

Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique

Recommandations conjointes SFC/ALFEDIAM

J. Puel*, P. Valensi**,
G. Vanzetto*,
V. Lassmann-Vague**,
J.L. Monin*, P. Moulin**,
C. Ziccarelli***, H. Mayaudon**,
M. Ovize*, S. Bernard**,
E. Van Belle* et S. Halimi**

Les perspectives épidémiologiques augurant d'une augmentation considérable du nombre de sujets diabétiques d'une part et les récents progrès enregistrés dans l'exploration et le traitement des coronaropathies d'autre part ont conduit, pour la première fois, l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) et la Société française de cardiologie (SFC) à se rapprocher pour actualiser les recommandations sur l'identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique.

Depuis longtemps reconnu comme un facteur de risque vasculaire majeur, le diabète peut être considéré comme une authentique affection vasculaire en raison de la fréquence et de la gravité de ses complications cliniques artérielles, cardiaques, cérébrales ou périphériques qui, trop souvent encore, amènent tardivement à découvrir le désordre glycémique. La part croissante, observée et prévue, de la population des diabétiques, dont le pronostic vital est dominé par les complications coronaires, place le diabète parmi les priorités de santé publique en France. Les spécificités de la coronaropathie diabétique, marquées par le caractère souvent insidieux de son évolution, placent l'ischémie myocardique silencieuse (IMS) et l'éventuelle atteinte athéromateuse des troncs coronaires épicaudiques au centre de la démarche diagnostique et thérapeutique.

Les progrès, médicamenteux et instrumentaux, du traitement de l'insuffisance coronaire amènent naturellement à reconsidérer le traitement, et par conséquent le dépistage précoce de l'IMS dans le but de réduire la morbidité et la mortalité cardiaques des patients diabétiques. Cependant, l'intérêt pronostique et thérapeutique potentiel de l'identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique asymptomatique n'a pas encore fait l'objet de larges études prospectives multicentriques permettant de dégager à ce jour des conduites à tenir claires et formelles, communes aux diabétologues, cardiologues et médecins généralistes [1-5]. C'est donc dans un domaine diagnostique et thérapeutique encore controversé et en l'absence de preuves fortes, que le groupe de travail a tenté d'apporter des réponses consensuelles aux quatre questions qui commandent la recherche d'une éventuelle ischémie myocardique chez un diabétique asymptomatique :

- quel est le bénéfice thérapeutique potentiel d'un diagnostic précoce de l'IMS ?
- quel diabétique asymptomatique relève de la recherche de l'IMS ?
- quels sont les examens les plus appropriés pour pratiquer ce dépistage ?
- quels développements après la recherche d'une IMS ?

C'est à partir de travaux portant spécifiquement sur des cohortes limitées de diabétiques habituellement de type 2 ou bien à partir de plus larges études dédiées aux coronaropathies dans lesquelles les diabétiques ne représentent qu'un sous-groupe occasionnel que le groupe de travail a tenté de rédiger ces recommandations. Ces codes de bonne pratique ne sauraient être formels et devront faire ultérieurement l'objet d'une évaluation prospective rapprochant les deux disciplines. Ces recommandations portent essentiellement sur le diabète de type 2. Le diabète de type 1 est intégré dans les stratégies générales de dépistage.

(*) Société française de cardiologie.

(**) Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques.

(***) Collège national des cardiologues français.

CONTEXTE DES RECOMMANDATIONS

Le diabète sucré

Le diabète sucré est une entité définie par son phénotype biologique marqué par une glycémie supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) observée à deux reprises, après 8 heures de jeûne chez un sujet apparemment sain. La classification étio-pathogénique actuelle distingue [6] :

- le diabète de type 1 répondant à une destruction, d'origine le plus souvent auto-immune, des cellules pancréatiques β responsable habituellement d'une carence en insuline absolue. Ce diabète affecte préférentiellement des sujets âgés de moins de 40 ans et requiert la mise en route précoce d'une insulinothérapie ;
- le diabète de type 2, plus fréquent et affectant des sujets plus âgés, caractérisé par l'association variable d'une résistance à l'action de l'insuline et d'un déficit de l'insulinosécrétion ;
- exceptionnellement, le diabète connaît d'autres causes, génétiques par défaut de la fonction des cellules β ou de l'action de l'insuline, pancréatiques, endocriniennes, toxiques et infectieuses.

Cette nouvelle classification définit également deux situations cliniques et biologiques susceptibles de mettre en jeu un diabète de type 2 :

- l'hyperglycémie modérée, proche de l'intolérance au glucose, définie par une glycémie à jeun placée entre 1,10 et 1,26 g/L qui expose également au risque vasculaire et peut évoluer vers un diabète sucré dans 50 % des cas environ [7] ;
- le syndrome métabolique, dans lequel s'inscrit habituellement le diabète de type 2, et qui, selon le *National Cholesterol Education Program* [8, 9], est défini par l'association d'au moins trois des critères suivants : une obésité abdominale (tour de taille > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme), des triglycérides \geq 1,5 g/L, un HDL-cholestérol < 0,4 g/L chez l'homme et 0,5 g/L chez la femme et une pression artérielle \geq 135 mmHg pour la systolique et \geq 85 mmHg pour la diastolique.

La fréquence du diabète est en constante progression. Les projections de l'OMS prévoient le doublement de la population des diabétiques en 2025, notamment en raison de la progression du diabète dans les pays en voie de développement [10]. En France, aujourd'hui, la population des diabétiques est évaluée à 2 millions et demi avec une forte prévalence de 90 % environ des diabétiques de type 2. Le nombre de diabétiques non dépistés est estimé entre 300 000 et 500 000 sujets, soit 15 à 25 % de l'ensemble de la population des diabétiques. De plus, le nombre d'individus atteints d'une adiposité abdominale excessive, propice au développement d'un diabète de type 2, est considéré aux alentours de 10 millions.

Deux à trois fois plus fréquentes que chez le sujet non diabétique [11], les complications cardiovasculaires font le pronostic du diabète et participent à raccourcir l'espérance de vie d'un diabétique de 8 ans pour les sujets de 55 à 64 ans et de 4 ans pour les individus plus âgés [12]. Le décès d'un sujet diabétique est de nature cardiovasculaire dans approximativement 65 à 80 % des cas [13, 14]. Les accidents cardiaques, et plus particulièrement l'infarctus du myocarde (IDM), sont plus fréquents et plus graves chez le diabétique que chez le non-diabétique [15, 16]. Après un geste de revascularisation myocardique, les événements cardiaques sont plus nombreux chez le diabétique. Dans le registre américain de la NHLBI, la survie estimée à 9 ans après une angioplastie coronaire, par ballonnet le plus souvent, est de 68 % chez les diabétiques contre 83,5 % chez les non-diabétiques avec un taux plus élevé d'IDM et de nouvelle revascularisation répondant à une resténose ou à l'évolutivité du processus athéromateux [17]. La part des diabétiques dans l'activité des services de cardiologie est croissante. Leur proportion dans la population de malades hospitalisés pour un IDM peut atteindre 33 % [18]. Elle est de 20 à 30 % dans celle des coronariens soumis à une exploration coronarographique [19]. Le diabète est ainsi depuis longtemps reconnu comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant [20, 21]. Classiquement, la mortalité coronaire d'un diabétique non coronarien est identique à celle d'un coronarien non diabétique [22]. Les observations plus récentes, bien que corrigeant cette assertion en faisant un constat moins pessimiste, confirment bien que le risque cardiovasculaire (RCV) d'un diabétique est supérieur à celui d'un sujet non diabétique [23, 24].

Les spécificités anatomiques, fonctionnelles et biologiques font la gravité de la coronaropathie du diabétique. Bien que l'aspect morphologique des lésions ne soit pas distinct, l'infiltration pariétale est plus diffuse, plus distale et plus calcifiée chez le sujet diabétique comme en témoignent les observations coronarographiques [25] et comme le confirment les constatations nécropsiques [26]. La dysfonction endothéliale, qui participe à tous les stades de l'évolution de l'athérosclérose, est aggravée chez le diabétique par l'hyperglycémie et l'insulinorésistance [27]. Avec les troubles de l'hémostase, liés à l'hyperagrégabilité plaquettaire [28] et au déséquilibre de la balance fibrino-formation-fibrinolyse [29] caractéristiques du diabète, la dysfonction endothéliale rend compte de l'évolution accélérée du processus athéromateux chez le diabétique. Les troubles de l'hémostase et la dysfonction endothéliale contribuent aussi aux anomalies de la microcirculation qui, en l'absence d'une atteinte de troncs épicaux, peuvent rendre compte d'une IMS [30]. La neuropathie autonome cardiaque est fréquente chez le diabétique et explique pour une bonne part le caractère souvent silencieux de l'ischémie myocardique [31].

L'ischémie myocardique silencieuse

L'altération transitoire de la perfusion myocardique ainsi que le trouble consécutif provisoire de la fonction et de l'activité du muscle cardiaque, développés en l'absence de douleurs thoraciques ou de tout équivalent angineux, est une définition physiopathologique théorique de l'IMS dont l'affirmation clinique est naturellement moins formelle. Selon les circonstances cliniques, il est convenu de distinguer trois types d'IMS : type 1 chez des sujets asymptomatiques sans antécédent clinique de coronaropathie ; type 2 chez des patients asymptomatiques aux antécédents d'infarctus du myocarde ; type 3 chez des coronariens angineux ayant également des épisodes d'IMS [32]. Cliniquement, l'IMS de type 1 se définit comme une anomalie électrocardiographique (et/ou scintigraphique et/ou échocardiographique), silencieuse et transitoire, observée à l'occasion d'un stress chez des sujets dont l'électrocardiogramme de repos est strictement normal.

L'IMS de type 1 est plus fréquemment observée chez le diabétique que chez le non-diabétique dans un rapport de 2 à 6 selon les séries [33]. Chez le diabétique, la prévalence de l'IMS varie largement de 10 à 30 % selon le mode de sélection préalable des individus et selon l'acuité des examens de dépistage [34, 35]. Elle est plus fréquente chez le diabétique ayant deux autres facteurs de risque cardiovasculaire et peut être notée alors dans un tiers des cas [36, 37]. Cette grande variabilité souligne la faible rentabilité d'un dépistage systématique de l'IMS chez tout diabétique et met en lumière la nécessité d'une sélection préalable rigoureuse des patients à partir de l'évaluation du RCV global de chaque diabétique.

