombolytic therapy in high risk subgroups : morbidity and mortality benefits in diabetics and the Elderly *Eur Heart J*, 1991, 12 (suppl.) : 321.
10. MALMBERG K, HERLITZ J, HJALMARSON A et al. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J*, 1989, 10 : 423-428.
11. THE UNIVERSITY GROUP DIABETS PROGRAM. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes. *Diabetes*, 1970, 19 : 747-830.
12. THE UGDP CONTROVERSY. *Diabetes*, 1979, 28 : 168-170.
13. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood-glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352 : 837-853.
14. BASIN C, ISNARD F. La metformine dans l'étude UKPDS. Résultats métaboliques et vasculaires. *Journées de Diabétologie de l'Hôtel Dieu*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1999, 243 pages.
15. CLEVELAND JC, MELDRUM R, CAIN BS et al. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation*, 1997, 96 : 29-32.
16. ASHCROFT FM, GRIBBLE FM. Tissue-specific effects of sulfonylureas. Lessons from studies of cloned K_{ATP} channels. *J Diabetes Complications*, 2000, 14 : 192-196.
17. SCHOTBORGH CE, WILDE AAM. Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients. *Cardiovasc Res*, 1997, 34 : 73-80.

18. SCOGNAMIGLIO R, AVOGARO A, VIGILI DE KREUTZENBERG S et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51 : 808-812.
19. LAWSON CS, DOWNEY JM. Preconditioning : state of the art myocardial protection. *Cardiovasc Res*, 1993, 27 : 542-550.
20. KLONER RA, SHOOK T, PRZYKLENK K et al. Previous angina alters in hospital outcome in TIMIS 4 : a clinical correlate to preconditioning ? *Circulation*, 1995, 91 : 37-45.
21. DEL VALLE H, LASCANO E, NEGRONI J. Ischemic preconditioning : protection against stunning in conscious diabetic sheep : role of glucose, insulin, sarcolemmal and mitochondrial K_{ATP} channels. *Cardiovasc Res*, 2002, 55 : 642.
22. KERSTEN JR, TOLLER WG, GROSS ER et al. Diabets abolishes ischemic preconditioning : role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278 : 218-224.
23. DAVIS TME, PARSONS RW, BROADHURST R et al. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients : relationship to diabetes treatment. *Diabetologia*, 1996, 30 (suppl. 1) : A51.
24. RICHTER B, BERGER M. Randomized controlled trials remain fundamental to clinical decision making in type II diabetes mellitus : a comment to the debate on randomized controlled trials. *Diabetologia*, 2000, 43 : 254-258.
25. GRANGER CB, CALIFF RM, YOUNG S et al, and the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 21 : 920-925.
26. NISSEN SE. Who is at risk for atherosclerotic disease ? Lessons from intravascular ultrasound. *Am J Med*, 2002, 112 : 27S-33S.
27. SILVA JA, ESCOBAR A, COLLINS TJ et al. Unstable angina. A comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation*, 1995, 92 : 1731-1736.
28. ULVENSTAM G, ABERG A, BERGSTRAND R et al. Long-term prognosis after myocardial infarction in men with diabetes. *Diabetes*, 1985, 34 : 787-792.
29. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT) RESEARCH GROUP. Effect of intensive diabetes management of macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. *Am J Cardiol*, 1995, 75 : 894-903.
30. SCHICHIRI M, OHKUBO Y, KISHIKAWA H et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000, 23 : B21-B29.
31. UK PROSPECTIVE 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.
32. ABRAIRA C, COLWELL J, NUTTALL F et al. The Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VASCSDM) Group. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med*, 1997, 157 : 181-188.
33. DUCKWORTH WC, MAC CARREN M, ABRAIRA C. Glucose control and cardiovascular complications : the VA diabetes trial. *Diabetes Care*, 2001, 24 : 942-945.
34. TYDEN G, BOLINDER J, SOLDERS G et al. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation*, 1999, 67 : 645-648.
35. 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.
