

J.P. MONASSIER, L. JACQUEMIN,
O. ROTH, J.Y. WIEDEMANN, R. LÉBOUAR, L. DIENE, M. MOUSSAOUI
Service de Cardiologie, Hôpital Emile Muller, MULHOUSE.

Glycémie

Au cours des dernières années, la glycémie initiale est devenue une donnée biologique majeure au cours des syndromes coronariens aigus (SCA), tant chez les patients diabétiques connus que chez les “non diabétiques”.

Par ailleurs, les diabétiques représentent désormais près de 25 % des SCA hospitalisés. Le traitement des hyperglycémies est apparu comme un des éléments de la prise en charge du patient, même s’il reste contesté. Ce paramètre a fait l’objet de très nombreux travaux.

■ INCIDENCE DE L'HYPERGLYCEMIE AU COURS DES SCA

Les valeurs de glycémie au moment de la première prise en charge médicale des patients présentant un infarctus myocardique avec ou sans sus-décalage de ST sont en fait très variables et l’hyperglycémie n’est pas aussi fréquente que présumée et peut même être remplacée par une hypoglycémie. Ainsi, Pinto [1] à partir des 3491 patients de l’étude CLARITY-TIMI 18 a classé les glycémies initiales en 6 groupes : < 0,81 g/L ; 0,81-0,99 g/L ; 1-1,25 g/L ; 1,26-1,5 g/L ; 1,51-1,99 g/L et > 1,99 g/L. La répartition est présentée dans le *tableau I*.

Glycémie (g/L)	< 0,81	0,81-0,99	1-1,25	1,26-1,5	1,51-1,99	> 1,99
n	32	230	818	734	758	529
%	1,0	7,4	26,4	23,7	24,4	17,1

Tableau I : Glycémie initiale dans les SCA (d’après [1]).

L’auteur considère qu’un très petit nombre de patients est en hypoglycémie franche, que la majorité est euglycémique ou en hyperglycémie modérée et qu’un peu plus de 40 % présentent une hyperglycémie importante (> 1,5 g/L). Moins de 20 % ont une glycémie supérieure à 1,99 g/L, critère d’inclusion dans l’étude d’intervention DIGAMI [2]. Le taux de patients connus comme diabétiques augmente progressivement en fonction de la glycémie initiale, mais plus de 80 % de ceux ayant une glycémie supérieure à 1,5 g/L et près de 40 % au-delà de 1,99 g/L ne sont pas diabétiques connus. A l’inverse, près de 10 % des diabétiques sont en hypoglycémie initiale comme le montre le *tableau II*.

Glycémie (g/L)	< 0,81	0,81-0,99	1-1,25	1,26-1,5	1,51-1,99	> 1,99
% de diabétiques	9,4	1,3	3,1	6,0	17,6	61,8

Tableau II : SCA et glycémie initiale chez les diabétiques (d’après [1]).

L’assertion selon laquelle l’infarctus myocardique aigu engendre fréquemment une hyperglycémie majeure de “stress” comme beaucoup d’autres pathologies aiguës est donc vraie, mais ne concerne qu’un nombre minoritaire de patients.

Dans le registre Français USIC 2000, 1604 patients non diabétiques connus ont été inclus [3]. Seuls 16,8 % des patients avaient une glycémie initiale supérieure à 1,67 g/L alors que 49,6 % d’entre eux se situaient en dessous de 1,24 g/L. L’incidence de l’hyperglycémie initiale doit tenir compte des définitions variables de la glycémie “normale” qui tendent à s’abaisser. Ainsi, si la valeur seuil est fixée à 1,26 g/L, effectivement l’incidence de l’hyperglycémie initiale est proche de 50 %.

■ QUELLE VALEUR PRONOSTIQUE ?

1. – Glycémie initiale

La glycémie initiale a une valeur pronostique importante. Dans USIC 2000 [3], la mortalité hospitalière s'accroît progressivement avec l'élévation de ce paramètre. Le rôle de ce marqueur varie en outre en fonction de l'existence ou non de signes cliniques initiaux d'insuffisance ventriculaire gauche (*tableau III*).

