

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Constantine 3 Salah Bounider
Faculté de Médecine
Département de Médecine



*Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse
chez le diabétique type 2
Apport de la mesure de l'épaisseur intima-media
carotidienne et de l'index de pression systolique*

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat
en Sciences Médicales en
Médecine interne

par

Dr BENABDERRAHMANE Houda

Année Universitaire
2021-2022

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Constantine 3 Salah Bounider
Faculté de Médecine
Département de Médecine



Thèse
Pour l'obtention du diplôme de Doctorat
en Sciences Médicales

*Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse
chez le diabétique type 2
Apport de la mesure de l'épaisseur intima-media
carotidienne et de l'index de pression systolique*

Présentée par:

Dr BENABDERRAHMANE Houda
Maitre assistante en Médecine Interne
CHU Constantine

Directeur de thèse : Pr ROULA Daoud Université de Constantine
Co-Directeur de thèse : Pr VERGÈS Bruno Université de Bourgogne France
Président du Jury : Pr MALEK Rachid Université de Sétif
Membres du Jury : Pr OTMANI Fifi Université d'Alger
Pr TRICHINE Aziz Université de Constantine
Pr LAKEHAL Abdelhak Université de Constantine

Année Universitaire
2021-2022

Remerciements

Au Pr Daoud Roula, je vous remercie d'avoir accepté de me diriger dans ce travail
Votre expertise scientifique de qualité a toujours été d'une grande aide dans mon travail quotidien au service ainsi que dans la réalisation de cette thèse
Votre brillant parcours universitaire en médecine interne et en diabétologie est reconnu. Votre compétence et votre expérience du terrain ont permis la formation de nombreuses générations d'internistes. Comme eux tous, vous m'avez guidé dans l'accomplissement de ma carrière d'interniste avec rigueur et bienveillance
Je vous remercie pour votre disponibilité, votre confiance, vos conseils, et votre soutien.

Au Pr Bruno Vergès, je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail.
Votre parcours universitaire en endocrinologie et plus particulièrement en diabétologie et lipidologie en France et à l'international, n'est plus à rappeler
Votre enthousiasme, lors de la présentation initiale de mon projet, a été pour moi un véritable catalyseur. Votre expertise spécialisée de ma proposition de projet de thèse, par la suite, a permis d'asseoir les bases essentielles de ce travail
Je vous remercie pour votre écoute, vos conseils méthodologiques, votre confiance, votre soutien et votre disponibilité.

Au Pr Rachid Malek, je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de soutenance de ma thèse. Je suis très honorée de votre présence de par votre parcours universitaire très riche. Votre expertise spécialisée en diabétologie est reconnue en Algérie et à l'international. Avant de diriger le service de médecine interne du CHU de Sétif, votre brillant parcours a débuté au sein de notre service au CHU de Constantine
Ce retour aux sources pour juger mon travail est pour moi un très grand honneur.

Au Pr Fifi Otmani, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous avez formé de nombreuses générations d'internistes sur des dogmes scientifiques rigoureux. Votre présence est un très grand honneur.

Au Pr Aziz Trichine, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. La cardiologie est une spécialité médicale indissociable de la diabétologie et de la médecine interne. Votre expertise dans ce domaine a toujours été rigoureuse et de grande qualité.
Votre présence nous honore.

Au Pr Abdelhak Lakehal, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.
Je vous suis très reconnaissante de m'avoir appris les bases de l'analyse statistique d'une étude scientifique. Votre expertise et vos conseils lors de la proposition de ce projet ont été déterminants dans sa réalisation. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre confiance.

Au Pr Hocine Foudad, je vous remercie pour votre contribution à ce travail. Je vous exprime toute ma gratitude pour votre aide, votre rigueur scientifique, votre disponibilité et vos encouragements.

Au Dr Dalila Kaoula, vous avez contribué au recrutement de la majorité des patients de notre étude. Je vous remercie pour votre confiance, votre bienveillance, votre rigueur scientifique et votre soutien indéfectible.

Au Pr Mohamed Kheirreddine Bourahli, Vous avez accueilli les patients de notre étude dans votre unité d'explorations physiologiques au CHU Constantine
Votre prise en charge de qualité a été d'une grande aide pour l'avancement de notre étude. Je vous remercie pour votre bienveillante contribution.