36. DONNAN PT, BOYLE DIR, BROOMHALL et al. The DARTS/MEMO Collaboration. Prognosis following first acute myocardial infarction in type 2 diabetes : a comparative population study. *Diabet Med*, 2002, 19 : 448-455.
37. JAFFE AS, SPADARO JJ, SCHECHTMAN K et al. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J*, 1984, 108 : 31-37.
38. GWILT DJ, PETRI M, LEWIS PW et al. Myocardial infarct size and mortality in diabetic patients. *Br Heart J*, 1985 : 54 : 466-472.
39. ORLANDER PR, GOFF DC, MORRISSEY M et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in mexican-americans and non-hispanic whites. *Diabetes*, 1994, 43 : 897-902.

40. LEHTO S, PYÖRÄLÄ K, MIETTINEN H et al. Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*, 1994, 236 : 291-297.
41. YUDKIN JS, OSWALD GA. Determinants of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. *Diabetes Care*, 1988, 11 : 351-358.
42. IWASAKA T, KOMURA Y, TAKAHASHI N et al. Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1992, 15 : 1522-1526.
43. STONE PH, MULLER JE, HARTWELL T et al. The MILIS Study Group. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 1989, 14 : 49-57.
44. FAVA S, AZZOPARDI J, MUSCAT HA et al. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care*, 1993, 16 : 1615-1618.
45. FEUVRAY S, LOPASCHUK GD. Diabetes mellitus and the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*, 1997, 34 : 1-2.
46. BROMSEY RW, BOONE AN, ALLARD MF. Actions of insulin on the mammalian heart : metabolims, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovasc Res*, 1997, 34 : 3-24.
47. STANLEY WC, LOPASCHUK GD, MAC CORMACK JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res*, 1997, 34 : 25-33.
48. LOPASCHUK GD, STANLEY WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation*, 1997, 95 : 313-315.
49. STANLEY WC, LOPASCHUK GL, HALL JL et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res*, 1997, 33 : 243-257.
50. PAOLISSO G, GUALDIERO P, MANZELLA D et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol*, 1997, 80 : 932-937.
51. LEAF A. Plasma nonesterified fatty acid concentration as a risk factor for sudden cardiac death. The Paris Prospective Study. *Circulation*, 2001, 104 : 744-745.
52. CHRISTE ME, RODGERS RL. Cardiac glucose and fatty acid oxidation in the Streptozotocin-induced diabetic spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 1995, 25 : 235-241.
53. GRYNBERG A. Modifications du métabolisme énergétique cardiaque chez le diabétique. *Diabetes Metab*, 2001, 27 : 4S12-4S19.
54. OLIVER MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med*, 2002, 112 : 305-311.
55. GISSI-PREVENZIONE INVESTIGATORS. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*, 1999, 354 : 447-455.
56. ALBERT CM, CAMPOS H, STAMPFER MJ et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med*, 2002, 346 : 1113-1118.
57. OLIVER MF, OPIE LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet*, 1994, 343 : 155-158.
58. COKKINOS DV. Can metabolic manipulation reverse myocardial dysfunction ? *Eur Heart J*, 2001, 22 : 2138-2139.
59. ILICETO S, SCRUTINIO D, BRUZZI P et al. On behalf of the CEDIM Investigators. Effects of L-Carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction : the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarcto Miocardio (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26 : 380-387.
60. THE EMIP-FR GROUP. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Eur Heart J*, 2000, 21 : 1537-1546.
61. PIOT C. Approche métabolique du traitement de la maladie coronaire chez le patient diabétique. *Diabetes Metab*, 2001, 27 : 4S25-4S29.
62. SODI-PALLARS D, TESTELLI MR, FISCHLEDER BL. Effects of an intravenous infusion of a potassium - glucose - insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1962, 9 : 166-181.

63. FATH-ORDOUBADI F, BEATT KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation*, 1997, *96* : 1152-1156.
64. APSTEIN CS, TAEGTMEYER H. Glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction. The time has come for a large, prospective trial, 1997, *96* : 1074-1077.