Prémonitoire de la survenue d'événements cardiovasculaires secondaires, l'IMS est un facteur de mauvais pronostic [38]. En effet, dans les travaux consacrés au suivi des diabétiques, il apparaît que l'IMS est régulièrement associée au risque de survenue d'un accident coronaire majeur [39-42]. Après 60 ans, plusieurs études ont montré que le risque relatif de survenue ultérieure d'un événement cardiaque majeur est 3,2 fois plus élevé chez le diabétique ayant une IMS que chez le diabétique sans IMS [40, 42].

La correspondance entre l'IMS et la (ou les) sténose(s) coronaire(s) angiographique(s) significative(s) est incertaine et non obligatoire. En effet, dans les courtes séries rapportées, l'exploration coronarographique d'une IMS objective la présence d'une ou plusieurs sténoses angiographiques égales ou supérieures à 70 % dans 30 à 60 % des cas [36, 42]. L'altération de la réserve coronaire secondaire à la micro-angiopathie intramyocardique, le trouble de la vasomotricité par dysfonction endothéliale et le désordre de l'hémostase peuvent s'associer pour rendre compte de cette discordance fonctionnelle et angiographique chez le diabétique. Toutefois, il semble que le pronostic de l'IMS soit étroitement dépendant de l'existence ou non de sténoses coronaires angiographiques. En effet, deux études françaises ont récemment montré que la présence de sténoses significatives est un facteur prédictif fort d'événements cardiaques majeurs à 2 et 3,5 ans chez les patients avec IMS, alors que les patients avec scintigraphie anormale mais sans sténose coronaire ont un pronostic voisin de celui des sujets sans IMS [16, 42]. La découverte d'une IMS justifie, raisonnablement aujourd'hui, la recherche de sténoses coronaires par la pratique d'une coronarographie dans le respect des règles de sécurité propres à ce type d'examen chez un diabétique (tableau I).

TABLEAU I

-
- ▮ La sévérité du pronostic cardiovasculaire du diabète doit conduire à prendre en charge le diabétique asymptomatique dans une logique de prévention secondaire.
 - ▮ Plus fréquente chez le diabétique que chez le non-diabétique, l'IMS est un facteur de mauvais pronostic, prémonitoire de la survenue d'événements cardiaques majeurs.
 - ▮ La prévalence de l'IMS est élevée quand d'autres facteurs de risque vasculaire s'associent au diabète.
 - ▮ Une IMS peut apparaître sans atteinte des gros troncs coronaires épicaudiques. Cependant, le pronostic de l'IMS est dépendant de la présence de sténoses coronaires angiographiques.
 - ▮ La recherche de l'IMS ne doit pas être systématique chez le diabétique. Elle doit être dirigée par l'évaluation du risque cardiovasculaire global de chaque diabétique.
 - ▮ La découverte d'une IMS justifie la pratique d'une exploration coronarographique dans le respect des règles de sécurité propres aux patients diabétiques.
-

Par sa haute prévalence et par sa gravité pronostique potentielle, l'IMS centre la démarche diagnostique et thérapeutique chez le diabétique asymptomatique. Point de repère naturel entre le diabétiologue et le cardiologue, l'IMS conduit à s'interroger d'abord sur le bénéfice thérapeutique potentiel d'un dépistage précoce, ensuite sur la sélection adéquate des diabétiques à risque cardiovasculaire élevé relevant d'une telle recherche de même que sur le choix des examens appropriés et enfin sur les stratégies de diagnostic et de suivi au regard des résultats de ce dépistage.

Sténose et lésion athéromateuse – données actuelles

Les relations entre, d'une part la sténose coronaire angiographique, supérieure ou égale à 70 %, et d'autre part l'ischémie myocardique et le pronostic à long terme sont depuis longtemps établies. Les index pronostiques, définis à partir du suivi de larges cohortes de patients angineux stables ou asymptomatiques, opposent, selon la sévérité de l'atteinte coronarographique, les patients à faible et fort risque myocardique. Si le risque de mortalité coronaire à 5 ans est estimé à 7,5 % pour le patient monotronculaire sans atteinte de l'interventriculaire antérieure, ce même risque est évalué à 40 % pour le coronarien tritronculaire (avec évidemment une atteinte de l'interventriculaire antérieure) [43, 44]. Ces données angiographiques et évolutives ont présidé au développement des traitements de revascularisation chirurgicale et interventionnelle [43-45].

In vivo, les progrès de l'exploration morphologique, fonctionnelle et biologique de l'athérome autorisent une meilleure compréhension de l'évolution du processus athéroscléreux. Discontinu, le développement de l'athérosclérose associe des phases de stabilité et d'instabilité régies par le degré de vulnérabilité des lésions athéromateuses. La plaque athéromateuse est le siège constant d'une activité histologique et biochimique qui participe soit à la stabiliser, soit à la déstabiliser. Riches en matériel lipido-cellulaire et mal contenues par une chape fibreuse gracile, les lésions vulnérables sont menacées d'instabilité et exposées aux risques de la fissuration et de l'érosion avec formation d'un thrombus endoluminal plus ou moins occlusif [46, 47]. Multifactoriel, le déterminisme de l'instabilité de la plaque vulnérable repose sur de nombreux mécanismes interdépendants de nature mécanique (la charge du cœur lipido-cellulaire), biologique (métalloprotéases), vasomotrice (dysfonction endothéliale), hémodynamique (forces de cisaillement) et inflammatoire [48, 49]. Ces facteurs d'instabilité de la plaque athéromateuse sont tous exacerbés par le diabète. Il n'existe aucun parallélisme entre le caractère qualitatif de la vulnérabilité de la plaque et le caractère quantitatif de la sténose angiographique.

Certaines observations coronarographiques suggèrent que la plaque instable, responsable d'un syndrome coronaire aigu, ne détermine pas de sténose significative. En effet, les coronarographies, occasionnellement pratiquées avant la constitution d'un IDM, montrent que l'artère coronaire, responsable de la nécrose, ne présente initialement que des lésions angiographiques inférieures à 50 % dans 60 % des cas [50, 51]. Le faible volume de la lésion instable et le phénomène du remodelage pariétal rendent compte, dans ces cas, du caractère peu sténosant des anomalies objectivées par la coronarographie [52]. De plus, dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu, les observations échographiques endocoronaires montrent que les plaques instables sont multiples dans 75 % des cas [53]. Il apparaît ainsi que le phénomène de l'instabilité lésionnelle peut être multifocal et diffus et que, si une seule plaque peut entraîner un syndrome coronaire aigu, de nombreuses autres lésions peuvent demeurer asymptomatiques en

restant cependant exposées au risque d'une évolution soit paroxystique par une occlusion aiguë ou subaiguë, soit insidieuse avec le développement d'une sténose angiographique de nature cicatricielle.

La complexité du développement du processus athéromateux rend bien compte des difficultés du dépistage clinique de l'athérosclérose coronaire et explique les limites des explorations fonctionnelles et morphologiques. Chez le diabétique asymptomatique, une lésion pariétale athéromateuse peu ou pas significative, mais potentiellement vulnérable en raison notamment de la dysfonction endothéliale et du trouble de l'hémostase spécifiques du diabète, peut ne pas entraîner d'IMS à l'effort et peut également échapper à la coronarographie. La valeur diagnostique de ces examens, qui mettent au jour préférentiellement des sténoses coronaires fixes et serrées, n'est donc pas catégorique. Le dépistage des lésions non sténosantes à risque élevé d'instabilité, par la résonance magnétique nucléaire, l'échographie endocoronaire, la thermographie, la palpographie et l'OCT (*optical coherence tomography*), appartient encore au domaine de la recherche clinique. Dans la pratique clinique, il s'agit donc moins de dépister les lésions athéromateuses à risque d'instabilité que d'identifier les sujets à RCV élevé. De plus, une évaluation cardiologique n'explore que l'instant d'une maladie évolutive et imprévisible : soit quiescente, soit paroxystique ou insidieusement sténosante. La valeur prédictive des examens, quand ils sont négatifs, n'est donc pas formelle, et par conséquent les évaluations cardiologiques complémentaires doivent être répétées dans le suivi d'un diabétique à risque à la recherche d'une évolution silencieuse sténosante.

Au plan thérapeutique, la connaissance plus approfondie des mécanismes d'installation et d'évolution de l'athérome donne toute leur signification aux mesures de prévention, pharmacologiques et diététiques, qui peuvent participer par de nombreuses voies complémentaires à la stabilisation préventive et curative de la plaque vulnérable (tableau II).

TABLEAU II

- ▶ La diffusion et le siège des sténoses coronaires angiographiques définissent le fort et le faible risque myocardique.
- ▶ Cependant, la gravité évolutive de l'athérosclérose repose autant sur l'instabilité des lésions que sur la sévérité des sténoses.
- ▶ Les lésions non sténosantes, potentiellement instables, peuvent échapper aux explorations fonctionnelles et morphologiques.
- ▶ La valeur diagnostique et prédictive des tests d'effort et de la coronarographie n'est donc pas catégorique.
- ▶ Cependant l'installation d'une sténose pouvant se faire sur le mode insidieux, l'évaluation cardiologique complémentaire sera répétée dans le suivi d'un diabétique à risque.
- ▶ Il est plus important et utile d'identifier les sujets à risque que de dépister les lésions athéromateuses potentiellement instables et non sténosantes.

BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE POTENTIEL

Les avantages thérapeutiques d'un dépistage précoce et systématique d'une IMS ne sont pas encore formellement démontrés chez le diabétique. Ils sont suggérés par les résultats des interventions thérapeutiques appliquées auprès de patients diabétiques ayant une coronaropathie cliniquement avérée ou bien de sujets asymptomatiques soumis au risque athéromateux, diabétiques ou non diabétiques. Le bénéfice potentiel repose sur 3 mesures thérapeutiques possibles : la mise en œuvre d'un traitement anti-ischémique, le renforcement des mesures de prévention cardiovasculaire et, au besoin, la pratique d'un geste de revascularisation.

