



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



**ANNEE 2017**

N°

**TITRE DE LA THESE**

**ASSOCIATION ENTRE LA VARIABILITE GLYCEMIQUE ET LE SCORE  
SYNTAX ELEVE A LA PHASE AIGÛE D'UN INFARCTUS DU MYOCARDE CHEZ  
LES PATIENTS DIABETIQUES SOUS PROTOCOLE D'INSULINOTHERAPIE  
INTRAVEINEUX**

**THESE**

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 23/05/2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par M. BENALIA Mourad

Né le 26/12/1981

A Le Creusot (71)



## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



**ANNEE 2017**

N°

**TITRE DE LA THESE**

**ASSOCIATION ENTRE LA VARIABILITE GLYCEMIQUE ET LE SCORE  
SYNTAX ELEVE A LA PHASE AIGÛE D'UN INFARCTUS DU MYOCARDE CHEZ  
LES PATIENTS DIABETIQUES SOUS PROTOCOLE D'INSULINOTHERAPIE  
INTRA VEINEUX**

**THESE**

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 23/05/2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par M. BENALIA Mourad

Né le 26/12/1981

A Le Creusot (71)

Année Universitaire 2016-2017  
au 1<sup>er</sup> Janvier 2017

**Doyen :**

1<sup>er</sup> Assesseur :

Assesseurs :

**M. Frédéric HUET**

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	Médecine interne
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie

M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Denis	<b>KRAUSÉ</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-François	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	<b>MANGOLA</b>	Urgences
----	-------	----------------	----------

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	<b>BRENOT</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

### PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
(Mobilité Novembre 2016 à 2017)			
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
(Mobilité Novembre 2016 à 2017)			
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

### PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(01/09/2016 au 28/02/2017)
M.	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

### PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

### MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
Mme	Anne	WALDNER-COMBERNOUX	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Jean-Pierre	<b>CHARPY</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

## PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	<b>EVRARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

## PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
Mme	Virginie	<b>ROUXEL</b>	Anglais (Pharmacie)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie
M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	Toxicologie
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie





Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

#### **COMPOSITION DU JURY**

Président : Pr COTTIN Yves, Service de cardiologie, CHU de Dijon

Membres : Pr VERGES Bruno, Service d'endocrinologie, CHU de Dijon

Pr LORGIS Luc, service de cardiologie, CHU de Dijon

Directeur de Thèse : Dr GUENANCIA Charles, Service de cardiologie, CHU de Dijon

## REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse, Monsieur Le Professeur COTTIN :

Vous me faites le très grand honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail. Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre. Soyez assuré de ma respectueuse considération et recevez l'expression de mes sincères remerciements.

Au membre du Jury, Monsieur Le Professeur LORGIS :

Vous avez accepté de juger ce travail, recevez ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Au membre du Jury, Monsieur Le Professeur VERGES:

Vous avez accepté de juger ce travail, recevez ici le témoignage de mon profond respect.

A mon directeur de Thèse, Monsieur GUENANCIA :

Je t'exprime ici toute ma reconnaissance pour ton travail de supervision. Tu as toujours été disponible. Ton aide et tes conseils ont été précieux pour mener à terme ce travail de recherche.

A tous les praticiens hospitaliers qui m'ont formé et transmis leurs savoirs :

Isabelle Lhuillier, Carole Richard, Philippe Buffet, Aurélie Gudjoncik, Karim Stamboul, Nicolas Maillot, Marie Fichot, Guillaume Porot de cardio 1.

Pr Gabriel Laurent, Jean-Christophe Eicher, Géraldine Bertaux, Sarah Hassam et Mathieu Montoy de cardio 2.

Guy Piszker du service de cardiologie au CH de Paray-le-Monial.

Mr Janin-Magnificat, Régine Duvernay-Debin, Michel Vincent-Martin du CH de Beaune.

Marie, Daniel, Sophie, Philippe et Claire du service de réanimation du CH de Macon.

François-Xavier Soto, Kamel Hadj-Hamou, Stéphane Mouro, François Jourda, Guillaume Mollins, Antoine Boge, Samuel Goussot du CH d'Auxerre.

Sylvie Falcon-Eicher et Caroline Bonnet du service de cardio-pédiatrie.

Pr Alexandre Cochet, Pr François Brunotte, Thibaut Leclerc, Alain Lalande, Paul Walker, Michel Toubreau, Inna Digay-Cochet, Alina Berriolo-Riedinger, Edouard et Claire du service de médecine nucléaire.

Pour leurs encouragements et leur assistance aussi bien matérielle que morale, je tiens à remercier Laurent ROSIER et Clémence TOUCAS. Vous m'avez permis de réaliser cette thèse dans de bonnes conditions. Notre entente n'aura connu aucune faille et ce fut un honneur pour moi de travailler et de progresser à vos côtés.

Je remercie également Arthur avec qui j'ai eu la chance de présenter mon mémoire. Je te souhaite une brillante carrière pour la suite.

Mon travail de recherche a été particulièrement facilité par Marianne, Florence, Maud et Morgane de l'institut de recherche cardio-vasculaire de Dijon et je tiens à leur exprimer toute ma reconnaissance.

Je remercie toutes les personnes avec lesquelles j'ai partagé mes études et notamment ces années d'externat et d'internat : Mokhtar, Pascal, Isma, Sid Ali, Emrah, Sébastien, Jean-Baptiste, Séverine, Sophie, Joëlle, Anne-Gaëlle, Max, Nicolas, Guillaume, Julien, Yacine, Raphaël, Emeline, Abbass, Cliff, Clémence, Hamid, Elodie, Mathieu, Guillaume, Thibaut, Basile, Estelle, Hugo et Mélanie.

Je remercie Imen, mon épouse, pour sa présence à mes côtés depuis les débuts et son soutien indéfectible.

J'ai une pensée pour mes enfants : Yanis et Nabil, qui font chaque jour mon bonheur.

Ma reconnaissance va à ceux qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de ce travail doctoral : Mes parents, mes frères Mohamed Ali et Abderrazek, mes sœurs Hadjira et Thouria, ma belle sœur Hayat, mes nièces Imen et Manel, mon neveu Ilyes, mes beaux-parents et leurs enfants Taha, Tesnim et Ilyes, mon oncle et ma tante ainsi que mes cousins Azedine, Ramdane, Hocine, Fayçal, AbdelHafid, Bilel, leurs épouses et leurs enfants, enfin à toute ma famille vivant en Algérie.

A mes vieux amis de Saône et Loire : Nuno, Kader, Karim, Anis, Khalil, Delphin, Kaïs et Nassim.

Un grand merci à Marie Fichot pour avoir joué le rôle de relecteur du document final et à Guillaume Porot pour la relecture des coronarographies.

Ces remerciements seraient incomplets si je n'en adressais pas à l'ensemble du personnel médical et paramédical du service des soins intensifs cardio du CHU de Dijon pour leur soutien moral ainsi que pour la très bonne ambiance que j'ai toujours trouvée durant mon stage.

Il m'est très difficile de remercier toutes les personnes, car elles sont nombreuses. C'est grâce à elles que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

J'en oublie certainement encore et je m'en excuse.

Encore un grand merci à tous pour m'avoir conduit à ce jour mémorable.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque."*

## Table des matières

1. Introduction .....	14
2. Matériels et Méthodes .....	16
2.1 Population étudiée et schéma de l'étude .....	16
2.2 Recueil des données .....	16
2.3 Protocole d'insuline rapide continue par voie intraveineuse (IRCIV) et surveillance glycémique .....	17
2.4 Variation glycémique par la moyenne des excursions glycémiques .....	19
2.5 Analyse statistique .....	19
3. Résultats .....	20
4. Discussion .....	30
5. Limites de l'étude.....	34
6. Conclusion.....	35
7. Bibliographie .....	36

## Table des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Protocole d'insulinothérapie continue IV au cours de l'infarctus du myocarde.....	17
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques à l'admission de la population en fonction du MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion) (1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> tertiles vs 3 <sup>ème</sup> tertile).....	22
<b>Tableau 3</b> : Données de la coronarographie, de la biologie et des complications en fonction des 2 groupes du MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion) (1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> tertiles vs 3 <sup>ème</sup> tertile).....	23
<b>Tableau 4</b> : Analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs du tertile le plus élevé de MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion).....	24
<b>Tableau 5</b> : Caractéristiques à l'admission de la population en fonction des tertiles de score SYNTAX initial (1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> tertiles vs 3 <sup>ème</sup> tertile).....	26
<b>Tableau 6</b> : Données biologiques et complications hospitalières en fonction des groupes SYNTAX initial (1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> tertiles vs 3 <sup>ème</sup> tertile).....	27
<b>Tableau 7</b> : Analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs du tertile le plus élevé pour le score SYNTAX initial.....	28