Au Dr Djamel Benchiheb, Dr Nacira Semra, Dr Abdelmoutalib Madoui, Dr Katia Tiah et à toute l'équipe de radiologie du centre d'imagerie El Amane de Constantine :
Je vous adresse mes remerciements les plus chaleureux pour votre accueil, votre rigueur scientifique, votre générosité et votre soutien.

Au Dr Samir Dris spécialiste en médecine nucléaire, vous avez été le premier à connaître notre projet d'étude car la scintigraphie du myocarde représente le socle de notre travail
Je vous remercie pour votre accueil, votre disponibilité et votre confiance.

Au Dr Bilel Boutaghane spécialiste en cardiologie interventionnelle : votre expertise de qualité nous a été d'une grande aide. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour votre soutien.

A tous les médecins, généralistes, diabétologues, internistes ou résidents qui ont contribué au recrutement de nos patients avec une pensée particulière pour le **Dr A.Keghida, Dr I.Hamouda, et Dr N.Belaid**: Je vous remercie chaleureusement tous pour votre prise en charge, votre confiance et votre soutien.

Au Dr Riad Kimouche, je vous suis très reconnaissante pour votre contribution à ce travail. Votre aide a été précieuse dans le bon déroulement de ce projet. Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de médecine interne du CHU de Constantine et à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce projet : je vous adresse mes remerciements les plus chaleureux.

Dédicaces

A mon père paix à son âme : je te dédie cette thèse et te remercie pour les valeurs que tu m'as inculquées, pour ton soutien indéfectible, pour tes conseils, pour ta confiance et pour ton affection.

A ma mère : je te dédie également ce travail .Je te remercie pour tes encouragements, tes conseils, ta confiance, ton soutien permanent et pour ton affection sans limite.

A mon époux pour tous les sacrifices endurés lors de la préparation de ce travail. Ton soutien a été un pilier dans la réussite de ce projet. Je te remercie pour ta contribution, ta confiance, tes conseils et ton affection.

A mes filles pour leur affection inconditionnelle, leur aide, leurs conseils et leurs encouragements perpétuels

A ma sœur et à mes frères pour leurs encouragements, leur confiance inébranlable et leur soutien en toute circonstance

Une pensée pour mon oncle le **Pr Benabderrahmane Mohamed** paix à son âme : je te dédie cette thèse et te remercie de m'avoir fait découvrir la médecine interne. Ton parcours prestigieux en Suisse puis en Algérie a toujours suscité en moi admiration et respect.

Je te suis reconnaissante pour toutes les valeurs scientifiques que tu m'as inculquées : la rigueur du travail scientifique, le respect du patient, le raisonnement diagnostique approfondi et cette vision passionnante et avant-gardiste pour la recherche médicale.

A tous mes proches

A tous mes amis

A tous mes chers maitres.

SOMMAIRE

Liste des Figures	
Liste des Tableaux	
Liste des Annexes	
Abreviations	
Résumé	

Chapitre I : Introduction

I.1-Introduction.....	2
I.2-Problématique et objectif du sujet.....	2

Chapitre II : Rappels Bibliographiques et état actuel des connaissances

II-Rappels Bibliographiques et état actuel des connaissances	8
II.1-Diabète de type 2	8
II.1.1-Définition.....	8
II.1.2-Critères diagnostiques du diabète sucré.....	8
II.1.3-Classification du diabète.....	9
II.1.4-Epidémiologie du diabète Sucré : Etat des lieux en Algérie	9
II.1.5-Physiopathologie du diabète type 2	10
II.1.6-Complications dégénératives du diabète type 2.....	11
II.1.6.1-Mécanismes physiopathologiques des complications vasculaires du diabète de type 2	12
II.1.6.2-Macroangiopathie	14
A-Définition	14
B-Les complications macroangiopathiques	14
II.1.6.3-Microangiopathie.....	15
A-Définition	15
B-Les complications microangiopathiques	15
II.2- Ischemie Myocardique Silencieuse	16
II.2.1-Introduction	16
II.2.2-Définition de l'ischémie myocardique silencieuse.....	17
II.2.3- Historique	17
II.2.4- Physiopathologie de l'ischemie myocardique silencieuse	18
A-Rappel physiologique : endothélium vasculaire et ses fonctions.....	18
B-Mécanismes physiopathologiques de l'IMS	21
II.2.5-Examens paracliniques de dépistage de l'IMS.....	24
A. L'Épreuve d'effort ou test ergométrique	25
B-L'Imagerie de stress.....	25
C-Coroscanner et score calcique.....	26