Traitement anti-ischémique

La mise au jour d'une IMS peut et doit conduire à la mise en route d'un traitement médicamenteux anti-ischémique précoce. Chez les patients coronariens asymptomatiques et ayant une IMS, l'étude ACIP a déjà démontré l'efficacité d'un traitement anti-ischémique sur la réduction de la sévérité et du nombre des épisodes d'ischémie silencieuse et, à cette occasion, a confirmé la supériorité des β -bloquants sur les inhibiteurs calciques [54]. Chez le diabétique coronarien, l'efficacité des β -bloquants est également

prouvée. Dans l'étude BIP, le risque de mortalité cardiaque des diabétiques est significativement réduit de 44 % dans le groupe de patients recevant un β -bloquant [55]. Cet effet positif est plus marqué au décours d'un IDM et en présence d'une altération modérée de la fonction ventriculaire gauche [56].

Renforcement des mesures de prévention

La découverte d'une IMS place le diabétique dans une logique de prévention secondaire. La précocité du diagnostic peut conduire à la mise en œuvre anticipée et renforcée de mesures hygiéno-diététiques et thérapeutiques avec un contrôle plus strict des facteurs de risque associés par la prescription d'agents médicamenteux qui ont déjà prouvé leur efficacité dans le domaine de la prévention.

Les statines ont accumulé un grand nombre de preuves en faveur de leur efficacité chez le diabétique. Dans le domaine de la prévention secondaire, les grands essais ont prouvé l'efficacité d'une baisse thérapeutique du cholestérol avec, à 5 ans, une réduction de 55 % du risque relatif d'événements coronaires majeurs chez le diabétique hypercholestérolémique traité par simvastatine dans l'étude 4S [57] et de 25 % chez le diabétique normocholestérolémique mis sous pravastatine dans l'essai CARE [58]. Dans une population de 5 963 diabétiques, HPS confirme ces résultats avec une réduction significative de 22 % du risque relatif, identique à celle observée dans la cohorte des patients non diabétiques [59]. Avec une réduction du risque relatif de 33 %, ce bénéfice est également noté dans le groupe de 2 912 diabétiques asymptomatiques. Ce gain pronostique est enregistré quels que soient le type du diabète, son ancienneté et la qualité de son contrôle glycémique, quels que soient l'âge et le sexe et enfin quels que soient les niveaux initiaux de la pression artérielle (PA), du cholestérol total et du cholestérol-LDL (LDL-C). Bien qu'ayant suscité moins d'essais, les fibrates ont aussi prouvé leur efficacité en prévention secondaire chez le diabétique [60]. Les résultats cliniques et biologiques de ces essais ont présidé à l'élaboration de recommandations définissant des seuils d'intervention thérapeutique selon le niveau du risque vasculaire et le taux du LDL-C. Chez le diabétique ayant deux autres facteurs de risque comme chez le coronarien avéré, le seuil d'intervention est fixé à 1,3 g/L de LDL-C pour l'Afssaps avec une valeur cible de 1 g/L pour les dernières recommandations européennes [61].

Le contrôle strict de la PA participe également à améliorer le pronostic vasculaire des diabétiques. Dans l'essai UKPDS, la baisse des pressions systolique et diastolique de respectivement 10 et 5 mmHg s'accompagne d'une réduction de 5 % à 8 ans du risque absolu de survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'un décès d'origine vasculaire [62].

D'autres études consacrées au pronostic et au traitement des hypertendus rapportent des résultats identiques dans le sous-groupe des diabétiques [63]. Ainsi, chez le diabétique hypertendu, une PA inférieure à 130/80 mmHg est actuellement définie comme l'objectif à atteindre dans les dernières recommandations [61, 64]. Une place privilégiée doit alors être réservée aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme le recommande l'ADA, notamment chez le diabétique ayant une protéinurie ou une altération de la fonction ventriculaire gauche [65]. Cette classe médicamenteuse a effectivement prouvé son efficacité chez le diabétique. Dans les suites immédiates d'un IDM, la mortalité à 6 semaines est significativement plus basse chez les diabétiques traités par lisinopril (8,7 contre 12,4 % dans le groupe placebo) dans l'essai GISSI-3 [66]. Chez les diabétiques ayant déjà eu un accident cardiovasculaire ou accusant un autre facteur de risque cardiovasculaire, le ramipril diminue significativement de 25 % à 4 ans le risque relatif de survenue d'un événement cardiovasculaire dans le sous-groupe des diabétiques de l'étude HOPE [67]. Récemment, l'essai EUROPA a confirmé l'efficacité du perindopril, associé à un β -bloquant, dans la réduction du risque vasculaire chez le coronarien stable avec, dans la population des diabétiques, une tendance favorable qui n'atteint cependant pas le seuil de la significativité [68].

L'aspirine, dans la méta-analyse de nombreux essais comparatifs, a aussi prouvé son efficacité dans la réduction du risque vasculaire aussi bien chez le diabétique que chez le non-diabétique [69]. Chez les diabétiques souffrant d'une rétinopathie et n'ayant aucun signe de coronaropathie, la prescription d'aspirine s'accompagne d'une réduction de 15 % à 7 ans du risque relatif de survenue d'un IDM [70]. Les thiénopyridines n'ont pas encore été évaluées dans le domaine de la prévention primaire chez le diabétique. En

présence d'une atteinte artérielle clinique, périphérique, coronaire ou cérébrale, le clopidogrel se révèle plus efficace que l'aspirine dans le sous-groupe des patients diabétiques de l'étude CAPRIE avec une réduction de 2,1 % du risque absolu annuel de survenue d'un événement artériel majeur [71].

Le contrôle strict et attentif de la glycémie participe également à améliorer le pronostic vasculaire du diabétique. Dans les suites d'un IDM, l'essai DIGAMI a montré que le recours à l'insuline, depuis la phase hospitalière jusqu'au troisième mois d'évolution au minimum, permet une réduction de la mortalité de 29 % à 1 an [72]. Enfin, dans l'essai UKPDS qui recrute des diabétiques de type 2 asymptomatiques, il apparaît que toute augmentation du taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 1 % au-dessus du seuil de 6,2 % s'accompagne à 10 ans d'une exagération de 11 % du risque coronaire [73].

L'affirmation d'une IMS peut ainsi conduire à une prise en charge stricte et continue du RCV global par la mise en jeu de médicaments adaptées à chaque cas. Chez des hommes à haut risque vasculaire et présentant une IMS affirmée par un test d'effort positif, ces mesures attentives participent à réduire significativement la mortalité cardiovasculaire de 61 % à 7 ans [74]. Chez le diabétique de type 2, présentant une micro-albuminurie, une prise en charge thérapeutique agressive (contrôle glycémique strict, contrôle tensionnel au niveau de 135/80 mmHg et prescription de statine et d'aspirine) diminue le risque vasculaire à 7 ans de 50 % par rapport au traitement conventionnel et occasionnel des facteurs de risque associés [75].

Revascularisation myocardique

La découverte d'une IMS et la mise en évidence d'une coronaropathie avec sténoses coronaires serrées et commandant un large territoire myocardique peuvent conduire à envisager un geste de revascularisation. Faute d'essais spécifiquement dédiés à la revascularisation du diabétique, notamment asymptomatique, et du fait de la constante évolution des méthodes chirurgicales et interventionnelles, le principe même de la revascularisation et ses modalités sont encore controversés. Les grands essais ont cependant permis de dégager quelques lignes directrices utiles aux décisions thérapeutiques vis-à-vis de l'ischémie myocardique chez le diabétique.

Chez le coronarien stable, l'efficacité d'une revascularisation chirurgicale a été prouvée dans le groupe des patients à fort risque myocardique ayant une sténose du tronc commun gauche, une atteinte pluritronculaire impliquant le premier segment de l'IVA et une altération de la fonction ventriculaire gauche [76]. Chez les patients monotrunculaires à faible risque myocardique, une revascularisation par angioplastie n'influence pas notablement le risque de survenue d'un événement cardiaque majeur, mais elle améliore significativement le devenir fonctionnel, notamment en présence d'une atteinte de l'IVA proximale [77]. Chez les coronariens ayant une IMS, les essais tendent à démontrer la supériorité de la revascularisation myocardique sur le seul traitement médical anti-ischémique. Bien que manquant de puissance, l'étude ACIP [78] a démontré chez les sujets revascularisés par pontage une réduction des manifestations ischémiques infra-cliniques et surtout une diminution significative de la mortalité à un an (0 contre 1,6 % dans le groupe traité par les agents anti-ischémiques).

Chez le diabétique pluritrunculaire retenu pour une revascularisation, les résultats des grands essais comparatifs plaident en faveur de l'option chirurgicale [79]. À 7 ans, l'essai BARI [80] rapporte une mortalité plus faible dans le groupe traité chirurgicalement (24,5 contre 44 % dans le groupe angioplastie par ballonnet) avec un bénéfice plus net chez les sujets revascularisés par l'artère mammaire interne. Le *stent* ne suffit pas à combler le retard de l'angioplastie sur la chirurgie. Dans l'essai ARTS, la mortalité à un an est de 6,3 % dans le groupe « *stent* » contre 3,1 % dans le groupe « chirurgie » chez les diabétiques pluritrunculaires [81]. Toutefois, les registres recrutant des populations de diabétiques moins sélectionnées ne font pas apparaître de résultats significativement différents à long terme entre les 2 méthodes [82]. Ainsi, le choix de la revascularisation chez le diabétique pluritrunculaire reste ouvert et repose, au cas par cas, sur l'appréciation du contexte étiologique, avec notamment l'âge et les pathologies associées, et sur l'analyse des lésions coronarographiques.

Lorsque l'indication d'une angioplastie est retenue et que les conditions angiographiques sont propices, la pose d'un *stent* doit être privilégiée. Le risque de resténose, particulièrement élevé chez le diabétique [83], est significativement réduit par l'implantation d'un *stent* [84] pour atteindre dans le meilleur des cas un seuil identique à celui des patients non diabétiques [85]. L'administration d'un anti-GP IIb/IIIa, et plus particulièrement d'abciximab, pendant la pose du *stent* participe à réduire significativement le taux de resténose [86] et le risque de mortalité à 1 an [87]. Enfin, les résultats obtenus avec les *stents* actifs semblent aujourd'hui prometteurs, et s'ils sont confirmés, conduiront à faciliter l'angioplastie chez le diabétique et possiblement à élargir les indications de revascularisation chez ces patients [88]. Dans la population des 279 diabétiques de l'étude SIRIUS (26 % de l'effectif total), le taux de nouvelle revascularisation de la coronaire étayée est de 22,3 % dans le groupe « *stent* inactif » et de 6,9 % dans le groupe « *stent* couvert » de sirolimus [89].