Glycémie (g/L)	≤ 1,24 g/L	1,24-1,42 g/L	1,43-1,67 g/L	> 1,67 g/L
KILLIP 1	1,9	3,9	8,0	7,8
> KILLIP 1	13,2	19,6	26,6	30,3

Tableau III : Mortalité hospitalière en fonction de la glycémie initiale et du grade Killip (d'après [3]).

Il apparaît donc que, même pour des élévations modérées de glycémie initiale, la mortalité hospitalière croît. Cette différence se majore encore à un an [3], surtout au-delà de 1,42 g/L et chez les patients de plus de 70 ans. Pinto [1] ne retrouve pas de relation linéaire, mais une courbe en J avec une mortalité maximale aux deux extrêmes des valeurs de glycémie (*tableau IV*).

Glycémie (g/L)	< 0,81	0,81-0,99	1-1,25	1,26-1,5	1,51-1,99	> 1,99
Mortalité %	6,3	2,6	2,3	3,1	5,2	10,4

Tableau IV : Mortalité en fonction de la glycémie initiale (d'après [1]).

Ces deux études se rejoignent donc partiellement en constatant que des valeurs de l'ordre de 1,5 g/L marquent une mortalité accrue à court et long termes, celle de Pinto ajoutant la notion nouvelle qu'une hypoglycémie initiale est aussi un élément péjoratif et qu'il existe une "glycémie initiale idéale" entre 0,8 et 1,25 g/L. **Dans les deux cas donc, des élévations modérées de la glycémie d'admission ne semblent pas influencer le pronostic.** D'autres auteurs trouvent des valeurs limites plus basses comme 1,2 g/L [4], voire 1,3 g/L [5, 6] ou au contraire très élevées (2,06 g/L, voire 2,77 g/L) [7, 8].

2. – Glycémie à jeun

Ainsi, l'impossibilité de définir des seuils précis utilisables en pratique, les différences existant entre les diabétiques (cer-

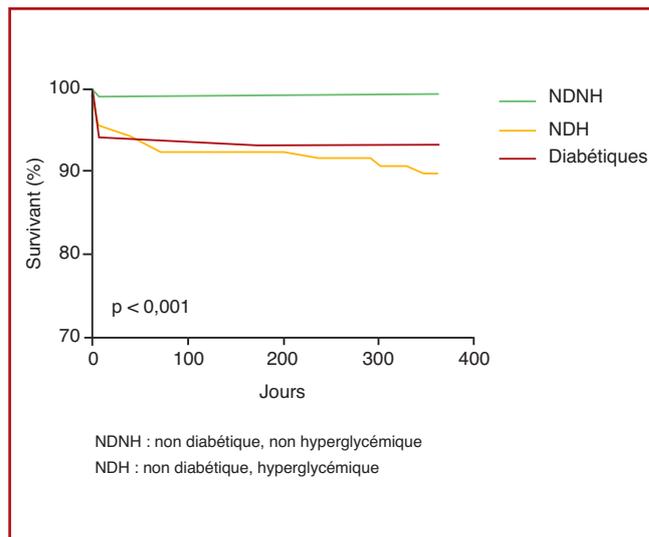


Fig. 1 : Mortalité à 1 an en fonction de la glycémie à jeun après angioplastie primaire (d'après [10]).

tains ne trouvant aucune valeur prédictive de la glycémie d'admission chez les diabétiques) [9] et les non diabétiques ont orienté d'autres travaux qui se sont intéressés à la glycémie à jeun mesurée entre 4 et 12 heures après l'admission, voire plusieurs jours plus tard, ou encore à la variation entre la glycémie en aigu et la glycémie à jeun.