## Table des figures

<b>Figure 1</b> : Diagramme de population de l'étude.....	20
---	----

## Abréviations

AIT	Accident Ischémique Transitoire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
ARAI	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
BU	Bandelette Urinaire
CMI	Cardiomyopathie Ischémique
CV	Cardiovasculaire
FA	Fibrillation Atriale
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FC	Fréquence Cardiaque
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HbA1c	Hémoglobine Glyquée A1c
HTA	Hypertension Artérielle
IDM	Infarctus Du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IRCIV	Insuline Rapide Continue Intra Veineuse
IVSE	Intra Veineux par Seringue Electrique
IVUS	IntraVascular Ultra Sound
MACE	Major Coronary Event
MAGE	Mean Amplitude Glycemic Excursion
NSTEMI	Non ST Elevation Myocardial Infarction
OCT	Tomographie par Cohérence Optique
PSE	Pousse Seringue Electrique
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
RICO	Observatoire des Infarctus de Côte d'Or
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
SFC	Société Française de Cardiologie
STEMI	ST Elevation Myocardial infarction
SYNTAX	SYnergy between PCI with TAXus and Cardiac Surgery
V.gly	Variabilité glycémique



## 1. Introduction

Les pathologies cardiovasculaires (CV) demeurent la principale cause de décès chez les patients diabétiques, dont 40% sont liées à une cardiopathie ischémique et 15% à une insuffisance cardiaque congestive (1). De plus, les pathologies cardiovasculaires, en particulier chez les diabétiques de type 2, sont plus précoces, en moyenne de 14.6 ans, mais également plus sévères et plus diffuses que chez les sujets non-diabétiques. En effet, la présence d'une hyperglycémie exacerbe les mécanismes qui sous-tendent l'athérosclérose et l'insuffisance cardiaque. A ce jour, la réduction du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique est multifactorielle, à l'aide des statines et/ou des autres agents hypolipidémiants, des thérapies antihypertensives et des stratégies de traitement de l'hyperglycémie. Cependant, même si l'incidence des complications cardio-vasculaires diminue, elles restent significativement plus fréquentes chez les patients diabétiques que chez les patients non-diabétiques. S'il est bien établi chez les patients diabétiques de type 1 et 2 que le contrôle glycémique réduit la micro-angiopathie et la neuropathie autonome, le bénéfice sur la macro-angiopathie n'est pas clairement démontré (2,3). Ainsi dans une méta-analyse portant sur 6 300 patients diabétiques (type 1 et 2), les auteurs mettent en évidence qu'un bon équilibre glycémique réduit la survenue de complications macro-angiopathiques [artériopathies périphériques, coronaropathies, accident vasculaire cérébral (AVC)] chez les diabétiques de type 1, alors que le bénéfice ne porte que sur les artériopathies périphériques et les AVC chez les diabétiques de type 2, mais pas sur la coronaropathie (4). Cette méta-analyse montre également l'absence de corrélation entre le taux de l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) et la survenue d'une macro-angiopathie chez les diabétiques de type 2 (4). Dans la dernière mise à jour de la Cochrane qui a inclus vingt-huit essais randomisés et 34 912 patients diabétiques (18 717 avec un contrôle glycémique intensif et 16 195 avec un contrôle glycémique conventionnel) il n'a pas été démontré de différences significatives pour la mortalité toutes causes et la mortalité cardiovasculaire (5). Par contre, le contrôle glycémique intensif réduit le risque relatif d'infarctus du myocarde non fatal et d'événements coronariens d'environ 15% (5). A ce jour, si dans la prise en charge du diabète, l'objectif d'un contrôle glycémique optimal reste essentiel avec une cible HbA1c inférieure à 7 %, la question reste de savoir si une mesure glycémique moyenne telle

que l'hémoglobine glyquée est la plus appropriée pour évaluer le risque de complications cardiovasculaires (6).

Dans ce contexte, la variabilité glycémique apparaît désormais comme une mesure pertinente du contrôle glycémique, qui serait un meilleur indicateur du risque de complications que les mesures glycémiques moyennes. Cependant, deux types de variabilités glycémiques (V.gly) sont décrits : 1/ la variabilité glycémique à court terme, qui désigne les fluctuations sur une journée ; 2/ la variabilité glycémique à long terme, qui fait référence aux fluctuations sur plusieurs semaines ou mois, et qui est le plus souvent évaluée par la variabilité de l'HbA1c. La méta-analyse récente de Gorst démontre que la variabilité de l'HbA1C est positivement associée aux complications macro et microvasculaires et à la mortalité, indépendamment du niveau HbA1c (7).

Au cours de l'infarctus du myocarde, chez les patients présentant ou non un diabète, l'hyperglycémie à l'admission est associée à un mauvais pronostic. De nombreux travaux ont montré qu'une dysrégulation chronique du glucose, évaluée par les taux d'HbA1c est également un facteur pronostique de mortalité (8,9). De plus, des études récentes ont montré que la V.gly pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de l'athérosclérose, en particulier sur la progression rapide de lésions coronariennes mais surtout sur la vulnérabilité des plaques. Pour de nombreux auteurs, la V.gly pourrait donc constituer un facteur indépendant des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques (9–13).

Ainsi, à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde, les travaux de Su G démontrent qu'une V.gly haute évaluée par la mesure du MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion) est associée à un mauvais pronostic à un an même après ajustement au score GRACE (13). Mais il faut souligner que ce travail a inclus 222 patients dont seulement 50 % de diabétiques.

Dans une population de patients diabétiques de type 2 admis pour un infarctus du myocarde et traités par insulinothérapie intraveineuse continue, les objectifs de notre travail sont :

1/ d'évaluer la variabilité glycémique à partir des glycémies capillaires et de déterminer s'il existe des facteurs prédictifs associés à une V.gly élevée

2/ d'évaluer l'impact des caractéristiques du diabète sur la diffusion des lésions coronaires évaluée par le score SYNTAX.

## 2. Matériels et Méthodes

### 2.1 Population étudiée et schéma de l'étude

La population étudiée concernait les patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu (SCA) avec ou sans sus décalage du segment ST du 1<sup>er</sup> mars 2015 au 31 octobre 2016 dans le service de soins intensifs du département de cardiologie au CHU de Dijon.

#### **Les critères d'inclusion étaient :**

- 1/ patients diabétiques de type 2 avec ou sans insuline avant l'admission,
- 2/ ayant bénéficié d'un traitement par insuline rapide intraveineux en perfusion continue dans les 48 premières heures,
- 3/ De plus, les patients devaient avoir eu au moins 10 prélèvements capillaires de leur glycémie sur les 48 heures suivant leur admission, afin d'analyser de façon spécifique la moyenne des excursions glycémiques par la méthode M.A.G.E (Mean Amplitude Glycemic Excursion)

### 2.2 Recueil des données

L'ensemble des données des patients inclus a été extrait des dossiers médicaux et des fiches d'observation de l'observatoire des infarctus de Côte d'Or (RICO).

Les facteurs de risque cardiovasculaire recueillis étaient : l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30kg/m<sup>2</sup>), l'hypercholestérolémie traitée ou un cholestérol total >2,5 g/l, l'hérédité coronarienne (coronaropathie prématurée chez au moins un parent du premier degré de moins de 55 ans pour les hommes ou 65 ans pour les femmes) et le tabagisme actif.

Etaient également recueillis les antécédents cardiovasculaires (antécédents de cardiopathie ischémique, d'athérome carotidien et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs), les antécédents d'insuffisance rénale chronique, les traitements par bêtabloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), la tension artérielle systolique et diastolique, la fréquence cardiaque, la glycémie, l'hémoglobine glyquée (HbA1c), le bilan lipidique complet, le NT-pro-BNP, le pic de

troponine, la créatinine et la clairance de la créatinine (selon CKD-EPI). La tension artérielle et la fréquence cardiaque étaient relevées à l'admission, au premier jour, au deuxième jour d'hospitalisation et à la sortie d'hospitalisation ; alors que les paramètres biologiques (en dehors du pic de troponine) n'étaient relevés qu'à l'admission.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était mesurée dans les 24 heures suivant l'admission, par un opérateur expérimenté, selon la méthode de sommation des disques de Simpson biplan (14).