STRATIFICATION DU RISQUE CORONAIRE ET SÉLECTION DES SUJETS

Si la population des diabétiques est exposée à un risque cardiovasculaire accru, chaque diabétique asymptomatique n'a cependant pas une IMS et encore moins une coronaropathie à haut risque myocardique susceptible de bénéficier d'une revascularisation. Le dépistage large et systématique de l'IMS chez le diabétique asymptomatique serait peu efficace, pratiquement peu réalisable et inutilement dispendieux. Ce dépistage doit être mis en œuvre auprès de sujets à haut risque cardiovasculaire dont la probabilité d'avoir une IMS est élevée. La sélection idéale devrait permettre d'identifier les sujets dont le RCV pourrait être compensé par un bénéfique thérapeutique, au moins égal, obtenu par l'application de mesures préventives et curatives appropriées. Cette relation risque/bénéfice n'est pas encore établie. Aussi, la sélection reste empirique et vise à retenir les sujets dont le risque potentiel est élevé et dont la probabilité de coronaropathie sténosante est a priori forte.

L'évaluation des recommandations déjà formulées peut aider à parfaire la sélection des sujets à risque. Ainsi, en 1995, l'ALFEDIAM a recommandé la recherche d'une IMS auprès de diabétiques asymptomatiques ayant soit un cofacteur vasculaire associé au diabète, soit un âge supérieur à 60 ans, soit une néphropathie, ou encore une artériopathie des membres inférieurs [1]. L'application ultérieure de ces recommandations dans plusieurs études françaises n'a permis l'identification d'une IMS que dans 18 à 30 % des cas, et la découverte d'une coronaropathie dans 10 % des cas [39, 42]. La sélectivité insuffisante de ces précédentes recommandations a donc conduit le groupe d'experts à renforcer les critères de sélection des diabétiques asymptomatiques relevant d'une stratégie de dépistage. Cette sélection, qui vise à retenir les diabétiques présentant une forte probabilité d'IMS, passe d'abord par l'âge des sujets et l'ancienneté du diabète, ensuite par la mesure des autres facteurs de risque et enfin par l'existence éventuelle d'une atteinte vasculaire périphérique ou d'une néphropathie.

Risque global

Il repose d'abord sur l'âge et sur l'ancienneté du diabète, deux déterminants majeurs du risque cardiovasculaire. L'âge retenu par le groupe d'experts est égal ou supérieur à 60 ans. Il correspond à la moyenne d'âge des patients inclus, en raison d'un risque vasculaire élevé, dans les derniers essais thérapeutiques menés dans le domaine de la prévention primaire ou primo-secondaire [59, 90]. Au-delà de 60 ans, la prévalence de l'IMS est élevée et peut être observée dans plus de 25 % des cas [91]. De plus, la valeur prédictive d'une IMS positive pour la survenue d'un événement cardiaque majeur est bien plus forte au-delà de 60 ans (33,3 vs 13,2 % avant 60 ans) [40]. Le sexe n'intervient pas dans la sélection, car le diabète expose la femme au même RCV que l'homme [92, 93]. L'ancienneté du diabète, facteur évidemment sous-estimé, car le diagnostic et la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 sont postérieurs à l'installation du désordre glycémique, est également un déterminant important du pronostic. Chez l'homme comme chez la femme ayant un diabète connu depuis plus de 10 ans, il a été démontré que le risque relatif de décès de nature coronaire est au moins trois fois plus élevé que chez les sujets non diabétiques d'âge comparable [93-95]. L'âge et l'ancienneté du diabète étant deux paramètres souvent superposés, le groupe a retenu comme premier critère de sélection pour la recherche d'une IMS soit l'âge supérieur à 60 ans soit l'ancienneté du diabète supérieure à 10 ans.

Dans un second temps, l'évaluation du RCV global renforce la sélection et l'identification des diabétiques à haut risque. La sommation des facteurs potentialise le RCV et il est reconnu que le tabagisme, l'HTA et la dyslipidémie contribuent au moins autant que le désordre glycémique à accélérer le développement de l'athérosclérose. L'étude MRFIT a montré que le nombre de décès cardiovasculaires par an et pour 10 000 sujets progressait de 20 pour les diabétiques sans facteur de risque associé à plus de 80 pour les diabétiques ayant au moins deux autres facteurs de risque [21]. De plus, l'association du diabète avec ces cofacteurs du risque est fréquente. La prévalence d'une HTA et/ou d'une dyslipidémie est beaucoup plus élevée chez le diabétique que chez le non-diabétique du même âge [21, 96]. Bien que ne figurant pas dans la liste des facteurs identifiés dans les larges séries épidémiologiques initiales, la survenue d'un accident cardiovasculaire majeur avant l'âge de 60 ans dans la parenté du premier degré doit également être considérée comme un facteur de risque associé [3, 97].

Considérant que la probabilité d'un test de dépistage positif doit être élevée, le groupe d'experts propose la recherche d'une IMS chez les diabétiques asymptomatiques âgés de plus de 60 ans, ou atteints d'un diabète depuis au moins 10 ans, et ayant au moins deux autres facteurs de risque associés. Cette option rentre dans le cadre des recommandations de classe IIb (divergence d'opinion) de l'ACC/AHA [4]. À titre indicatif, ces critères de sélection amènent à retenir pour la recherche d'une IMS et d'une éventuelle coronaropathie, les sujets diabétiques asymptomatiques dont le risque d'événements coronaires à 10 ans est égal ou supérieur à 30 % chez l'homme et à 24 % chez la femme [98]. Pour cette population ainsi sélectionnée, le risque relatif d'événements coronaires à 10 ans est 2,3 fois supérieur à celui des diabétiques sans autre facteur de risque. Bien sûr, cette mesure du risque, issue des stratifications de l'étude Framingham, n'est pas systématiquement applicable à la population des diabétiques français dont le risque est plus faible. Les dernières estimations du RCV établie par la Société européenne de cardiologie distinguent en Europe les pays à haut et faible RCV. Ainsi, dans les pays à faible RCV, auxquels la France appartient, le risque de survenue d'un décès de nature cardiovasculaire à 10 ans est respectivement de 18 et 16 % pour l'homme et la femme diabétique âgés de 60 ans et présentant une PAS égale à 180 mmHg et un cholestérol total égal ou supérieur à 3 g/L [61]. Il ne s'agit que d'une évaluation et son niveau est évidemment modulé par la sévérité de chacun des facteurs de risque.

Chez le diabétique de type 1, la recherche d'une IMS est recommandée sur les trois critères associés suivants : un âge supérieur à 45 ans, un diabète traité depuis plus de 15 ans et la présence d'au moins deux autres facteurs de risque. Enfin, la recherche d'une IMS est recommandée chez les sujets qui envisagent de reprendre une activité physique sportive intense après l'âge de 45 ans [99].

Atteinte artérielle périphérique et néphropathie diabétique

Une atteinte vasculaire périphérique, clinique ou infraclinique, est un facteur de mauvais pronostic chez le diabétique asymptomatique. Dans cette situation, la mortalité est de nature cardiaque dans la majorité des cas [100]. La prévalence de l'IMS scintigraphique, qui peut être supérieure à 50 % dans certaines séries, est ici plus élevée que chez le diabétique sans atteinte vasculaire périphérique [101-102]. À 6 ans, dans la *Cardiovascular Health Study* qui observe une population de 1 343 sujets diabétiques asymptomatiques, le risque relatif de décès, d'événements coronaires majeurs et d'IDM est respectivement de 1,5, 1,99 et 1,93 chez le diabétique avec atteinte vasculaire périphérique comparé au diabétique du même âge sans atteinte vasculaire périphérique [103]. Dans une étude française, le taux de décès et d'accidents coronaires est respectivement de 23 et 57,5 % chez des patients diabétiques ou non diabétiques, souffrant d'une artériopathie des membres inférieurs et ayant une IMS [104].

Observée chez environ 25 % des diabétiques, la micro-albuminurie est également un facteur associé à un mauvais pronostic qui contribue à doubler le risque de décès précoce [105]. Sa signification pronostique est identique à celle d'un risque de 30 % à 10 ans mesuré à partir de l'échelle de la *Framingham Study*. L'association d'une IMS et d'une micro-albuminurie est particulièrement péjorative avec, dans cette situation, un taux d'événements cardiovasculaires majeurs de 60 % à 5 ans [106]. Depuis la

micro-albuminurie parfois intermittente jusqu'à la protéinurie, la sévérité de la néphropathie diabétique et sa signification pronostique sont éminemment variables. Le dépistage de l'IMS doit être pondéré par le niveau de l'albuminurie.

Ainsi, quels que soient l'âge et l'ancienneté du diabète, la recherche d'une IMS est recommandée chez le diabétique de type 2 asymptomatique qui a soit une atteinte des gros troncs artériels extracardiaques attestée par la perte d'au moins deux pouls au niveau des membres inférieurs ou par la présence d'un souffle vasculaire correspondant à une sténose échographique au moins égale à 30 %, soit une protéinurie isolée, ou une micro-albuminurie (entre 30 et 300 mg/24 h ou entre 20 et 200 mg/L observée à deux reprises) associée à deux facteurs de risques traditionnels.

En l'absence de preuves fortes associant IMS et rétinopathie, les altérations rétinienues seules ne sont pas retenues comme un élément déterminant dans la stratégie de dépistage.

Autres facteurs et marqueurs du risque cardiovasculaire

D'autres facteurs ou marqueurs du RCV ont été également décrits. Cependant, il n'existe pas, à ce jour, d'arguments suffisamment solides pour les prendre en compte dans la stratification à large échelle du risque. En effet, les marqueurs de l'inflammation (fibrinogène et CRP ultrasensible), le contrôle de la glycémie par le dosage de l'HbA1c, l'homocystéinémie sont encore des paramètres biologiques insuffisamment exploitables pour être intégrés dans le cadre d'une évaluation ponctuelle annuelle du risque chez un sujet diabétique asymptomatique. Les anomalies fonctionnelles ou morphologiques, telles que l'accélération de la vitesse d'onde de pouls, l'exagération de l'épaisseur intima-média, l'HVG, la neuropathie autonome cardiaque et les calcifications coronaires, ont une réelle valeur prédictive et sont de forts marqueurs de la diffusion de l'athérosclérose. Elles sont associées aux facteurs de risque confirmés et découvertes le plus souvent chez des patients ayant déjà une atteinte artérielle cliniquement patente [36, 39, 107-111]. Encore peu accessibles au plus grand nombre de patients, la plupart des examens complémentaires affirmant ces anomalies relèvent le plus souvent d'une démarche scientifique sophistiquée, et ne peuvent appartenir à la pratique courante et sobre de la stratification du RCV des patients (tableau III).