D-La coronarographie	30
II.2.6-Stratégie de dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique type 2	30
A-Introduction et historique	30
B- Recommandations des sociétés savantes pour le dépistage de l'IMS	30
C- Intérêt pronostique du dépistage de l'IMS	35
D- Principales études pour ou contre le dépistage de l'IMS	36
II.2.7-Les facteurs prédictifs de l'IMS	39
II.2.7.1 -Marqueurs biochimiques prédictifs d'IMS	41
A-CRPus (C reactive protein ultrasensible)	41
B-Fibrinogène	42
C-Homocystéine	42
D-Acide urique	43
E-NT-proBNP	43
F-Ostéoprotégérine	44
G-Microalbuminurie	44
II.2.7.2 -Marqueurs non biochimiques prédictifs d'IMS	45
A- Mesure de la surface de l'oreillette gauche (OG)	45
B-Mesure du volume du ventricule gauche (VG)	45
C-Mesure du score de risque UKPDS:« <i>The UKPDS risk engine</i> »	46
D-Mesure du score calcique coronaire : score CAC	47
E-Autres scores de dépistage de l'IMS: les scores cliniques	48
II.3- Epaisseur intima-media carotidienne (EIMc)	48
II.3.1- Aspects physiopathologiques de la mesure de l'EIMc	48
II.3.2- Mesure de l'épaisseur intima-media carotidienne	49
A-Technique de mesure	49
B-Recommandations et consensus pour la mesure de l'EIMc	49
C-Relation EIMc et les facteurs de risque cardiovasculaire	50
D-Valeurs normales et pathologiques de l'EIMc	51
II.3.3- Les recommandations des sociétés savantes	52
II.3.4- Epaisseur intima-média carotidienne et dépistage de l'IMS	52
II.4-Index de pression systolique (IPS)	54
II.4.1 Historique	54
II.4.2-Définition	55
II.4.3-Technique de mesure de l'IPS	55
A-Rappel anatomique des artères des membres inférieurs et choix des sites artériels pour la technique de l'IPS	55
B-Matériel et technique	56

C-Méthodes de calcul de l'IPS	57
D-Interprétation des résultats et limites de l'IPS	60
II.4.5- IPS et dépistage de l'IMS	62
II.4.6- Recommandations des sociétés savantes pour l'AOMI diabétique et pour la mesure de l'IPS chez le diabétique	64

Chapitre III : Objectifs de l'étude, patients et méthodes

III.1 - Objectifs de l'étude	67
III.1.1- Objectif principal.....	67
III.1.2- Objectifs secondaires.....	67
III.2- Patients et méthodes	67
III.2.1- Patients	67
A- Critères d'inclusion.....	67
B-Critères d'exclusion	67
III.2.2- Méthodes	68
III.2.2.1-Recrutement	68
III.2.2.2-Protocole d'étude.....	68
A-Formulaire pour le protocole d'etude	68
B- Définition des variables.....	68
C-Bilan paraclinique	71
D-Statistiques	74

Chapitre IV : Résultats

IV.1-Description de la population totale	77
IV.1.1-Sexe.....	77
IV.1.2-Age des patients	77
IV.1.3-Durée du Diabète Sucré de la population étudiée	78
IV.1.4-Facteurs de risque cardiovasculaire de la population.....	78
IV.1.5- Description des Paramètres Biologiques de la Population.....	79
A- Glycémie	79
B- Hémoglobine Glyquée (HbA1c)	80
C-Créatininémie	80
D- Lipidogramme.....	80
E- Indice d'Athérogénicité:(cholestérol total/HDLc).....	83
F- Fibrinogène.....	83
G- Protéine C-Réactive (CRP).....	84
H-Body Mass Index (BMI)	84
IV.1.6- Complications Dégénératives du Diabète	85
A- Rétinopathie	85