Le score SYNTAX anatomique, score de stratification du risque des lésions coronariennes (longueur, bifurcation, maladie diffuse, calcifications, thrombus, occlusion totale) a été déterminé pour l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une coronographie permettant d'établir le score SYNTAX initial et le score SYNTAX résiduel après revascularisation (15).

Le score Grace à l'admission, évaluant le risque ischémique individuel du patient ainsi que son pronostic avec le calcul de la probabilité de mortalité intra hospitalière et à 6 mois, était également calculé (16).

### 2.3 Protocole d'insuline rapide continue par voie intraveineuse (IRCIV) et surveillance glycémique

L'administration continue d'insuline était initiée lorsque la glycémie à l'admission était  $\geq 180$  mg/dL (10,0 mmol/L) et/ou lorsque la glycémie pré-prandiale était  $\geq 140$  mg/dL (7,77 mmol/L) durant la période d'hospitalisation en unité de soins intensifs. Tous les autres traitements antidiabétiques étaient arrêtés durant l'hospitalisation en unité de soins intensifs. L'objectif glycémique était entre 140 et 180 mg/dL (7,7-10 mmol/L). La surveillance des glycémies capillaires était réalisée 1 heure après l'initiation de l'insulinothérapie, puis toutes les 2 heures. La surveillance des glycémies capillaires était réalisée avant chaque repas, 2 heures après chaque repas et le soir au coucher. L'adaptation posologique était réalisée selon le protocole de la Société Française de Cardiologie (Tableau 1) (17).

**Tableau 1.** Protocole d'insulinothérapie continue IV au cours de l'infarctus du myocarde(17).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation d'analogues d'insuline rapide (50 unités diluées dans 50 ml de solution Glucosé 5 %).</li> <li>• Mise en place d'une perfusion d'une solution Glucosé 5 % en parallèle.</li> <li>• Une quantité totale de 150 g de glucides /jour doit être administrée (comprenant la perfusion de glucose 5 % et les apports alimentaires).</li> </ul>	
<p><b>Dose initiale : la dose initiale d'insuline est déterminée Selon le niveau de glycémie à l'admission :</b></p>	
<p><b>Glycémie à l'admission</b></p> <p>1,8 – 3 g/l (10 – 16,6 mmol/L) 3 – 4 g/l (16,6 – 22,2 mmol/L) &gt; 4 g/l (22,2 mmol/L)</p>	<p><b>Dose d'insuline</b></p> <p>2 U/h 3 U/h 4 U/h</p>
<p><b>Ensuite, la dose d'insuline est adaptée au niveau de glycémie capillaire (mesurée 1 heure après initiation de l'insulinothérapie puis toutes les 2 heures) :</b></p>	
<p><b>Glycémie</b></p> <p>&lt; 0,8 g/l (4,4mmol/L) 0,8– 1,4 g/l (4,4 – 7,8 mmol/L) 1,4 – 1,8 g/l (7,8 – 10 mmol/L) 1,8 – 3 g/l (10 – 16,6 mmol/L) &gt; 3 g/l (16,6 mmol/L)</p>	<p><b>Dose d'insuline</b></p> <p>Arrêt de l'insuline Baisse de 0.5 U/h Inchangée Augmentation de 1 U/h Augmentation de 1.5 U/h</p>
<p><b>Chez les patients de plus de 75 ans, la dose d'insuline sera adaptée à la glycémie Capillaire selon le protocole suivant :</b></p>	
<p><b>Glycémie</b></p> <p>&lt; 0,8 g/l (4,4mmol/L) 0,8– 1,4 g/l (4,4 – 7,8 mmol/L) 1,4 – 1,8 g/l (7,8 – 10 mmol/L) 1,8 – 3 g/l (10 – 16,6 mmol/L) &gt; 3 g/l (16,6 mmol/L)</p>	<p><b>Dose d'insuline</b></p> <p>Arrêt de l'insuline Arrêt de l'insuline Inchangée Augmentation de 0.5 U/h Augmentation de 1 U/h</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si le patient s'alimente, un bolus d'insuline sera administré. On débutera avec un bolus initial de 4UI, ensuite les doses de bolus seront adaptées aux glycémies postprandiales.</li> <li>• En cas d'hypoglycémie modérée (&lt; 0,8 g/l [4,4 mmol/L]), la perfusion d'insuline sera arrêtée et 15g de sucre seront pris oralement par le patient. La glycémie capillaire sera vérifiée toutes les 30 minutes et la perfusion d'insuline sera reprise lorsque la glycémie sera &gt; 1,4 g/l (7,8 mmol/L) avec un débit d'insuline réduit de moitié.</li> <li>• En cas d'hypoglycémie sévère (&lt; 0,4 g/l [2,2 mmol/L]), du Glucosé 30 % sera injecté au patient.</li> </ul>	

## 2.4 Variation glycémique par la moyenne des excursions glycémiques

L'amplitude moyenne des excursions glycémiques (MAGE) a été établie pour prendre en compte les pics glycémiques et les nadirs rencontrés au cours d'une journée, au-delà des valeurs moyennes de la glycémie, selon la formule (18):

$$\sum \frac{\lambda}{x} \text{ if } \lambda > y$$

$\lambda$  est la différence du pic à Nadir,

$x$  est le nombre d'observations valides,

$y$  est la déviation standard de la moyenne des glycémies capillaires.

L'objectif du MAGE est de considérer uniquement les variations majeures des glycémies, et en conséquence seules les variations supérieures à un écart type de la valeur glycémique moyenne au cours de la période d'observation sont prises en considération. Le MAGE est considéré comme le gold standard, notamment dans les études basées sur des systèmes de surveillance continue ou discontinue du glucose. Le MAGE est indépendant de la moyenne glycémique, ce qui est en fait un critère tout à fait spécifique. Plus sa valeur est haute et plus l'instabilité glycémique journalière du patient diabétique est élevée.

## 2.5 Analyse statistique

Dans notre population, en l'absence de toute référence ou norme disponible concernant la variabilité glycémique, celle-ci a été analysée en tertiles. Le premier tertile correspondait aux V.gly les plus basses et le troisième tertile correspondait aux V.gly les plus hautes.

Les patients avec une variabilité glycémique appartenant au premier et deuxième tertiles étaient classés dans le groupe «V.gly basse» et ceux avec une variabilité glycémique du 3<sup>ème</sup> tertile étaient classés dans le groupe « V.gly haute».

Dans une seconde partie, les patients ont été classés en fonction de leur score SYNTAX en 2 groupes : les patients du premier et deuxième tertiles étaient classés dans le groupe «

SYNTAX bas et moyen » et les patients avec un score dans le 3<sup>ème</sup> tertile étaient classés dans le groupe « SYNTAX Haut ».