65. APSTEIN CS. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. Remarkable results from a new prospective, randomized trial. *Circulation*, 1998, *98* : 2223-2226.
66. DIAZ R, PAOLASSO EA, PIEGAS LS et al. On behalf of the ECLA (Estudios Cardiológicos Latino-america) Collaborative Group. *Circulation*, 1998, *98* : 2227-2234.
67. JANIGER JL, CHENG JWM. Glucose-insulin-potassium solution for acute myocardial infarction. *Ann Pharmacother*, 2002, *36* : 1080-1084.
68. ZHU P, LU L, XU Y et al. Glucose-insulin-potassium preserves systolic and diastolic function in ischemia and reperfusion in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, *278* : H595-H603.
69. JONASSEN AK, SACK MN, MJOS OD et al. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ Res*, 2001, *89* : 1191-1198.
70. GAO F, GAO E, YUE TL et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion. The roles of PI3-kinase, akt and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation*, 2002, *105* : 1497-1502.
71. 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.
72. DAS UN. Is insulin and antiinflammatory molecule ? *Nutrition*, 2001, *17* : 409-413.
73. VAN DEN BERGHE G, BOULLON R, LAUWERS P. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2002, *346* : 1586-1588.
74. LAZAR HL, CHIPKIN S, PHILIPIDES G et al. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg*, 2000, *70* : 145-150.
75. LELL WA, NIELSEN VG, MAC GIFFIN DC et al. Glucose-insulin-potassium infusion for myocardial protection during off-pump coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*, 2002, *73* : 1246-1252.
76. MALMBERG K, NORHAMMAR A, WEDEL H et al. 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 Insuline-Glucose Infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) Study. *Circulation*, 1999, *99* : 2626-2632.
77. MARFALLA R, D'AMICO M, DI FILIPPO C et al. Myocardial infarction in diabetic rats : role of hyperglycaemia in infarct size and early expression of hypoxia-inducible factor 1. *Diabetologia*, 2002, *45* : 1172-1181.
78. CAI L, WANG G, GUO L et al. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium. Mitochondrial cytochrome c - mediated Caspase-3 activation pathway. *Diabetes*, 2002, *51* : 1938-1948.
79. FIODALISO F, LI B, LATINI R et al. Myocyte death is streptozotocin-induced diabetes in rats is angiotensin II dependent. *Lab Invest*, 2000, *80* : 513-527.
80. FRUSTACI A, KAJSTURA J, CHIMENTI C et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*, 2000, *87* : 1123-1132.
81. SILVESTRE JS, HEYMES C, OUBENAÏSSA A et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction. Effect of Angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation*, 1999, *99* : 2694-2701.
82. NEUMANN S, HUSE K, SEMRAU R et al. Aldosterone and D-glucose stimulate the proliferation of human cardiac myofibroblasts in vitro. *Hypertension*, 2002, *39* : 756-760.
83. SATO A, FUNDER JW. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type 1 mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology*, 1996, *137* : 4145-4153.
84. MIRIC G, DALLEMAGNE C, ENDRE Z et al. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin-diabetic rats. *Br J Pharmacol*, 2001, *133* : 687-694.
85. PITT B, ZANNAD F, REMME W J et al. The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999, *341* : 709-717.
86. BARUCH L, ANAND I, COHEN IS et al. The Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Augmented short and long term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor

- blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation*, 1999, *99* : 258-2664.
87. ZUANETTI G, LATINI R, MAGGIONI AP et al. The GISSI-3 Investigators. Effect of the ACE inhibitor Lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI-3 Study. *Circulation*, 1997, *96* : 4239-4245.
88. NESTO RW, ZARICH S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus. Lessons learned from ACE inhibition. *Circulation*, 1998, *97* : 12-15.
89. TAKEDA K, ICHIKI T, TOKONOU T et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 2000, *102* : 1834-1839.
90. DELBOSC S, CRISTOL JP, DESCOMPS B et al. Simvastatin prevents angiotensin II induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension*, 2002, *40* : 142-147.