Dans une population de 431 patients traités par angioplastie primaire [10], les patients ont été classés en diabétiques (n = 88) ou non (n = 343) et, pour ces derniers, en hyperglycémiques (n = 119) ou non, le seuil d'hyperglycémie étant considéré à partir d'une valeur de 1,26 g/L au cours des 24 premières heures. La mortalité à 1 an est significativement plus basse chez les non diabétiques non hyperglycémiques alors que les diabétiques d'une part et les non diabétiques hyperglycémiques d'autre part ont une survie superposable et significativement plus réduite que les premiers (*fig. 1*). Les auteurs considèrent que la mortalité à 1 an augmente de 0,6 % pour chaque majoration de 1 mg/dL.

Dans le registre RICO [11], la survenue d'un choc cardiogénique est plus fréquente en cas de glycémie à jeun comprise entre 1,1 g/L et 1,26 g/L. Suleimann [12] constate que l'augmentation de la glycémie à jeun (supérieure à 1 g/L) s'accompagne d'une augmentation progressive de la mortalité. Cet auteur a, par ailleurs, établi quatre groupes de patients : glycémie aiguë normale (< 1,4 g/L) + glycémie à jeun normale (≤ 1 g/L), glycémie aiguë élevée + glycémie à jeun normale, glycémie aiguë normale + glycémie à jeun élevée et enfin les deux valeurs élevées. Le risque relatif de

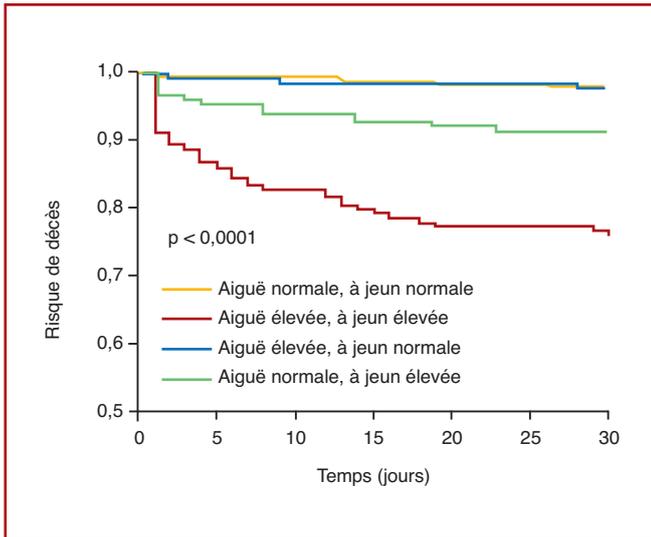


Fig. 2 : Mortalité à un mois en fonction des binômes glycémie aiguë et glycémie à jeun (d'après [12]).

décès augmente significativement pour les deux derniers groupes (respectivement RR = 3,4 et 9,6).

La glycémie à jeun est donc un paramètre à prendre en compte au même titre que la glycémie aiguë. Quand les deux sont élevées, le risque est maximal.

3. – Evolution de la glycémie au cours de l'hospitalisation

Une démarche voisine a été effectuée à partir de l'étude CARDINAL [13] dans laquelle tous les patients ont été revascularisés par angioplastie directe ou par thrombolyse. Les auteurs ont comparé l'évolution de la glycémie entre la phase initiale et les premières 24 heures. Ils confirment l'augmentation progressive (mais surtout au-delà de 1,7 g/L) de la mortalité en fonction du degré d'élévation de la glycémie initiale. Mais l'élément principal et nouveau de ce travail est de montrer qu'une glycémie à jeun plus élevée que la glycémie initiale est de mauvais pronostic. Pour les patients ayant une glycémie initiale supérieure à 1,4 g/L, la mortalité à 30 jours est multipliée par 3 à 5 si la glycémie à jeun est supérieure à la glycémie aiguë alors que cette mortalité est minimale en cas de diminution de cette même glycémie aiguë de plus de 0,3 g/L avec des taux de décès intermédiaires si la glycémie ne change pas ou si elle diminue de moins de 0,3 g/L (fig. 3).