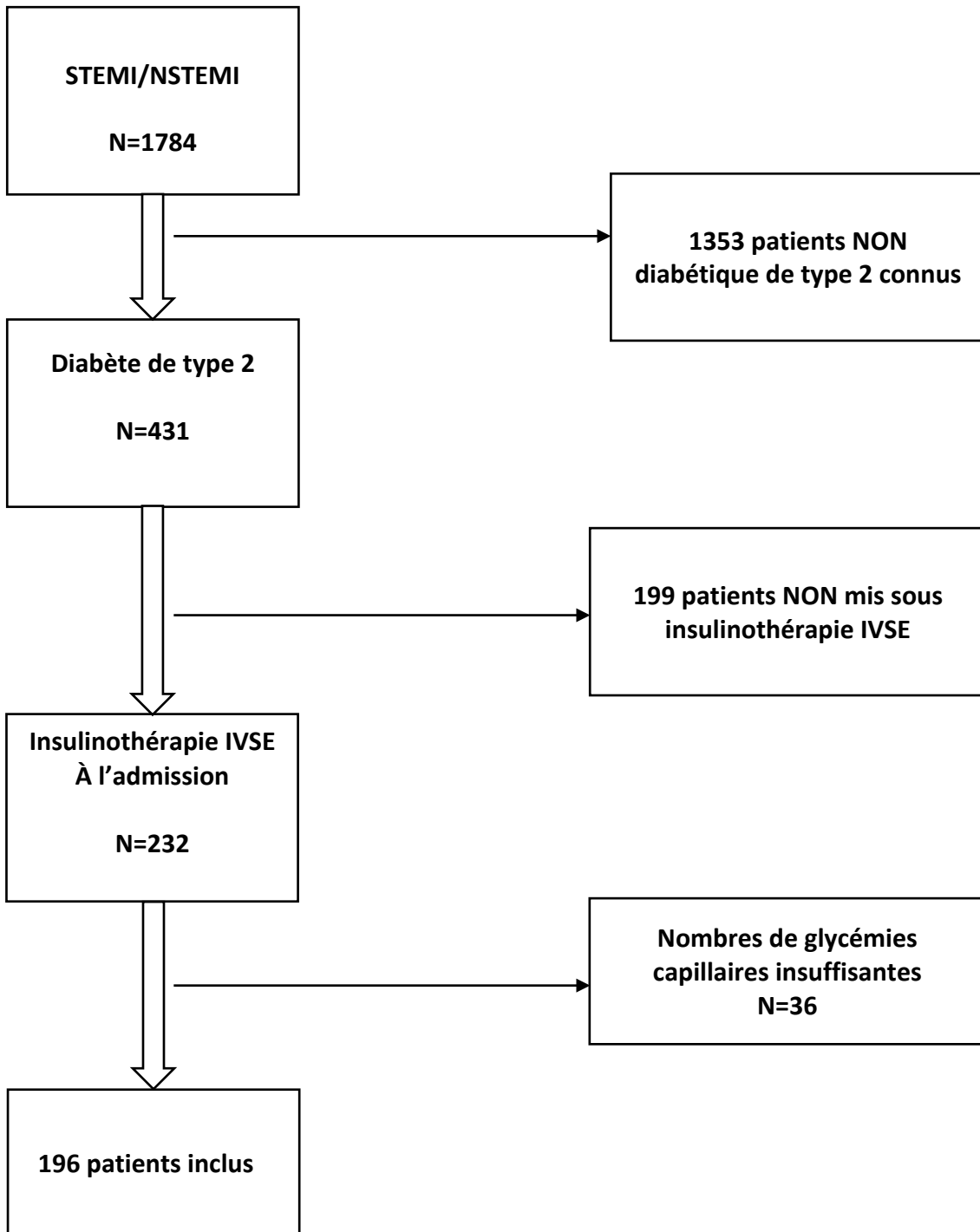
Les variables dichotomiques étaient exprimées en n (%) et les variables continues en médiane (espace interquartile). La normalité des variables a été testée par le test de Kolmogorov-Smirnoff. Pour les données catégorielles, un test du chi deux ou un test exact de Fischer ont été utilisés, alors que la comparaison des données continues a été réalisée par un test de Student pour les variables gaussiennes ou un test de Mann-Whitney pour les variables non gaussiennes. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Une analyse multivariée (descendante conditionnelle) a été faite à partir des variables significativement prédictives en univariée, avec un seuil d'inclusion et d'exclusion fixé à 5%. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPSS version 22 (IBM Inc, USA).

### 3. Résultats

Entre le 1<sup>er</sup> mars 2015 et le 31 octobre 2016, 1784 patients ont été hospitalisés au CHU de Dijon pour un syndrome coronarien aigu avec ou sans sus décalage du segment ST. Parmi eux, 431 (24%) étaient diabétiques de type 2 avec ou sans insuline. 199 (11%) patients ont été exclus car ils n'ont pas été intégrés dans le protocole d'insulinothérapie intraveineuse continue à leur admission (glycémie à l'admission < 180 mg/dL (10,0 mmol/L) ou Administration < 48 heures). Enfin, 36 (2%) patients n'avaient pas suffisamment de glycémies capillaires afin de calculer une moyenne des amplitudes d'excursions glycémiques (MAGE) (Figure1).

L'âge moyen de la population d'étude était de  $71,3 \pm 12,1$  ans. Les femmes représentent 31% de cette cohorte. 80% des patients sont hypertendus.

**Figure 1.** Diagramme de population de l'étude





### **Déterminants d'un MAGE élevé**

Les patients du groupe du tertile de V.gly le plus élevé sont plus fréquemment des femmes avec un diabète insulino-traité avant l'admission, et insuffisants rénaux. Respectivement, 49% versus 22% ( $p < 0,001$ ), 39% versus 24% ( $p < 0,02$ ), et 21% versus 11% ( $p < 0,04$ ) par rapport aux patients des 2 premiers tertiles (Tableau 2).

De plus, les patients du groupe du tertile de V.gly le plus élevé présentent une glycémie à l'admission significativement plus élevée ( $13.4 \pm 5.9$  vs  $10.5 \pm 4.1$  mmol/L,  $p < 0,001$ ) et un niveau d'HbA1c significativement plus élevé ( $8,2 \pm 1,9$  % vs  $7,2 \pm 1,3$  %,  $p < 0,001$ ). L'ancienneté du diabète des patients du groupe « V.gly élevé » est significativement plus grande ( $14.1 \pm 11.8$  années vs  $9.9 \pm 8.8$  années,  $p < 0,02$ ) que les patients des 2 premiers tertiles (Tableau 3).

Le score SYNTAX initial et résiduel des patients du groupe « V.gly élevé » est significativement plus élevé que celui des patients avec une V.gly plus basses, avec respectivement :  $19.8 \pm 13.7$  versus  $14.9 \pm 11.5$  ( $p < 0,01$ ) et  $9.9 \pm 10.9$  versus  $4.4 \pm 7.6$ , ( $p < 0,001$ ). De plus, le nombre de lésions est significativement plus important, alors qu'aucune différence n'est mise en évidence entre les 2 groupes concernant le nombre de lésions complexes (Tableau 3). De même, le score de GRACE est plus élevé dans le groupe à grande variabilité glycémique ( $167 \pm 37$  versus  $155 \pm 39$ ,  $p = 0,05$ ).

**Tableau 2.** Caractéristiques à l'admission de la population en fonction du MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion) (1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> tertiles vs 3<sup>ème</sup> tertile).

n (%), moyenne ± écart-type	Population totale (n=196)	Deux premiers tertiles (n=130)	Dernier tertile (n=66)	p
<b>MAGE</b>	0.72 ± 0.4	0.49 ± 0.4	1.15 ± 0.4	
<b>Facteurs de risque CV</b>				
Âge (années)	71.3 ± 12.0	71.0 ± 11.1	71.8 ± 12.9	0.77
Sexe féminin	61 (31)	29 (22)	32 (49)	<b>&lt;0.001</b>
HTA	158 (80)	102 (79)	56 (86)	0.23
Tabagisme actif	85 (43)	55 (43)	30 (46)	0.30
IMC. m <sup>2</sup> /kg	30.1 ± 14.3	30.6 ± 17.1	29.1 ± 5.6	0.23
Hypercholestérolémie	124 (63)	80 (62)	44 (68)	0.39
Hérédité coronarienne	44 (22)	30 (25)	14 (22)	0.71
<b>ATCD Médicaux</b>				
Cardiopathie ischémique	52 (26)	31 (24)	21 (32)	0.23
Athérome carotidien	65 (33)	42 (32)	23 (34)	0.72
Hypothyroïdie	18 (9)	5 (4)	8 (12)	<b>0.03</b>
AVC/AIT	18 (9)	11 (9)	7 (11)	0.62
Insuffisance rénale chronique	28 (14)	14 (11)	14 (21)	<b>0.04</b>
<b>Diabète</b>				
Insuline	57 (29)	31 (24)	26 (39)	<b>0.02</b>
Antidiabétique oral	140 (71)	97 (75)	43 (65)	0.17
Ancienneté du diabète (années)	11.4 ± 10.2	9.9 ± 8.8	14.1 ± 11.8	<b>0.02</b>
<b>Données cliniques</b>				
STEMI	98 (50)	68 (52)	30 (46)	0.36
NSTEMI	98 (50)	62 (48)	36 (54)	0.36
GRACE score	158 ± 38	155 ± 39	167 ± 37	<b>0.05</b>
FEVG à l'admission. %	48 ± 13	50 ± 13	48 ± 13	0,80
FC. bpm	81 ± 19	80 ± 19	84 ± 18	0.78
PAS. mmHg	141 ± 30	145 ± 29	136 ± 31	<b>0.04</b>
PAD. mmHg	79 ± 19	81 ± 18	75 ± 20	<b>0.04</b>

**Tableau 3.** Données de la coronarographie, de la biologie et des complications en fonction des 2 groupes du MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion) (1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> tertiles vs 3<sup>ème</sup> tertile).