TABLEAU III – DIABÉTIQUES ASYMPTOMATIQUES À HAUT RISQUE SÉLECTIONNÉS POUR LA RECHERCHE D'UNE IMS

- ▶ Patient diabétique de type 2 âgé de plus de 60 ans ou ayant un diabète reconnu depuis plus de 10 ans et ayant au moins deux facteurs de risque traditionnels parmi les suivants :
 - dyslipidémie avec cholestérol total > 2,5 g/L et/ou cholestérol LDL > 1,6 g/L, cholestérol HDL < 0,35 g/L, triglycérides > 2 g/L et/ou traitement hypolipidémiant* ;
 - pression artérielle > 140/90 mmHg ou traitement hypotenseur ;
 - tabagisme actif ou interrompu depuis moins de trois ans ;
 - accident cardiovasculaire majeur avant l'âge de 60 ans dans la parenté du premier degré.
- ▶ Patient diabétique de type 1 âgé de plus de 45 ans et traité depuis plus de 15 ans et ayant au moins deux autres facteurs de risque traditionnels.
- ▶ Patient diabétique de type 1 ou 2 ayant, quels que soient l'âge ou le niveau des facteurs de risque traditionnels
 - soit une artériopathie des membres inférieurs et/ou un athérome carotidien ;
 - soit une protéinurie.
- ▶ Patient diabétique de type 1 ou 2 ayant, quel que soit l'âge, une micro-albuminurie avec au moins deux autres facteurs de risque traditionnels.
- ▶ Reprise d'une activité sportive par un sujet sédentaire âgé de plus de 45 ans.

* : prescrit dans le cadre d'une dyslipidémie et non dans celui de la seule prévention primaire.

EXAMENS DE L'EXPLORATION

Auprès de sujets asymptomatiques ainsi sélectionnés, ces examens visent à rechercher une IMS et à faire le diagnostic de lésions coronaires. Ils participent aussi à établir le pronostic et à évaluer le risque de survenue d'un accident vasculaire.

Électrocardiogramme de repos

La valeur prédictive de cet examen est pauvre. En dépit d'un ECG de repos normal, certains sujets diabétiques asymptomatiques peuvent avoir une coronaropathie sévère pluritrunculaire [112] selon une incidence qu'il est impossible de mesurer, car l'exploration coronarographique n'est pas indiquée dans cette seule situation électrocardiographique. L'ECG annuel, tel que déjà recommandé [5], ne saurait dépister une IMS.

Cependant, une anomalie de l'ECG de repos possède une valeur pronostique incontestable [113, 114] et doit conduire à approfondir les investigations.

Une anomalie peu ou pas évocatrice d'une IMS, telle qu'un trouble de la conduction intraventriculaire ou une anomalie de la repolarisation évocatrice d'une HVG, amènera à rechercher une ischémie myocardique par la pratique d'une scintigraphie myocardique ou d'un échocardiogramme de stress et non par celle d'une épreuve d'effort dont le résultat électrocardiographique serait ininterprétable.

Une anomalie fortement évocatrice d'une ischémie myocardique, telle qu'une onde Q de nécrose ou bien une onde T d'ischémie sous-épicardique, notée sur au moins trois dérivations contiguës et en l'absence d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique, doit motiver une exploration plus invasive. Pour le groupe d'experts, la réalisation d'une coronarographie de première intention est justifiée, surtout lorsque l'anomalie apparaît dans le suivi d'un diabétique dont l'ECG était précédemment normal.

La pratique de l'enregistrement de l'ECG sur 24 heures, peu sensible et peu spécifique, n'est pas proposée dans les dernières recommandations [1-3]. Le dépistage de l'IMS repose en fait sur les tests fonctionnels.

Épreuve d'effort

Bien que sa sensibilité et sa spécificité soient imparfaites, l'épreuve d'effort (EE) est un examen validé dans le dépistage des sténoses coronaires à haut risque myocardique (atteinte pluritronculaire et sténose du tronc commun gauche) chez des sujets asymptomatiques capables de faire un effort et n'ayant pas d'anomalies électrocardiographiques de la repolarisation au repos. Chez le diabétique, les courtes séries rapportent une sensibilité diversement appréciée de 50 à 67 % avec une spécificité satisfaisante évaluée aux alentours de 75 % et des valeurs prédictives positives et surtout négatives de 46 et 87 % respectivement [115-117]. Si l'EE peut manquer de fiabilité dans la reconnaissance des atteintes monotronculaires à faible risque myocardique, elle est cependant performante dans l'identification des individus diabétiques n'ayant pas d'atteinte coronaire à haut risque myocardique engageant le pronostic à long terme.

Chez des sujets correctement sélectionnés, l'EE, peu coûteuse, est l'examen de dépistage de première intention. Elle doit être démaquillée. Ses résultats amènent à distinguer les cas de figure suivants :

- EE maximale négative (la fréquence cardiaque à l'effort atteignant 220 battements par minute [batt/min] moins l'âge). La valeur prédictive négative du test est ici proche de 90 % et, par conséquent, la probabilité d'une atteinte coronaire sévère est très faible [118]. Ce résultat est un marqueur de bon pronostic à long terme [117]. Il n'y a pas lieu dans ce cas de pratiquer une scintigraphie myocardique dont l'apport pronostique complémentaire est pauvre [119] ;
- EE fortement positive marquée par un sous-décalage du segment ST > 2 mm pour un seuil < 75 W ou bien présentant des critères de gravité rythmiques ou hémodynamiques. Dans ce cas, le risque d'une atteinte coronaire est élevé et il est justifié de pratiquer une coronarographie ;
- EE faiblement positive ou douteuse. La valeur prédictive positive d'une EE positive au-delà du seuil de 75 W et sans aucun critère de gravité est faible, voisine de 45 % [115, 116]. Ici, la pratique d'une coronarographie, qui ne révélerait une coronaropathie à faible risque myocardique que dans moins de la moitié des cas, n'est pas recommandée en première intention. En revanche, il est licite de réaliser un autre test fonctionnel (isotopique ou échocardiographique) qui possèdera, de plus, une valeur pronostique supplémentaire incontestable ;
- EE sous-maximale. La durée de l'EE est un puissant facteur prédictif. L'incapacité de fournir un effort supérieur à 440 secondes est associée à un risque important d'événements coronaires [116]. Chez les diabétiques ayant deux autres facteurs de risque vasculaire et incapables de réaliser une EE, le taux annuel d'événements cardiaques majeurs est 6 à 7 fois plus élevé que chez les mêmes sujets capables de développer un test négatif [116, 120]. Les examens fonctionnels avec stress pharmacologique de seconde ligne sont fortement recommandés dans ce cas de figure.

Scintigraphie myocardique de perfusion (TSMP)

Largement disponible en France, la TSMP permet une évaluation optimale de la maladie coronaire. Couplée à un test de provocation d'ischémie, ergométrique et/ou pharmacologique, la TSMP peut affirmer une ischémie myocardique, dans son étendue, sa topographie et sa sévérité, apprécier une viabilité myocardique résiduelle après un IDM et, grâce à la synchronisation des images à l'ECG, étudier la fonction ventriculaire gauche, globale et segmentaire.

Chez le diabétique, les performances diagnostiques de la TSMP sont moins bonnes que chez le non-diabétique. Dans les différentes séries, dont les critères de sélection et de jugement sont variables, la sensibilité du test varie de 80 à 90 % et sa spécificité de 75 à 90 % avec des valeurs prédictives positives et négatives respectivement de 50 à 87 % et 85 à 95 % [36, 115, 121, 122]. Ces résultats diagnostiques imparfaits sont à rapporter à la présence possible d'une hypertrophie ventriculaire gauche, d'une dysfonction endothéliale ou d'une altération de la microcirculation qui peuvent induire un trouble de la perfusion en l'absence même de sténoses coronaires.

L'intérêt de la TSMP repose aussi et surtout sur sa valeur pronostique négative. Dans la population générale des sujets exposés au risque vasculaire ou ayant une coronaropathie clinique, le taux annuel de décès et/ou d'IDM est inférieur à 1 % quand la TSMP est normale [123-125]. Dans la population diabétique, symptomatique ou non, la valeur pronostique de la TSMP a également été prouvée. À 2 ans, le taux d'événements cardiaques majeurs est corrélé aux résultats de la TSMP dans une large série nord-américaine recrutant 1 271 diabétiques, avec un risque annuel de 1 à 2 % quand l'examen est normal, de 3 à 4 % en cas de faible positivité et supérieur à 7 % en cas de forte positivité [126]. Dans la population des diabétiques asymptomatiques, la TSMP présente aussi une valeur discriminante élevée. À 5 ans, le taux de survenue d'un événement cardiaque est significativement plus élevé (19,2 contre 1,9 %) en présence d'une TSMP anormale dans une série récente de 735 sujets diabétiques sans signes cliniques de coronaropathie [127]. À 3 ans, le risque d'événements cardiaques majeurs est respectivement de 3, 10 et 31 % selon que la TSMP est normale, faiblement, ou fortement positive dans une autre série recrutant 180 diabétiques asymptomatiques [128].

La TSMP apporte des informations quantitatives et qualitatives. Une anomalie de la perfusion impliquant plus de 20 % de la masse myocardique ventriculaire gauche est hautement prédictive de la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur [129]. Ainsi, une TSMP est considérée comme pathologique lorsque le trouble de la perfusion concerne au moins 10 % de la masse ventriculaire gauche. Enfin, l'existence d'un défaut réversible est associée préférentiellement à un surcroît significatif d'événements cardiovasculaires, et celle d'un défaut irréversible est prémonitoire d'un taux élevé de décès d'origine cardiaque [130].