Ainsi, la glycémie apparaît comme un paramètre important à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, mais la glycémie initiale seule doit être complétée par la glycémie à jeun et lui être comparée.

- ▶ L'hyperglycémie est fréquente à la phase aiguë des SCA.
- ▶ Elle est rarement majeure.
- ▶ La mortalité à court et long terme augmente avec la valeur de la glycémie initiale surtout chez les non diabétiques.
- ▶ Sa comparaison avec la glycémie ultérieure à jeun est un paramètre pronostique plus pertinent.
- ▶ Elle amoindrit les résultats des méthodes de reperfusion.

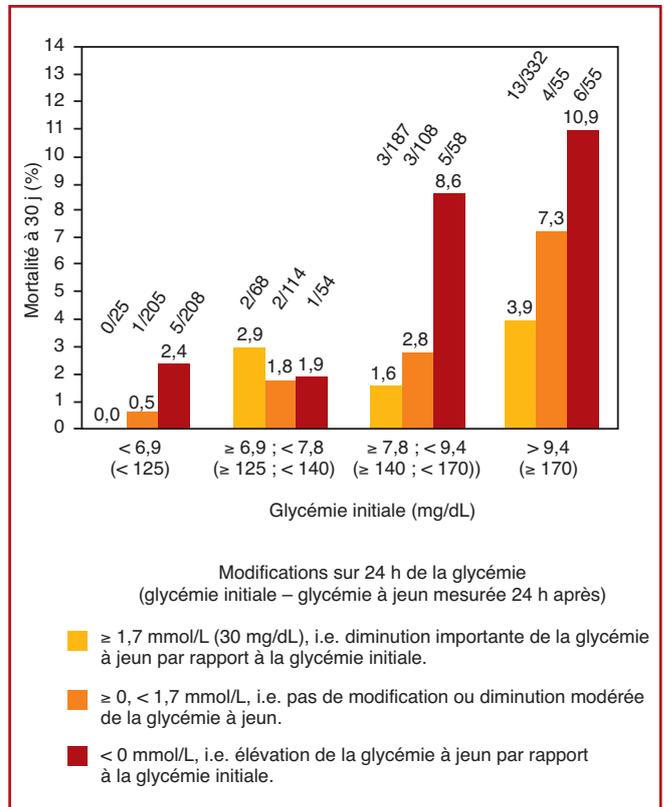


Fig. 3 : Mortalité à 30 jours en fonction de la variation de glycémie (aiguë versus à jeun) (d'après [13]).

4. – Glycémie et résultats des méthodes de revascularisation

La glycémie est impliquée dans les résultats de la thrombolyse et de l'angioplastie. Pinto [1] observe un échec de thrombolyse (démonstré angiographiquement dans un délai de 48 heures) dans 15,6 % des cas pour une glycémie initiale supérieure à 1,99 g/L contre 9,3 % pour une valeur inférieure à 1 g/L. En cours d'angioplastie primaire, une hyperglycémie est un marqueur de risque de "no-reflow". Iwakura [14] constate un tel phénomène en échographie de contraste chez

52 % des patients dont la glycémie initiale était supérieure ou égale à 1,6 g/L contre 14,1 % pour des valeurs inférieures. Une glycémie aiguë supérieure à 1,26 g/L semble également un facteur favorisant du remodelage myocardique à 3 et 6 mois en cas d'infarctus antérieur [15] et ce quelle que soit l'étendue de la dysfonction systolique segmentaire. Ainsi, bien que de nombreuses précautions méthodologiques et pratiques soient nécessaires, la glycémie aiguë et la glycémie à jeun doivent intégrer la liste des facteurs de risque en phase aiguë d'infarctus myocardique [16].