n (%), moyenne ± écart type	Population totale (N=196)	Deux premiers tertiles (n=130)	Dernier tertile (n=66)	p
<b>Données de la coronarographie</b>				
Score Syntax initial	16.5 ± 12.4	14.9 ± 11.5	19.8 ± 13.7	<b>0.01</b>
Score Syntax résiduel	6.2 ± 9.2	4.4 ± 7.6	9.9 ± 10.9	<b>&lt;0.001</b>
Score Syntax modifié	14.8 ± 11.8	13.3 ± 10.8	17.9 ± 13.5	<b>0.001</b>
Score Syntax modifié résiduel	4.7 ± 8.8	3.1 ± 6.9	7.9 ± 10.9	<b>0.003</b>
Nombre de lésions complexes	2.1 ± 1.9	1.9 ± 1.8	2.4 ± 1.9	0.10
Diffusion des lésions (0-3)	1.8 ± 0.9	1.7 ± 0.9	2.0 ± 0.9	<b>0.02</b>
Diffusion importante des lésions (3)	53(27)	29 (22)	24 (36)	<b>0.03</b>
Nombre total des lésions	2.9 ± 1.97	2.7 ± 1.9	3.3 ± 1.8	0.06
<b>Données biologiques</b>				
Pic de troponine>100ULN	57.1 ± 100.8	62.3 ± 112.0	47.1 ± 74.3	0.06
Créatinine (micromol/l)	107.1 ± 80.7	100.7 ± 67.4	119.6 ± 100.4	0.11
Clairance (CKD EPI), ml/kg/1.73 m <sup>2</sup>	70.2 ± 28.9	73.1 ± 28.3	65.6 ± 29.4	<b>0.04</b>
Hb1Ac, %	7.5 ± 1.6	7.2 ± 1.3	8.2 ± 1.9	<b>&lt;0.001</b>
NT-pro BNP, pg/ml	5559.3 ± 16000.8	3990.1 ± 10110.2	8600.4 ± 23384.8	0.06
LDL cholestérol, mmol/l	1.0 ± 0,4	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.15
HDL cholestérol, mmol/l	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.90
Triglycérides, mmol/l	1.7 ± 1.1	10.5 ± 4.0	13.4 ± 6.1	<b>&lt;0.001</b>
Glycémie à l' admission, mmol /l	11.1 ± 5.2	10.4 ± 4.1	13.4 ± 5.9	<b>&lt;0.001</b>
CRP, mg/l	23.8 ± 45.1	26.3 ± 43.4	22.7 ± 47.2	0.47
<b>Complications hospitalières</b>				
FA	20 (10)	10 (7)	10 (15)	0,10
Transfusion	11 (6)	4 (5)	7 (11)	0.11
MACCE	31 (16)	20 (15)	11 (16)	0.80
Décès	19 (10)	10 (8)	9 (14)	0.18

**En analyse multivariée**, 3 paramètres indépendants sont associés à une instabilité glycémique élevée :

- 1/ le sexe féminin [OR(IC95%): 3.31 (1.39-7.90) p=0.007]
- 2/ l'HbA1c [OR(IC95%): 1.51 (1.18-1,94) p=0.001]
- 3/ le score SYNTAX initial [OR(IC95%): 1.05 (1.02-1.09), p=0.003].

Il faut souligner que l'ensemble des paramètres liés au diabète comme l'ancienneté, le traitement par insuline avant l'admission, la glycémie à l'admission et l'insuffisance rénale montre des différences en analyse univariée (Tableau 4).

**Tableau 4.** Analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs du tertile le plus élevé de MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursion).

Analyse univariée	p	OR	IC 95%	
			Min	Max
<b>Sexe féminin</b>	<b>&lt;0.001</b>	3.28	1.74	6.19
<b>SYNTAX Score initial</b>	<b>0.013</b>	1.03	1.01	1.06
<b>HbA1c</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.49	1.20	1.95
<b>Glycémie à l'admission</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.13	1.06	1.19
<b>Ancienneté du diabète</b>	<b>0.019</b>	1.04	1.01	1.08
<b>Traitement par insuline</b>	<b>0.025</b>	2.08	1.10	3.93
<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>0.046</b>	0.99	0.98	1
<b>Analyse multivariée</b>				
<b>Sexe féminin</b>	<b>0.007</b>	3.31	1.39	7.90
<b>SYNTAX Score initial</b>	<b>0.003</b>	1.05	1.02	1.09
<b>HbA1c</b>	<b>0.001</b>	1.51	1.18	1.94

### **Déterminants d'un score SYNTAX élevé :**

A partir des résultats décrits ci-dessus, nous avons fait l'hypothèse que la variabilité glycémique pourrait être un déterminant majeur de la sévérité des atteintes coronariennes, indépendamment des autres caractéristiques du diabète. Nous avons analysé les caractéristiques à l'admission, les données du SCA, les résultats biologiques et les complications hospitalières en fonction des tertiles de score SYNTAX (1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> tertiles vs 3<sup>ème</sup> tertile). Les patients dont le score SYNTAX est le plus élevé sont plus âgés, ont plus d'antécédents de coronaropathie, d'AVC ou d'AIT, et sont plus fréquemment insuffisants rénaux avec respectivement  $68.8 \pm 12.0$  vs  $74.0 \pm 10.7$  ans ( $p=0.004$ ), 2 % vs 11 % ( $p=0.01$ ), 4% vs 18% ( $p=0,002$ ) et 10 % vs 22 % ( $p=0.02$ ) (Tableau 5). Par contre parmi tous les paramètres liés au diabète, seul le seuil de MAGE diffère entre ces deux groupes et pas les taux de traitement par insuline préalable ou le niveau de HbA1c. De même, les patients du dernier tertile de SYNTAX sont des patients à haut risque, avec des scores GRACE plus élevés et des fractions d'éjection plus basses, respectivement  $148 \pm 39$  vs  $172 \pm 31$  ( $p<0.001$ ) et 52 % vs 46 % ( $p<0.001$ ). Ce sur-risque est validé par des taux de décès hospitaliers et de passage en fibrillation atriale durant la phase hospitalière significativement plus élevés dans le dernier tertile de SYNTAX (Tableau 6).

**En analyse multivariée**, 3 paramètres indépendants sont associés au dernier tertile de score SYNTAX (Tableau 7) :

1/ l'âge [OR(IC95%) : 1.05 (1.02-1.09)  $p=0.002$ ]

2/ un antécédent d'AVC ou AIT [OR(IC95%) : 7.11 (1.85-25.85)  $p=0.003$ ]

3/ le dernier tertile de MAGE [OR(IC95%) : 2.48 (1.21-5.05),  $p=0.013$ ].

**Tableau 5.** Caractéristiques à l'admission de la population en fonction des tertiles de score SYNTAX initial (1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> tertiles vs 3<sup>ème</sup> tertile).

n (%), moyenne ± écart-type	Population totale (n=183)	Deux premiers tertiles (n=120)	Dernier tertile (n=63)	p
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>				
Age (années)	71.3 ± 12.0	68.8 ± 12.0	74.0 ± 10.7	<b>0.004</b>
Sexe féminin	147 (80)	102 (85)	45 (74)	0.07
HTA	80 (43)	52 (43)	28 (44)	0.05
Tabagisme actif	30.1 ± 14.3	31.2 ± 17.8	28.5 ± 5.0	0.24
IMC. m <sup>2</sup> /kg	115 (63)	80 (66)	35 (58)	0.26
Hypercholestérolémie	41 (22)	24 (21)	17 (29)	0.23
Hérédité coronarienne	10 (5)	3 (2)	7 (11)	<b>0.01</b>
<b>ATCD Médicaux</b>				
Cardiopathie ischémique	45 (25)	28 (33)	17 (27)	0.58
Athérome carotidien	56 (31)	35 (29)	21 (33)	0.56
AVC/AIT	16 (9)	5 (4)	11 (18)	<b>0.002</b>
Insuffisance rénale chronique	26 (14)	12 (10)	14 (22)	<b>0.02</b>
<b>Diabète</b>				
Insuline	49	28(23)	21(33)	0.14
Antidiabétique oral	131	91(75.8)	40(63)	0.08
Ancienneté du diabète (années)	11.1 ± 9.9	10.9 ± 9.9	11.4 ± 10.1	0.79
MAGE	0.73 ± 0.43	0.67 ± 0.18	0.78 ± -0.36	0.08
Dernier tertile de MAGE	61(33)	34 (28)	27 (43)	<b>0.04</b>
<b>Données cliniques</b>				
STEMI	84 (45)	65 (54)	29 (46)	0.29
NSTEMI	89 (48)	55 (46)	34 (54)	0.29
GRACE score	158 ± 38	148 ± 39	172 ± 31	<b>&lt;0.001</b>
FEVG à l'admission. %	49 ± 13	52 ± 12	46 ± 12	<b>&lt;0.001</b>
FC. bpm	82 ± 19	73 ± 15	76 ± 14	0.23
PAS. mmHg	142 ± 30	141 ± 31	141 ± 28	0.99
PAD. mmHg	79 ± 18	79 ± 20	78 ± 17	0.81