Au total, chez le diabétique asymptomatique ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, une TSMP normale ou subnormale (anomalie de perfusion touchant moins de 10 % de la masse ventriculaire gauche) permet d'affirmer l'absence de coronaropathie relevant d'une revascularisation dans 80 à 85 % des cas. Elle présente de plus une bonne valeur prédictive négative, voisine de 95 % pour la survenue d'événements cardiaques majeurs à 2 ans. En revanche, une anomalie de perfusion > 10 % du ventricule gauche est associée à une majoration du risque cardiovasculaire dans un rapport de 3 à 7 [126, 127]. Ainsi, une exploration coronarographique semble recommandée en présence d'une TSMP faiblement ou fortement positive, dès lors que plus de 10 % de la masse ventriculaire gauche sont concernés par le trouble de perfusion.

L'excellente valeur prédictive négative de la scintigraphie tient compte des rares faux négatifs qui peuvent être observés chez des patients ayant une atteinte coronaire tritrunculaire dite « équilibrée » avec une TSMP faussement normale. L'étude de la fixation pulmonaire de l'isotope, l'analyse de la dilatation de la cavité ventriculaire gauche à l'effort et de la fonction ventriculaire gauche permettent en général d'identifier ces cas relativement exceptionnels [131-133]. Inversement, le bloc de branche gauche peut donner lieu à de faux positifs. Dans ce cas, les performances d'une sensibilisation par le dipyridamole sont supérieures à celles d'une provocation par l'effort, et l'échocardiographie de stress est plus discriminante que la TSMP [134, 135].

Échocardiographie de stress (ES)

De développement plus récent, l'échocardiographie de stress explore la cinétique systolique segmentaire.

Le stress, appliqué au cours de cet examen de deuxième intention chez des patients incapables de réaliser un effort ou présentant un test d'effort douteux, sera de nature pharmacologique par l'emploi le plus souvent de fortes doses de dobutamine. Assuré par un opérateur expérimenté, cet examen est peu ou non interprétable dans 5 à 10 % des cas en raison de la mauvaise échogénicité des sujets.

Les performances diagnostiques de la méthode sont satisfaisantes. Dans une série de 55 diabétiques asymptomatiques et coronarographiés en raison d'une ES anormale, la sensibilité de la méthode est de 81 % pour une spécificité de 85 % et une précision diagnostique de 82 % [136]. La valeur pronostique de l'ES est également satisfaisante [137]. Le suivi à 3 ans d'une population de 563 diabétiques asymptomatiques fait apparaître une différence significative dans le taux de survenue d'un événement cardiaque majeur qui est de 2 % après une ES négative et de 12 % après un test positif [138].

Bien qu'ayant suscité encore peu d'études, l'ES semble avoir des performances diagnostiques et une valeur pronostique identiques à celles de la TSMP. Le choix entre l'une ou l'autre de ces deux méthodes fonctionnelles, pratiquées en deuxième intention, sera guidé par les caractéristiques échocardiographiques du patient, l'expérience des opérateurs et la disponibilité du plateau technique (tableau IV).

TABLEAU IV

-
- ▶ La découverte d'une anomalie de type formellement ischémique sur l'ECG de repos justifie la réalisation d'une exploration coronarographique de première intention.
 - ▶ L'épreuve d'effort constitue l'examen de dépistage de première intention.
 - ▶ La TSMP ou l'ES sont pratiquées dans les circonstances suivantes :
 - EE faiblement positive au-delà du seuil de 75 W ;
 - EE douteuse ;
 - EE négative largement sous maximale de durée inférieure à 440 secondes ;
 - incapacité à l'effort ;
 - artériopathie des membres inférieurs invalidante ;
 - anomalies non ischémiques de l'ECG de repos (BBG complet, WPW, électrostimulation, sous-décalage du segment ST supérieur à 1 mm au repos (4,99)).
-

Coût du bilan

La cotation et le tarif des différents examens sont les suivants :

- EE (K 40) soit 76,8 euros ;
- TSMP d'effort plus redistribution (Zn 225 + produit radioactif 225 + K 40) soit 520,05 euros ;
- TSMP dipyridamole plus redistribution (Zn 225 + produit radioactif 225 + K 8,5) soit 459,57 euros ;
- échocardiographie transthoracique (K 50) soit 94,5 euros ;
- coronarographie plus ventriculographie (K 150 + Z 300) soit 687 euros.

La relation entre le coût des examens et le bénéfice thérapeutique n'est pas établie car le dépistage de l'IMS n'a pas fait l'objet d'une évaluation médico-économique approfondie. Toutefois, il apparaît que le rapport coût/efficacité des stratégies fondées sur le recours à la scintigraphie est meilleur que celui des conduites à tenir centrées par la coronarographie réalisée sur les bases d'une EE douteuse [139]. Le coût du bilan, s'il n'est pas décisif, doit cependant être pris en compte dans le contexte d'un dépistage à large échelle.

STRATÉGIE DE DÉPISTAGE ET DE SUIVI

Le bilan annuel du diabétique asymptomatique comporte un examen clinique attentif et un ECG de repos. Avec le bilan biologique à la recherche d'une anomalie lipidique et l'évaluation de la fonction rénale, il permet de définir le RCV global de chaque diabétique

et d'orienter la stratégie de dépistage. Il permet aussi de reconnaître les sujets qui ont une atteinte artérielle périphérique patente et d'identifier les rares individus qui, sur la foi des données électrocardiographiques, présentent déjà une très probable coronaropathie.

Particulièrement attentif, l'interrogatoire doit affirmer l'absence de symptômes. Il doit formellement éliminer un angor d'effort comme une claudication, mais aussi les équivalents angineux, douleur thoraco-abdominale et dyspnée, d'autant plus suspects que survenant à l'effort et d'apparition récente, et qui conduiront à la réalisation d'un bilan extracardiaque et/ou à la recherche d'une ischémie myocardique selon l'orientation clinique. Minutieux, l'examen explore l'ensemble des artères cliniquement accessibles. Les pouls pédiés peuvent être constitutionnellement absents, et par conséquent le diagnostic d'artériopathie des membres inférieurs repose sur la perte d'au moins deux pouls distaux avec la disparition d'au moins un pouls tibial postérieur. La mesure de l'index de pression systolique, par la prise de la PA au niveau du bras et de la cheville, manque de spécificité chez le diabétique en raison d'une possible médiacalcosse. La découverte d'un souffle vasculaire, notamment à l'étage cervical, demande la confirmation échographique de sa nature athéroscléreuse. La prise de la PA doit être réalisée dans des conditions optimales avec, au besoin, un enregistrement sur 24 heures. Au terme de ce bilan clinique, biologique et électrocardiographique annuel, il est possible de distinguer trois situations selon le niveau du risque et les données ECG (figure).

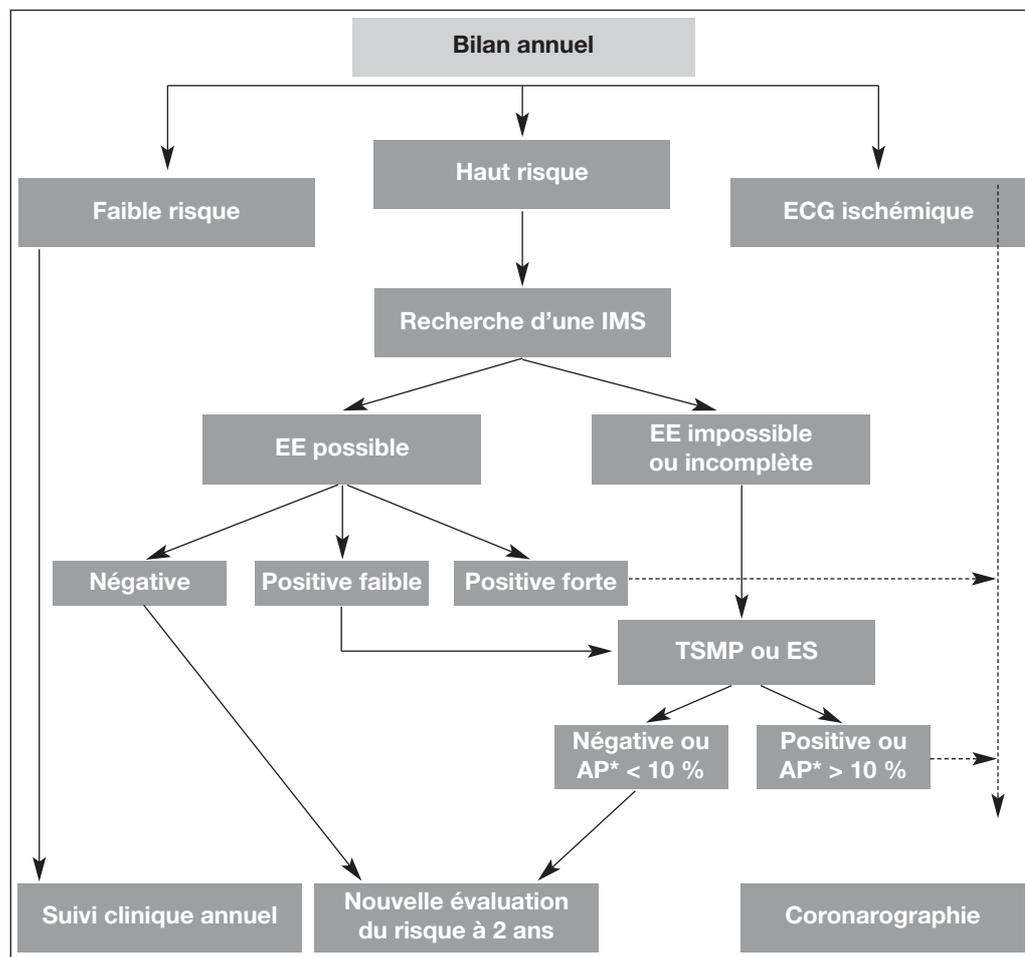


FIGURE – Bilan annuel : interrogatoire attentif, examen clinique CV complet, bilan biologique d'une anomalie lipidique et hémoglobine glyquée, recherche d'une protéinurie ou d'une micro-albuminurie, ECG de repos. AP* : anomalie de perfusion du VG.