B- Neuropathie Autonome Cardiaque (NAC).....	85
C- Neuropathie Périphérique.....	86
D-Dysfonction érectile	86
IV.1.7- Complications Macroangiopathiques: Etude des différents axes vasculaires.....	87
A-Artères Carotides : Mesure de l'Épaisseur Intima-Media carotidienne : EIMc	87
B- Artères coronaires: Dépistage IMS par épreuve d'effort sur tapis et scintigraphie myocardique au Dipyridamole	91
C- Artères des membres inférieurs: Dépistage de l'AOMI par la mesure de l'IPS et l'échodoppler des artères des membres Inférieurs	93
IV.1.8 -Traitement des patients à IMS positive (quelque soit le résultat de l'EE) sur la population complète	98
IV.2 -Description de la population « cible » de l'étude.....	98
IV.2.1- Age, sexe et durée du diabète.....	98
IV.2.2-Facteurs de risque cardiovasculaire	99
A-BMI, tour de taille, rapport tour taille sur tour Hanches (RTH).....	100
B-Tabagisme	101
C- Hypertension Artérielle (HTA).....	102
D- Sédentarité.....	102
E-Antécédents cardiovasculaires familiaux précoces	103
F-Athérome Carotidien	103
G- Atherome des artères des membres inférieurs selon l'échodoppler des membres inférieurs.....	104
H-Dyslipidémie	104
I- Microalbuminurie	105
IV.2.3-Paramètres biochimiques de la population cible.....	105
A-Glycémie à jeun	105
B- Hémoglobine glyquée (HbA1c).....	106
C-Creatininémie et Uricémie	106
D-Bilan lipidique.....	107
E- Indice d'athérogenicité (cholestérol total/HDLc).....	109
F- Fibrinogène.....	110
G- CRP.....	110
IV.2.4-Complications macro et microangiopathiques	111
A-Rétinopathie	111
B- Neuropathie Autonome Cardiaque (NAC).....	112
C- Neuropathie périphérique (NP).....	112
D-Athérome Carotidien : Mesure de l'EIMc	113
E-Athérome des Membres Inférieurs et mesure de l'IPS.....	115

F- Athérome Coronaire	118
G- Mediacalcose.....	119
IV.2.5-Traitement de la population d'étude	120
IV.2.6-Score UKPDS risk	121
IV.3-Résultats de notre étude	121
IV.3.1- Fréquence de l'IMS, selon la scintigraphie myocardique, dans notre population d'étude à Epreuve d'Effort Maximale Négative.....	122
IV.3.2-Resultats pour l'objectif principal.....	123
IV.3.2.1- Résultats sur la population cible complète (sans sous groupes)	123
IV.3.2.2- Sous-populations de la Population cible	126
A-Sous-population selon le sexe.....	126
B-Sous-population avec anomalies lipidiques	130
C-Sous-populations avec NAC (Neuropathie Autonome Cardiaque)	133
D-Sous-populations avec Neuropathie Périphérique	134
E-Sous-populations avec obésité abdominale: RTH:TT/TH élevé.....	136
F-Sous-populations avec mediacalcose radiologique	138
G-Sous-populations avec sédentarité	140
H-Autres sous-populations.....	142
IV.3.3-Resultats pour les objectifs secondaires.....	144
IV.3.3.1- Protocole de dépistage de l'IMS	144
IV.3.3.2-Comparaison des sensibilités diagnostiques des 2 protocoles	145

Chapitre V : Discussion

V-Discussion	151
V.1-Fréquence de l'IMS chez les diabétiques de type 2	151
V.2- Apport de la mesure de l'EIMc et de l'IPS dans la prédiction de l'IMS	153
V.2.1 Apport de la mesure de l'EIMc moyenne dans la prédiction de l'IMS.....	153
A-Chez l'ensemble de la population de 35 à 75 ans	153
B-Chez la population de plus de 60 ans ou durée du diabète supérieure à 10ans (critères ALFEDIAM en âge et durée)	154
C-Chez les groupes spécifiques	156
V.2.2 Apport de la mesure de l'EIMc maximale dans la prédiction de l'IMS.....	157
V.2.3-Apport de l'Index de pression systolique pour le dépistage de l'IMS	158
A- Chez l'ensemble de la population de 35 à 75 ans	158
B-Chez la population de plus de 60 ans ou avec durée du diabète supérieure à 10ans (ALFEDIAM –âge, durée du diabète).....	159
C-Chez les groupes spécifiques	160
D-Cas particuliers d'index de pressions systoliques.....	161
V.3-Limites de notre étude	162