**Tableau 6.** Données biologiques et complications hospitalières en fonction des groupes SYNTAX initial (1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> tertiles vs 3<sup>ème</sup> tertile).

n (%), moyenne ± écart-type	Population totale (n=183)	Deux premiers tertiles (n=120)	Dernier tertile (n=63)	p
<b>Données biologiques</b>				
Pic de troponine >100ULN	57.1 ± 100.8	57.5 ± 96.8	64.6 ± 106.9	0.66
Créatinine (micromol/l)	107.1 ± 80.7	99.1 ± 91.7	120.4 ± 74.6	0.09
Clairance de la créatinine, (CKD EPI), ml/kg/1.73m <sup>2</sup>	70.2 ± 28.9	74.3 ± 28.4	64.1 ± 26.3	<b>0.02</b>
Hb1Ac, %	7.5 ± 1.6	7.4 ± 1.5	7.6 ± 1.5	0.31
NT-pro BNP, pg/ml	5559.3 ± 16000.8	3635.6 ± 9938.2	9439.7 ± 24725.3	<b>0.02</b>
LDL cholestérol, mmol/l	1.0 ± 0,4	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0,4	0.38
HDL cholestérol, mmol/l	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.68
Triglycérides, mmol/l	1.7 ± 1.1	1.8 ± 1.2	1.4 ± 1.1	<b>0.04</b>
Glycémie à l' admission, mmol /l	11. 1± 5.2	11.0 ± 4.9	12.2 ± 4.9	0,15
CRP, mg/l	23.8 ± 45.1	20.4 ± 46.7	27.4 ± 41.8	0.32
<b>Complications hospitalières</b>				
FA	18 (10)	8 (7)	10 (16)	<b>0.04</b>
Transfusion	12 (7)	5 (4)	7 (11)	<b>0.007</b>
MACCE	28 (15)	14 (12)	14 (22)	0.08
Décès	16 (9)	7 (6)	9 (14)	<b>0.04</b>

**Tableau 7.** Analyses univariée et multivariée des facteurs prédictifs du tertile le plus élevé pour le score SYNTAX initial.

Analyse univariée	p	OR	IC 95%	
			Min	Max
<b>Age</b>	<b>0.005</b>	1.04	1.01	1.07
<b>ATCD AVC/AIT</b>	<b>0.005</b>	4.87	1.61	14.72
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	<b>0.028</b>	2.57	1.11	5.97
<b>Triglycérides (g/L)</b>	<b>0.050</b>	0.72	0.51	1
<b>Dernier tertile de MAGE</b>	<b>0.049</b>	1.90	1.01	3.59
<b>Analyse multivariée</b>				
<b>Age</b>	<b>0,002</b>	1.05	1.02	1.09
<b>ATCD AVC/AIT</b>	<b>0.003</b>	7.11	1.96	25.85
<b>Dernier tertile de MAGE</b>	<b>0.013</b>	2.48	1.21	5.05



## 4. Discussion

Les principaux résultats de notre étude montrent sur une population spécifique de patients diabétiques hospitalisés pour un infarctus du myocarde que :

a/ La V.gly 48 heures post-IDM est plus fréquente chez les femmes et chez les patients présentant le taux d'HbA1c le plus élevé à l'admission ;

b/ 3 facteurs sont des prédicteurs indépendants d'un score SYNTAX élevé : l'âge, les antécédents d'AVC/AIT et une V.gly élevée.

### **Variabilité glycémique journalière et pathologies aiguës**

La variabilité glycémique à long terme est un facteur défavorable sur la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie chez les patients diabétiques (19). Par ailleurs, plusieurs études ont démontré récemment, que chez les patients hospitalisés en réanimation pour des pathologies sévères, comme un sepsis, la variabilité glycémique était un prédicteur indépendant de la mortalité hospitalière, alors que la glycémie moyenne n'avait aucun impact (19–26). Ainsi, dans le travail de Chao publié en 2017, portant sur 1537 patients hospitalisés pour un sepsis grave en réanimation, les auteurs ont établi qu'une variabilité glycémique élevée durant les 48 premières heures était fréquente (30 % des patients) en particulier chez les patients diabétiques (60% de la cohorte), mais surtout était associée à une surmortalité hospitalière [OR (95%IC) : 1.88 (1.24-2.86),  $p=0.003$ ] (26). Les études portant sur la variabilité glycémique quotidienne chez les coronariens sont peu nombreuses. Une étude pilote récente, publiée en 2015, a testé un monitoring glycémique par un holter glycémique chez 48 patients coronariens stables dont 43 % diabétiques devant bénéficier d'une angioplastie (27). Les auteurs mettent en évidence une relation entre le MAGE et l'évolution de la créatinine post-procédure d'une part, et l'élévation de la troponine post-procédure (SCA type 2) d'autre part. Mais surtout, les auteurs ont identifié 3 facteurs indépendants associés à une dégradation de la fonction rénale post-angioplastie : 1/ l'âge ; 2/ une altération de la fonction ventriculaire gauche ; et 3/ une variabilité glycémique élevée

dans les 24 heures post-angioplastie. Par contre, pour les nécroses de type 2 (11% des procédures), seule une variabilité glycémique élevée dans les 24 heures post-angioplastie était un facteur indépendant. Les auteurs soulignent également l'absence de relation avec le niveau de HbA1c (27). Pour ces derniers, les lésions myocardiques pourraient être principalement influencées par les hypoglycémies et par des pointes glycémiques rapides, alors que les atteintes rénales seraient principalement sensibles à des excursions hyperglycémiques plus lentes et plus longues (27).

L'analyse de la variabilité glycémique à court terme est donc possible et pourrait jouer un rôle majeur pour la prise en charge des patients. Notre travail a établi des facteurs prédictifs de la variabilité glycémique à court terme et à ce jour, aucune donnée n'est disponible sur ce sujet dans la littérature. Notre population est très spécifique, car nous n'avons inclus que des patients diabétiques mis sous insuline intraveineuse à la phase aigüe d'un SCA. La relation entre le niveau HbA1c et la V.gly élevée souligne la sévérité du diabète de notre population. Par contre, s'il existe des différences significatives entre les 2 groupes pour l'ancienneté du diabète, le pourcentage de patients sous insuline avant l'admission et la présence d'une insuffisance rénale, dans notre travail aucun de ces paramètres n'est un facteur prédictif indépendant d'une V.gly élevée. Notre étude démontre qu'un taux de HbA1c élevé est un facteur d'instabilité glycémique à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde, ce résultat est en accord avec les travaux de Masla réalisés en post-opératoire (25). En effet, sur une série de 120 patients diabétiques et non diabétiques ayant bénéficié de pontages aorto-coronariens en analyse multivariée, les auteurs ont identifié 2 prédictifs indépendants d'une variabilité glycémique élevée : 1/ le statut diabétique à l'admission et 2/ un niveau HbA1c > 7% (25).

Il existe un niveau de preuve important que des niveaux fluctuants de glycémie entraînent des changements métaboliques défavorables. Les mécanismes sont nombreux ; ainsi l'hyperglycémie et la V.gly conduisent à la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, IL-18 et TNF- $\alpha$ ), à une diminution de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique induisant une dysfonction endothéliale, et une augmentation de la production de radicaux libres oxygénés avec comme résultante un stress oxydatif accru (28–31). Le travail de Monnier a mis en évidence une corrélation positive entre les fluctuations glycémiques postprandiales et l'excrétion urinaire d'isoprostanes, qui est un témoin du stress oxydatif. Cette relation est

observée quel que soit le niveau d'HbA1c, soulignant l'effet spécifique et additionnel des excursions hyper glycémiqes transitoires sur le stress oxydatif (28).