Faible RCV

Cette situation ne relève pas de la recherche d'une IMS. Le RCV est évolutif et doit faire l'objet d'une évaluation annuelle. Aussi, les patients à faible RCV doivent bénéficier d'un bilan annuel afin de réévaluer le pronostic, avec le développement éventuel de nouveaux facteurs de risque aggravant, et de dépister l'installation insidieuse et récente d'une atteinte artérielle périphérique et/ou d'une anomalie ECG.

Haut RCV

La recherche d'une IMS est recommandée dans cette situation. En l'absence d'anomalie de l'ECG de repos, le dépistage repose sur la pratique d'une EE dont le résultat oriente la conduite à tenir [140]. Une EE maximale négative est en faveur d'un bon pronostic pour des sujets qui feront l'objet d'un bilan annuel et éventuellement d'une nouvelle évaluation fonctionnelle 3 ans plus tard. Une EE fortement positive, pour un seuil inférieur à 75 W, justifie la pratique d'une coronarographie en raison de la forte probabilité d'une coronaropathie sous-jacente. Une EE douteuse, sous-maximale ou faiblement positive (cf. chapitre « Examens de l'exploration », tableau III), comme la présence d'anomalies non spécifiques de la repolarisation sur l'ECG de repos, conduisent à approfondir le bilan fonctionnel par la réalisation d'une TSMP ou d'une ES. Le choix entre l'une ou l'autre de ces deux méthodes est guidé essentiellement par les disponibilités locales du plateau technique et la maîtrise des opérateurs [141]. La positivité de ces examens justifie la réalisation d'une coronarographie.

ECG ischémique de repos

Quels que soient le niveau du risque et les données de l'examen clinique, l'observation d'une anomalie de nature ischémique, onde Q de nécrose et/ou onde T négative d'ischémie sous-épicaudique sur au moins trois dérivations contiguës, conduit à discuter, en l'absence d'une hypertrophie ventriculaire gauche électrique, la place de la coronarographie. Bien que la pratique de la coronarographie au décours d'un IDM symptomatique et non compliqué soit controversée (indication de classe II dans les recommandations de la SFC) [142], le groupe d'experts recommande cet examen chez le diabétique asymptomatique ayant un ECG de nature ischémique. Dans cette situation fonctionnelle, l'installation silencieuse d'anomalies électrocardiographiques de nature formellement ischémique ne peut affirmer la stabilité de la coronaropathie sous-jacente et plaide plutôt en faveur de son caractère évolutif. La probabilité d'une atteinte des gros troncs coronaires épicaudiques est ici hautement probable. La coronarographie peut permettre alors de reconnaître les lésions à haut risque myocardique et guider le geste de revascularisation. Le risque de l'examen, sous le couvert d'une bonne hydratation et d'un apport minimal de produit de contraste, est faible (figure).

Quelle que soit l'orientation donnée par la stratification initiale, les patients feront l'objet d'un bilan clinique, biologique et électrocardiographique annuel. Le groupe d'experts ne dispose d'aucun élément lui permettant de définir, dans le suivi des diabétiques asymptomatiques à haut risque, une limite d'âge supérieure au-delà de laquelle il n'y aurait plus lieu de rechercher une IMS. Si elle existe, cette limite supérieure sera définie au cas par cas par l'évaluation de l'âge physiologique.

CONCLUSION

Idéalement, la stratégie de dépistage de l'IMS devrait permettre d'identifier les sujets dont le RCV pourrait être compensé par un bénéfice thérapeutique au moins égal. La relation entre le risque mesuré et le bénéfice escompté n'est pas établie. Plus prosaïquement, ce dépistage vise essentiellement à identifier les diabétiques asymptomatiques susceptibles de présenter des lésions coronarographiques relevant d'un geste de revascularisation dont l'efficacité a déjà été prouvée ; c'est-à-dire les sténoses multitrunculaires ou siègeant sur le tronc commun gauche.

Plus restrictives que les précédentes, ces recommandations reposent sur des bases incertaines. Elles tentent de répondre aux impératifs de l'efficacité et de la sobriété par le dépistage des sujets les plus exposés, et le recours aux examens les plus appropriés en

évitant les recherches inutiles. Au risque de rester lettres mortes et au risque de devoir établir de nouveaux protocoles tout aussi incertains, ces recommandations doivent impérativement faire l'objet d'une évaluation approfondie dans le cadre d'un large registre prospectif rapprochant diabétologues et cardiologues. Les observations d'un tel registre, enrichies par l'apport de nouveaux moyens d'investigations, tels que l'angiographie non invasive, et par le développement de nouveaux moyens thérapeutiques validés, médicamenteux ou interventionnels, conduiront à réactualiser ces recommandations sur des bases plus solides.

Références

1. **Passa Ph, Drouin P, Issa-Sayegh M et al.** Coronaires et diabète. Recommandations de l'Alfédiame. *Diabète Metab* 1995 ; 21 : 446-51.
2. **American diabetes association.** Consensus development conference on the diagnosis of coronary artery disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 1551-9.
3. **Grundy SM, Howard B, Smith S et al.** Prevention conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. *Circulation* 2002 ; 105 : 2231-9.
4. **Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW et al.** ACC/AHA guidelines for exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 260-315.
5. **ANAES.** Recommandations pour la pratique clinique. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Janvier 1999. WWW.anaes.fr.
6. **American Diabetes Association.** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998 ; 21 (Suppl.) : S5-S19.
7. **Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS et al.** Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the US. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 447-53.
8. **Expert Panel on Detection.** Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001 ; 285 : 2486-97.
9. **The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).** Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002 ; 28 : 364-76.
10. **King H, Aubert RE, Herman WH.** Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projection. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 1414-31.
11. **Saydah SH, Eberhardt MS, Loria CM, Brancati FL.** Age and the burden of death attributable to diabetes in the United States. *Am J Epidemiol* 2002 ; 156 : 714-9.
12. **Gu K, Cowie CC, Harris MI.** Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 1138-45.
13. **Grundy SM, BenjaminIJ, Burke GL et al.** Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American heart Association. *Circulation* 1999 ; 100 : 1134-46.
14. **American Diabetes Association.** Consensus statement: role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1993 ; 16 (2 Suppl.) : 72-8.
15. **Melchior T, Kober L, Madsen CR et al.** Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation.* *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 973-8.
16. **Cosson E, Guimack M, Paries J et al.** Prognosis for coronary stenoses in patients with diabetes and myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1313-4.
17. **Kip KE, Faxon DP, Detre KM et al.** Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung and Blood Institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry. *Circulation* 1996 ; 94 : 1818-25.
18. **Chen J, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM.** Care and outcome of elderly patients with acute myocardial infarction by physician speciality: the effects of comorbidity and functional limitations. *Am J Med* 2000 ; 108 : 460-9.
19. **Tauber G, Winkelmann BR, Schleifer T et al.** Prevalence, predictors, and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3 266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J* 2003 ; 145 : 285-9.
20. **Kannel WB, McGee DL.** Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979 ; 241 : 2035-8.
21. **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.** Diabetes, other risk factors, and 12-years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 434-44.
22. **Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 229-34.
23. **Evans JMM, Wang J, Morris AD.** Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort study. *BMJ* 2002 ; 324 : 939-42.
24. **Becker A, Bos G, de Vegt F et al.** Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 1406-13.
25. **Vlietstra RE, Kronmal RA, Lie JT et al.** Factors affecting the extent and severity of coronary artery disease in patients enrolled in the coronary artery surgery study. *Atherosclerosis* 1982 ; 2 : 208-15.
26. **Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ et al.** Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 946-53.
27. **Williams SB, Cusco JA, Roddy MA et al.** Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation in no-insulin-dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 567-74.
28. **Knobler H, Savion N, Shenkman et al.** Shear-induced platelet adhesion and aggregation on subendothelium are increased in diabetic patients. *Thromb Res* 1998 ; 90 : 181-90.

Références (suite)

29. **Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ et al.** Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetes compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998 ; 97 : 2213-21.
30. **Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P et al.** Impairment of coronary microvascular dilatation in response to pressor-induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1180-5.
31. **Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI et al.** The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1895-901.
32. **Cohn PF.** Should silent ischemia be treated in asymptomatic individuals? *Circulation* 1990 ; 82 (Suppl. II) : 149-54.
33. **Koistinen MJ.** Prevalence of asymptomatic myocardial ischemia in diabetics subjects. *BMJ* 1990 ; 301 : 92-5.
34. **Langer A, Freeman MR, Josse RG et al.** Detection of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991 ; 67 : 1073-8.
35. **Milan study on atherosclerosis and diabetes (MiSAD) group.** Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risks factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997 ; 79 : 134-9.
36. **Valensi P, Sachs RN, Lormeau B et al.** Silent myocardial ischemia and left ventricular hypertrophy in diabetic patients. *Diabetes Metab* 1997 ; 23 : 409-16.
37. **Janand-Delenne B, Savin B, Habib G et al.** Silent myocardial ischemia in patients with diabetes. Who to screen. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1396-400.
38. **Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L et al.** Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus. A report from coronary artery surgery study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1991 ; 68 : 729-34.
39. **Valensi P, Sachs RN, Harfouche B et al.** Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 339-43.
40. **Valensi P.** Predictive value of silent myocardial ischemia in diabetic patients. Influence of age. *Diabetologia* 2000 ; 43 (Suppl. 1) : A61.
41. **Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T et al.** Prediction of cardiovascular events clinically selected high-risk NIDDM patients. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 19-26.
42. **Janand-Delenne B, Labastie N, Savin B et al.** Poor prognosis of silent myocardial ischemia: a two years follow-up of 203 diabetic patients. *Diabetologia* 2000 ; 43 (Suppl. 1.L).
43. **Mark DB, Nelson CL, Califf R et al.** Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994 ; 89 : 2015-25.
44. **Mock MB, Ringvist I, Fischer L et al.** Survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1982 ; 66 : 562-8.
45. **Murphy ML, Hultgren HN, Detre K et al.** Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1977 ; 297 : 621-7.
46. **Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH.** The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 242-50 ; 310-8.
47. **Falk E, Shah P, Fuster V.** Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995 ; 92 : 657-71.
48. **Libby P.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001 ; 104 : 365-72.
49. **Davies MJ.** The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1312-3.
50. **Little WC, Constantinescu M, Robert J et al.** Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988 ; 78 : 1157-66.
51. **Ojio S, Takatsu H, Tanaka T et al.** Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000 ; 102 : 2063-9.
52. **Varnava AM, Mills PG, Davies MJ.** Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002 ; 105 : 939-43.
53. **Rioufol G, Finet G, Ginon I et al.** Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndromes; a three-vessels intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002 ; 106 : 804-8.
54. **Knatterud GL, Bourassa MG, Pepine CJ et al.** Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 : 11-20. Erratum in : *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 842.
55. **Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V et al.** Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996 ; 77 : 1273-7.
56. **Kjekshus J, Gilpin E, Cali G and al.** Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990 ; 1143-50.
57. **Pyörälä K, persen TR, Kjekshus J et al.** Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary artery disease: subgroup analysis of the Scandinavian simvastatin survival study. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 614-20.
58. **Sacks FM, Tonkin AM, Craven T et al.** Coronary heart disease in patients with low LDL-Cholesterol. Benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002 ; 105 : 1424-8.
59. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2003 ; 361 : 2005-16.
60. **Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al.** Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 410-8.
61. **Conroy RM, Piörälä K, Fitzgerald AP et al.** Estimation of ten-years risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 897-1003.
62. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS).** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13. (Erratum *BMJ* 1999 ; 318 : 29.)