Qu'elle soit due à une dysfonction des cellules bêta du pancréas limitant la sécrétion d'insuline [17] ou à une insulino-résistance [18], la dysrégulation glycémique aiguë favorise des infarctus plus étendus, majore les phénomènes de coagulation, les mécanismes inflammatoires et la dysfonction endothéliale ainsi que les lésions myocardiques de reperfusion microvasculaires ou cardiomyocytaires en augmentant le risque de "no-reflow", en abolissant le préconditionnement éventuel [16] et en limitant l'efficacité des voies métaboliques de sauvetage myocardique (Reperfusion Injury Salvage Pathway – RISK-) [19].

■ CONCLUSION

Les SCA engendrent une réaction hyperglycémique, mais cette dernière atteint plus rarement que supposé des niveaux très élevés qui pourraient justifier une stratégie thérapeutique dédiée. Un certain nombre de patients, y compris diabétiques, se présentent avec une hypoglycémie.

L'hyperglycémie a une valeur pronostique péjorative, et tout particulièrement chez les patients non diabétiques, mais sa comparaison au chiffre obtenu à jeun au cours des premières 24 heures ajoute une donnée précieuse. Si la glycémie initiale est élevée, son abaissement secondaire est favorable et inversement. L'hyperglycémie initiale diminue l'efficacité des méthodes de reperfusion et amoindrit les mécanismes biologiques de défense cellulaire au moment de la reperfusion.

Il pourra être intéressant de voir comment la mesure de la glycémie initiale s'intégrera dans des approches "multimarqueurs" (voir l'article consacré à ce sujet dans ce dossier) et dans de nouveaux scores de risque prenant en compte plus largement les données biologiques. ■

Bibliographie

1. PINTO DS, KIRTANE AJ, PRIDE YB *et al.* for the CLARITY-TIMI 18 Investigators. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI 18 Study). *Am J Cardiol*, 2008; 101: 303-7.
2. MALMBERG K, RYDEN L, EFENDIC S *et al.* Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effect on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 57-65.
3. KADRI Z, DANCHIN N, VAUR L *et al.* on behalf of the USIC 2000 study. Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart*, 2006; 92: 910-5.
4. SALA J, MASIA R, GONZALEZ DE MOLINA FJ, FERNANDEZ-REAL JM for the REGICOR Investigators. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health*, 2002; 56: 707-12.
5. NORHAMMAR AM, RYDEN L, MALMBERG K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non diabetic patients. *Diabetes Care*, 1999; 22: 1827-31.
6. FOO K, COOPER J, DEANER A *et al.* A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*, 2003; 89: 512-6.
7. SVENSSON AM, MCGUIRE DK, ABRAHAMSON P, DELLBORG M. Association between hyper-and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1255-61.
8. STRANDERS I, DIAMANT M, VAN GELDER RE *et al.* Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with or without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 982-8.
9. DEEDWANIA P, KOSIBOROD M, BARRETT E *et al.* Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 2008; 117: 1610-9.
10. LAVI S, KAPELIOVICH M, GRUBERG L *et al.* Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis. *Int J Cardiol*, 2008; 23: 117-22.
11. ZELLER M, COTTIN Y, BRINDISI MC *et al.* on behalf of RICO survey working group. Impaired fasting glucose and cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2004; 25: 308-12.
12. SULEIMANN M, HAMMERMAN H, BOULOS M *et al.* Fasting glucose in an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2005; 111: 754-60.
13. GOYAL A, MAHAFFEY KW, GARG J *et al.* Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 hr after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1289-97.
14. IWAKURA K, ITO H, IKUSHIMA M *et al.* Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1-7.
15. BAUTERS C, ENNEZAT PV, TRICOT O *et al.* Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J*, 2007; 28: 546-52.
16. CERIELLO A. Acute hyperglycaemia: a "new" risk factor during myocardial infarction.
17. WALLANDER M, BARTNIK M, EFENDIC S *et al.* Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia*, 2005; 48: 2229-35.
18. TENERZ A, NORHAMMAR A, SILVEIRA A *et al.* Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2770-6.
19. HAUSENLOY DJ, YELLON DM. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res*, 2006; 70: 240-53.