De plus, les travaux de DeFronzo soulignent que des changements rapides de la glycémie augmentent les niveaux d'épinéphrine et de norépinéphrine, induisant une vasoconstriction, une activation plaquettaire, une inflammation vasculaire accrue et un dysfonctionnement endothélial (32).

### **Variabilité glycémiqie journalière et lésions coronariennes**

Notre population d'étude est très sévère avec des patients diabétiques anciens (plus de 10 ans en moyenne), présentant un évènement coronarien aigu et une hyperglycémie nécessitant la mise sous insuline.

La relation entre une V.gly élevée et le score SYNTAX mise en évidence, reflète la sévérité de la coronaropathie à la phase aigüe d'un SCA qui n'avait pas été décrite à ce jour. Néanmoins, les travaux de SH Mi vont dans le même sens. En effet, ces auteurs ont inclus 286 patients diabétiques de découverte récente sans antécédent cardiovasculaire et ayant bénéficié d'une coronarographie (33). Ils ont identifié 4 facteurs prédicteurs indépendants de la sévérité de la coronaropathie angiographique : 1/ l'âge ( $p < 0.001$ ) ; 2/ le MAGE ( $p < 0.001$ ) ; 3/ le niveau d'HbA1c ( $p=0.022$ ) et 4/ la Hs-CRP ( $p=0.005$ ).

Notre travail a inclus des SCA (STEMI et NSTEMI), et le score SYNTAX est le reflet de la complexité des lésions coronaires et de leurs nombres. L'étude de Zhang a inclus 237 STEMI, dont 31 % de patients diabétiques, avec un holter glycémiqie pendant 72 heures quel que soit le statut diabétique ou la glycémie à l'admission (34). Les patients du tertile dont la V.gly est la plus élevée sont plus fréquemment diabétiques, pluri-tronculaires que les patients du tertile le plus bas, respectivement, 53 % vs 14 % ( $p < 0.001$ ) et 81 % vs 66 % ( $p=0.037$ ). De plus, pour le critère principal de jugement à 30 jours (Décès cardiovasculaire, récidiqe d'infarctus, angor instable ou revascularisation de la lésion coupable) l'analyse du groupe des patients diabétiques montre également des différences significatives entre les 3 tertiles, respectivement 8 %, 25 % et 40 % ( $p=0.038$ ). Enfin, les auteurs mettent en évidence un autre élément indirect du nombre de lésions et de leur complexité, le nombre de revascularisations de vaisseaux non-coupables du STEMI, qui croissent également en fonction du tertile de V.gly, 15 %, 21 % et 32 % ( $p=0.032$ ) chez les patients diabétiques.

Les travaux d'Okada ont inclus 57 SCA, dont 50 % de patients diabétiques. L'analyse en IVUS montre qu'une variabilité glycémique élevée est associée significativement avec des lésions coupables plus volumineuses, plus larges, plus riches en lipide mais moins fibreuses et en conséquence plus instables (35).

Le travail de Gohbara a inclus 46 SCA, dont seulement 20 % de diabétiques, et a réalisé une tomographie par cohérence optique (OCT) des artères non coupables (10). Les patients du tertile le plus élevé de MAGE sont significativement plus fréquemment diabétiques (37 % vs 16 %) mais surtout, présentent des lésions avec une chape fibreuse plus fine que les 2 autres tertiles ( $80 \pm 40 \mu\text{m}$  vs  $150 \pm 100 \mu\text{m}$ ,  $p=0.01$ ).

Enfin, l'étude de Kataoka démontre également que le MAGE est un facteur indépendant de la progression de la coronaropathie après un SCA chez 88 patients et en particulier sur les lésions non-coupables (36).

Dans notre travail, un antécédent d'AVC ou AIT est également un facteur prédictif indépendant du score SYNTAX « Haut » et ce point doit être mis en parallèle avec l'étude d'Esposito publiée en 2008 sur 644 patients diabétiques de type II. En effet, elle a mis en évidence une relation significative entre les pics hyper glycémiques postprandiaux (mesurés à domicile sur 3 jours consécutifs) et l'athérosclérose évaluée par l'épaisseur intima-média carotidienne. De plus, cette association est indépendante du niveau d'HbA1c (37).

### **Variabilité glycémique à la phase aigüe et suivi post-SCA**

La variabilité glycémie à la phase aigüe de l'IDM est un facteur prédictif à prendre en compte pour le suivi, même si à ce jour elle n'est pas une cible thérapeutique spécifique. Le travail de SU publié en 2011 a inclus 222 patients dont seulement 50 % de diabétiques, le MAGE était évalué en monitoring continu de la glycémie par un Holter glycémique (13). L'analyse multivariée met en évidence que le tertile le plus élevé de V.gly est significativement associé aux évènements cardiovasculaires majeurs sur un suivi de 12 mois (décès cardiovasculaires, ré-infarctus, revascularisation de la lésion coupable), même après ajustement au score GRACE [OR (95%IC) :2.41 (1.27-9.10) :  $p=0.017$ ] (13). Dans ce travail, la glycémie à l'admission et l'HbA1c ne sont pas des facteurs prédictifs de MACCE (13).

Les travaux spécifiques qui établissent une relation entre la cardiopathie ischémique et la V.gly sont peu nombreux. L'étude préclinique de Joubert chez le rat après un infarctus

expérimental, démontre une altération ventriculaire gauche plus sévère en IRM à trois semaines post-infarctus chez les rats avec instabilité glycémique, que chez les animaux avec hyperglycémie stable (12). Ces données ont été confirmées chez l'homme par Gohabra et collaborateurs chez 69 patients ayant présenté un STEMI reperfusé à la phase aigüe avec 1<sup>ère</sup> IRM durant l'hospitalisation initiale et une seconde au 7<sup>ème</sup> mois (11). En analyse multivariée, la V. gly la plus élevée était un facteur prédictif indépendant de mauvais remodelage ventriculaire (11). Par ailleurs l'équipe d'I. Teragushi avait mis en évidence une corrélation négative entre l'instabilité glycémique et l'indice de récupération myocardique sur l'IRM cardiaque 7 jours après un SCA avec sus décalage du segment ST, à la fois dans le groupe diabétique et non diabétique (38).

## 5.Limites de l'étude

Cette étude a plusieurs limites. Il s'agissait d'une étude monocentrique déterminant le MAGE à partir des glycémies capillaires et non par la réalisation d'un holter glycémique. Néanmoins les données de la Kroc Collaborative Study Group ont démontré que le calcul du MAGE en 7 points était bien corrélé au calcul sur 22 points glycémiques ( $p = 0,001$ ) (39). L'analyse des lésions coronariennes est contemporaine à la variabilité glycémique ne permettant pas de déterminer une relation causale mais uniquement une association. Enfin, le score SYNTAX n'a pu être réalisé sur l'ensemble de la population (183 sur 196 patients soit 94%) car certains patients n'ont pas eu de coronarographie, diminuant ainsi la puissance statistique de nos résultats et notamment des analyses multivariées.

**UNIVERSITE DE BOURGOGNE**

**THESE SOUTENUE PAR Mr Mourad BENALIA**

**CONCLUSIONS**

La variabilité glycémique mesurée par le MAGE est associée à un score Syntax élevé chez les patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour syndrome coronarien aigue.

L'évaluation de la VG permettrait d'identifier les diabétiques à haut risque et devenir une cible thérapeutique pour la prévention primaire et secondaire.

Le Président du jury,



26.04.2017

Pr. Y. COTTIN

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 26 Avril 2017

Le Doyen



Pr. F.HUET

## 6. Bibliographie

1. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 14 juin 2016;133(24):2459-502.
2. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. août 2013;34(31):2444-52.
3. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 29 oct 2015;373(18):1720-32.
4. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. juill 2006;152(1):27-38.
5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 nov 2013;(11):CD008143.
6. Valensi P, Pariès J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs R-N, Vanzetto G, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*. nov 2005;28(11):2722-7.
7. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. déc 2015;38(12):2354-69.
8. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 20 nov 2002;40(10):1748-54.
9. Gustafsson I, Kistorp CN, James MK, Faber JO, Dickstein K, Hildebrandt PR, et al. Unrecognized glycometabolic disturbance as measured by hemoglobin A1c is associated with a poor outcome after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. sept 2007;154(3):470-6.
10. Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, Maejima N, Iwahashi N, Kataoka S, et al. Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Correlates With Non-Culprit Vessel Coronary Plaque Vulnerability in Patients With First-Episode Acute Coronary Syndrome - Optical Coherence Tomography Study. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2016;80(1):202-10.
11. Gohbara M, Iwahashi N, Kataoka S, Hayakawa Y, Sakamaki K, Akiyama E, et al. Glycemic Variability Determined by Continuous Glucose Monitoring System Predicts Left Ventricular Remodeling in Patients With a First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.

Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2015;79(5):1092-9.

12. Joubert M, Hardouin J, Legallois D, Blanchart K, Elie N, Nowoczyn M, et al. Effects of glycaemic variability on cardiac remodelling after reperfused myocardial infarction: Evaluation of streptozotocin-induced diabetic Wistar rats using cardiac magnetic resonance imaging. *Diabetes Metab.* nov 2016;42(5):342-50.
13. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 25 févr 2011;10:19.
14. Donal E, Place CD. Étude de la fonction systolique ventriculaire gauche par échocardiographie Doppler : anciennes et nouvelles approches. *MT Cardio.* 1 mai 2006;2(3):329-38.
15. Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, Russell ME, et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* avr 2006;29(4):486-91.
16. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 janv 2016;37(3):267-315.
17. Vergès B, Avignon A, Bonnet F, Catargi B, Cattan S, Cosson E, et al. Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Arch Cardiovasc Dis.* avr 2012;105(4):239-53.
18. Baghurst PA. Calculating the mean amplitude of glycemic excursion from continuous glucose monitoring data: an automated algorithm. *Diabetes Technol Ther.* mars 2011;13(3):296-302.
19. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 30 sept 1993;329(14):977-86.
20. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology.* août 2006;105(2):244-52.
21. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg.* août 2008;74(8):679-685; discussion 685.
22. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in



critically ill patients. *Crit Care Med.* nov 2008;36(11):3008-13.

23. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* août 2008;36(8):2316-21.
24. Pidcoke HF, Wanek SM, Rohleder LS, Holcomb JB, Wolf SE, Wade CE. Glucose variability is associated with high mortality after severe burn. *J Trauma.* nov 2009;67(5):990-5.
25. Masla M, Gottschalk A, Durieux ME, Groves DS. HbA1c and diabetes predict perioperative hyperglycemia and glycemic variability in on-pump coronary artery bypass graft patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* oct 2011;25(5):799-803.
26. Chao H-Y, Liu P-H, Lin S-C, Chen C-K, Chen J-C, Chan Y-L, et al. Association of In-Hospital Mortality and Dysglycemia in Septic Patients. *PloS One.* 2017;12(1):e0170408.
27. Nusca A, Lauria Pantano A, Melfi R, Proscia C, Maddaloni E, Contuzzi R, et al. Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Short-Term Outcome in Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Observational Pilot Study. *J Diabetes Res.* 2015;2015:250201.
28. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 12 avr 2006;295(14):1681-7.
29. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diab Vasc Dis Res.* nov 2008;5(4):260-8.
30. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* mai 2008;57(5):1349-54.
31. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 15 oct 2002;106(16):2067-72.
32. DeFronzo RA, Hendler R, Christensen N. Stimulation of counterregulatory hormonal responses in diabetic man by a fall in glucose concentration. *Diabetes.* févr 1980;29(2):125-31.
33. Mi S-H, Su G, Li Z, Yang H-X, Zheng H, Tao H, et al. Comparison of glycemic variability and glycated hemoglobin as risk factors of coronary artery disease in patients with undiagnosed diabetes. *Chin Med J (Engl).* janv 2012;125(1):38-43.
34. Zhang J-W, He L-J, Cao S-J, Yang Q, Yang S-W, Zhou Y-J. Effect of glycemic variability on short term prognosis in acute myocardial infarction subjects undergoing primary percutaneous coronary interventions. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:76.

35. Okada K, Hibi K, Gohbara M, Kataoka S, Takano K, Akiyama E, et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol.* 20 août 2015;14:111.
36. Kataoka S, Gohbara M, Iwahashi N, Sakamaki K, Nakachi T, Akiyama E, et al. Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Predicts Rapid Progression of Non-Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2015;79(10):2246-54.
37. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Sardelli L, Di Tommaso D, et al. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2008;93(4):1345-50.
38. Teraguchi I, Imanishi T, Ozaki Y, Tanimoto T, Ueyama M, Orii M, et al. Acute-phase glucose fluctuation is negatively correlated with myocardial salvage after acute myocardial infarction. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2014;78(1):170-9.
39. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. The Kroc Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 9 août 1984;311(6):365-72.

**TITRE DE LA THESE :** ASSOCIATION ENTRE LA VARIABILITE GLYCEMIQUE ET LE SCORE SYNTAX ELEVE A LA PHASE AIGÛE D'UN INFARCTUS DU MYOCARDE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES SOUS PROTOCOLE D'INSULINOTHERAPIE INTRA VEINEUX.

**AUTEUR :** MOURAD BENALIA

**RESUME :**

### **CONTEXTE**

Dans l'infarctus aigu du myocarde (IDM), les taux élevés de glycémie à l'admission sont associés à des taux de survie bas, mais les études randomisées qui ont examiné l'impact sur la mortalité de l'abaissement de la glycémie avec des perfusions intraveineuses (IV) d'insuline ont présenté des résultats contradictoires. La variabilité glycémique (VG) est également un facteur pronostique indépendant et des études physiologiques ont suggéré plusieurs mécanismes par lesquels la VG affecte négativement le pronostic dans le cadre de l'IDM, en favorisant la progression rapide des lésions, les plaques instables et le remodelage ventriculaire. Les objectifs de cette étude étaient d'identifier les facteurs associés à une VG élevée chez les patients diabétiques admis pour un IDM traité par perfusion d'insuline IV et d'évaluer l'association de la VG avec les caractéristiques de l'IDM.

### **MÉTHODES**

Tous les patients diabétiques de type 2 admis dans notre hôpital universitaire pour IDM entre mars 2015 et octobre 2016 et qui ont reçu une insulinothérapie IV ont été inclus. L'amplitude moyenne des excursions glycémiques (MAGE) a été calculée dans les 2 jours suivant l'IDM afin d'évaluer la VG. La population a été divisée en tertiles selon le MAGE, et des analyses bivariées et multivariées ont été réalisées.

### **RÉSULTATS**

Parmi les 1305 AMI admis au cours de la période d'analyse, 196 patients correspondaient aux critères d'inclusion. L'âge moyen de la population était de  $71,3 \pm 12,1$  ans, et 31% étaient des femmes. Le MAGE moyen était de  $0,72 \pm 0,41$ . Comparativement aux deux autres tertiles MAGE, les patients ayant le MAGE le plus élevé (dernier tertile) étaient plus souvent des femmes, plus fréquemment traités précédemment par insuline et ayant des antécédents d'insuffisance rénale. De plus, les taux de glycémie à l'admission et d'Hb1Ac étaient significativement plus élevés chez ces patients. En ce qui concerne les paramètres de l'IDM, les patients dans le tertile MAGE le plus élevé avaient des scores Syntax et GRACE plus élevés, et une tension artérielle systolique et diastolique plus basse. Après l'analyse multivariée, trois paramètres ont été significativement et indépendamment associés au tertile du MAGE le plus élevé : Le sexe féminin (OR(95%CI): 4,28 (2-9,3)  $p < 0,001$ ), l'HbA1c (OR(95%CI): 1,55 (1,22-1,97)  $p < 0,001$ ), le score Syntax (OR(95%CI): 1,04 (1,01-1,07),  $p = 0,006$ ).

Par ailleurs, après analyse multivariée, l'Age (OR(95%CI): 1,05 (1,02-1,09)  $p = 0,001$ ), les antécédents d'AVC/AIT (OR(95%CI): 6,2 (1,66-23,4)  $p = 0,007$ ) et une variabilité glycémique importante (OR(95%CI): 2,5 (1,24-5,41)  $p = 0,007$ ) ont été indépendamment associés au tertile le plus élevé du score SYNTAX alors que l'Hb1Ac ne l'était pas.

### **CONCLUSION**

Notre étude montre que la VG, mais pas l'HbA1c, est indépendamment associé à un score SYNTAX élevé. Nos résultats suggèrent que l'évaluation de la VG pourrait contribuer à l'identification des diabétiques à haut risque et devenir une cible thérapeutique dans la prévention primaire et secondaire.

**Mots-clés:** Variabilité glycémique; Infarctus du myocarde ; score Syntax ; Hb1ac;