Références (suite)

63. **Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al.** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62
64. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.** The seventh report of the joint committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JNC 7 report. *Jama* 2003;289:2560-72
65. **American Diabetes Association.** Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 1998 (Suppl. 1) : S23-S31.
66. **Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al.** Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1997 ; 96 : 4239-45.
67. **Heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study investigators.** Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000 ; 355 : 253-9.
68. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: randomised double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* published online September 1st, 2003.
69. **Antiplatelet trialists' collaboration.** Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994 ; 308 : 71-2 ; 81-106.
70. **ETDRS Investigators.** Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992 ; 268 : 1292-300.
71. **Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al.** Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002 ; 90 : 625-7.
72. **Malmberg K, Ryden L, Eferdic S et al.** Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetes patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study); effect on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 57-65.
73. **Turner RC, Mills H, Neil HAW et al.** Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998 ; 316 : 823-8.
74. **Okin PM, Prineas RJ, Grandits G et al.** Heart rate adjustment of exercise-induced ST-segment depression identifies men who benefit from a risk factor reduction program. *Circulation* 1997 ; 96 : 2899-904.
75. **Gaede P, Vedel P, Larsen N et al.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-93.
76. **Yusuf S, Zucher D, Peduzzi P et al.** Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass trialists collaboration. *Lancet* 1994 ; 344 : 1116-21.
77. **Blumenthal RS, Cohn G, Schulman S.** Medical therapy versus coronary angioplasty in stable coronary artery disease. A critical review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36 : 668-73.
78. **Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC et al.** Asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study: Outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 594-605.
79. **Mak K, Faxon DP.** Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 1087-103.
80. **BARI investigators.** Seven-years outcome in the Bypass Angioplasty revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 1122-9.
81. **Abizaid A, Costa MA, Centemero M et al.** Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insight from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001 ; 104 : 533-8.
82. **Feit F, Brooks MM, Sopko G et al.** Long-term clinical outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Registry. *Circulation* 2000 ; 101 : 2795-802.
83. **Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C et al.** Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 476-85.
84. **Elezi S, Kastrati A, Pache J et al.** Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 1866-73.
85. **Van Belle E, Bauters C, Hubert E et al.** Restenosis rate in diabetic patients. A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997 ; 96 : 1454-60.
86. **Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG et al.** Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) Diabetic substudy. *Circulation* 1999 ; 100 : 2477-84.
87. **Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM et al.** Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 15 : 922-8.
88. **Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al.** A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1773-8.
89. **Moses JW, Leon MB, Popma JL et al.** Sirolimus-eluting stent versus standard stent in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1315-23.
90. **Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al.** ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA); a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-58.
91. **Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F et al.** High Incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000 ; 47 : 37-44.
92. **Becker A, Bos G, de Vegt F et al.** Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with non-diabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 1406-13.
93. **Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG et al.** The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 1717-23.
94. **Faglia E, Favales F, Calia P et al.** Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from Milan Study on atherosclerosis and diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2032-6.

Références (suite)

95. **Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ et al.** The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 954-60.
96. **Detournay B, Vauzelle-Kervroedan F, Charles MA et al.** Epidemiology, management and costs of type 2 diabetes in France in 1998. *Diabetes Metab* 1999 ; 25 : 356-65.
97. **Myers RH, Kiely DK, Cupples LA et al.** Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease. The Framingham study. *Am Heart J* 1990 ; 120 : 963-9.
98. **Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al.** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 ; 97 : 1837-47.
99. **Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al.** ACC/AHA 2002. Guideline update for exercise testing. Summary article. A report of American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation* 2002 ; 106 : 1883-92.
100. **Criqui MH, Langer RD, Fronck A et al.** Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 381-6.
101. **Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ et al.** Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 1990 ; 120 : 1073-7.
102. **Darbar D, Gillespie N, Main G et al.** Prediction of late cardiac events by dipyridamole thallium scintigraphy in patients with intermittent claudication and occult coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 : 736-40.
103. **Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J et al.** Diabetes mellitus. Subclinical cardiovascular disease and risk of incident of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:823-9.
104. **Ponsonaille J, Fabry R, Chapou M et al.** Silent ischemic heart diseases in patients with peripheral arterial diseases. Screening and 5-year prognosis in a population of 418 patients. *Arch Mal Cœur* 1991 ; 84 : 1407-11.
105. **Dinneen SF, Gerstein HC.** The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependant diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1413-8.
106. **Rutter MK, Wahid ST, McComb JM et al.** Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 56-61.
107. **Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al.** Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance. An integrated index of vascular function? *Circulation* 2002 ; 106 : 2085-90.
108. **O'Leary DH, Joseph F, Polak JF et al.** For the cardiovascular health study collaborative group. Carotid artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 14-22.
109. **Ridker PM, Buring JE, Cook NR et al.** C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003 ; 107 : 391-7.
110. **Maser Re, Mitchell BD, Vinik AI et al.** The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1895-901.
111. **Hosoi M, Sato T, Yamagami K et al.** Impact of diabetes on coronary stenosis and coronary artery calcification detected by electron-beam computed tomography in symptomatic patients. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 696-701.
112. **Paillole C, Ruiz J, Juliard JM et al.** Non-invasive identification of severe coronary artery disease in patients with long-standing diabetes mellitus. *Eur J Med* 1992 ; 1 : 464-8.
113. **Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL.** Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990 ; 81 : 899-906.
114. **Kannel WB, Gordon T, Castelli WP.** Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1970 ; 72 : 813-22.
115. **Paillole C, Ruiz J, Juliard JM et al.** Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia* 1995 ; 38 : 726-31.
116. **Rubler S, Gerber D, Reitano J et al.** Predictive value of clinical and exercise variable for detection of coronary artery disease in men with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987 ; 59 : 1310-3.
117. **Gerson MC, Khoury JC, Hertzberg VS, Fischer EE, Scott RC et al.** Prediction of coronary artery disease in a population of insulin-requiring diabetic patients: results of an 8-year follow-up study. *Am Heart J* 1988 ; 116 : 820-6.
118. **Koistinen MJ, Huikuri HV, Pirttiaho H et al.** Evaluation of exercise electrocardiography and thallium tomographic imaging in detecting asymptomatic coronary artery disease in diabetic patient. *Br Heart J* 1990 ; 63 : 7-11.
119. **Cosson E, Paycha F, Paries J et al.** Selecting silent coronary stenosis with stratifying cardiac risk in patients with diabetes. ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy. *Diabet Metab* (in press).
120. **Vanzetto G, Halimi S, Hammod T et al.** Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 19-26.
121. **Boudreau RJ, Strony JT, du Cret RP et al.** Perfusion thallium imaging of type 1 diabetes with end stage renal disease: comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. *Radiology* 1990 ; 175 : 103-5.
122. **Kumar R, Patel CD, Marwah A et al.** Detection of coronary artery disease by stress thallium scintigraphy in diabetic patients. *Nucl Med Commun* 2001 ; 22 : 287-9.
123. **Machecourt J, Longere P, Fagret D et al.** Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 23 : 1096-106.
124. **Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J.** Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999 ; 100 : 1521-7.

Références (suite)

125. **Hachamovitch R, Hayes S, Friedmann JD et al.** Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans. *Circulation* 2003 ; 41 : 1329-40.
126. **Kang X, Berman DS, Lewin HC et al.** Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999 ; 138 : 1025-32.
127. **Faglia E, Favales F, Calia P et al.** Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2032-6.
128. **De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR.** Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002 ; 90 : 827-32.
129. **Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T et al.** Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 19-26.
130. **Giri S, Shaw LJ, Murthy DR.** Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002 ; 105 : 32-40.
131. **Takeishi Y, Chiba J, Abe S et al.** Noninvasive identification of left main and three-vessel coronary artery by thallium-201 photon emission computed tomography during adenosine infusion. *Ann Nucl Med* 1994 ; 8 : 1-7.
132. **Romanens M, Gradel C, Saner H et al.** Comparison of 99mTc-sestamibi lung/heart ratio, transient of ischaemic dilation and perfusion defect size for the identification of severe and extensive coronary heart disease. *Eur J Nucl Med* 2001 ; 28 : 907-10.
133. **Williams KA, Schneider CM.** Increased stress right ventricular activity on dual isotope perfusion SPECT: a sign of multivessel and/or left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 420-7.
134. **Lebtahi NE, Stauffer JC, Delaloye AB.** Left bundle branch block and coronary artery disease: accuracy of dipyridamole thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with exercise antero-septal perfusion defects. *J Nucl Cardiol* 1997 ; 4 : 266-73.
135. **Tandogan I, Yetkin E, Yanik A et al.** Comparison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001 ; 17 : 339-45.
136. **Elhendy A van Domburg RT, Poldermans D et al.** Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 1797-802.
137. **Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR et al.** Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1074-8.
138. **Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW.** Prognostic stratification of diabetic patient by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 1551-7.
139. **Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS et al.** The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 661-9.
140. **Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al.** ACC/AHA/ACP-ASIM guide lines for the management of patients with chronic stable angina: a report from the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 2092-197. (Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 314).
141. **Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML et al.** Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 789-800.
142. **Delahaye F, Bory M, Cohen A et al.** Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë. *Arch Mal Cœur* 2001 ; 94 : 697-725.