VI-Recommandations et perspectives.....	162
VII-Conclusion.....	164

Bibliographie

Annexes

Liste des Figures

Figure 1 :Physiopathologie du diabète type 2	11
Figure 2 : Physiopathologie de l'athéromatose diabétique	13
Figure 3 : Dysfonction endothéliale et hyperglycémie	18
Figure 4 : stimuli de la production de NO et d'endotheline par la cellule endothéliale.....	19
Figure 5 : Actions anti et procoagulantes de l'endothélium	20
Figure 6 : Cascade ischémique et examens de dépistage correspondants	22
Figure 7 : Biosynthèse du NO	23
Figure 8 : Interactions des facteurs de risque traditionnels et non traditionnels chez le diabétique	40
Figure 9 : Mécanismes et implication de différents biomarqueurs dans la pathogenèse de l'insuffisance cardiaque	40
Figure 10 : Représentation schématique des différentes étapes de la formation de la strie lipidique.....	41
Figure 11 : EIMc à l'échodoppler en mode B	49
Figure 12 : Schéma de l'arbre carotidien : différentes mesures selon consensus de Mannheim.....	50
Figure 13 : Vue longitudinale de l'artère carotide commune.....	50
Figure 14 : Mesure et calcul de l'IPS : diagnostic de l'AOMI	57
Figure 15 : Différentes méthodes de calcul de l'IPS avec exemple de calcul.....	60
Figure 16 : Distribution de la population totale en fonction du sexe	77
Figure 17 : Distribution de la population totale en fonction de l'âge.....	77
Figure 18 : Distribution de la population totale en fonction de la durée du diabète.....	78
Figure 19 : Pourcentage des différents groupes de la population totale en fonction de leur nombre de facteurs de risque (A :population complète et B :population en fonction du sexe).....	79
Figure 20 : Distribution de la population totale en fonction de la glycémie à jeun (A :population complète et B:population en fonction du sexe).....	79
Figure 21 : Distribution de la population totale en fonction de l'HbA1c (A :population complète et B :population en fonction du sexe)	80
Figure 22 : Distribution de la population totale en fonction du cholestérol total (A :population complète et B : population en fonction du sexe).....	80
Figure 23 : Distribution de la population totale en fonction du HDLc (A :population complète et B :population en fonction du sexe)	81
Figure 24 : Distribution de la population totale en fonction du HDLc (A :population complète et B :population en fonction du sexe)	81
Figure 25 : Distribution de la population totale en fonction des TGL (A :population complète et B:population en fonction du sexe)	82

Figure 26: Distribution de la population totale en fonction du non HDLc (A :population complète et B :population en fonction du sexe)	82
Figure 27: Distribution de la population totale en fonction de l'indice d'atherogenicité (A: population complète et B: population en fonction du sexe)	83
Figure 28: Distribution de la population totale en fonction du fibrinogène (A :population complète et B : population en fonction du sexe)	83
Figure 29: Distribution de la population totale en fonction de la CRP (A :population complète et B : population en fonction du sexe)	84
Figure 30: Distribution de la population totale en fonction du BMI (A :population complète et B :population en fonction du sexe)	84
Figure 31: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une rétinopathie (A :population complète et B :population en fonction du sexe).....	85
Figure 32: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une NAC (A :population complète et B :population en fonction du sexe).....	85
Figure 33: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une neuropathie périphérique (A :population complète et B :population en fonction du sexe). 86	86
Figure 34: Distribution de la population hommes en fonction de la présence d'une dysfonction érectile.....	86
Figure 35: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une microalbuminurie (A : population complète et B:population en fonction du sexe)	87
Figure 36: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une surcharge athéromateuse carotidienne (A: population complète et B: population en fonction du sexe)	87
Figure 37: Distribution de la population totale selon l'EIMc moyenne	88
Figure 38: Interprétation des valeurs de l'EIMc moy de la population totale selon les 3 référentiels :A :PARC study, B :AXA study et C : normes Algérie	88
Figure 39: Distribution de la population totale selon l'EIMc maximale	89
Figure 40: Interprétation des valeurs EIMc max de la population totale selon les 3 référentiels A :PARC study, B :AXA study et C :normes Algérie	90
Figure 41: Distribution des plaques athéromateuses carotidiennes dans la population totale (A : population complète et B :population en fonction du sexe).....	90
Figure 42: Distribution de la population totale en fonction des résultats de l'épreuve d'effort (A : population complète et B :population en fonction du sexe)	91
Figure 43 : Fréquence des anomalies de perfusion myocardique à la scintigraphie myocardique chez la population totale (A: population complète et B: population selon le sexe).....	92
Figure 44: Distribution selon la sévérité des anomalies de perfusion myocardique chez la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe).....	92
Figure 45: Résultats des coronarographies chez les patients à IMS positive de la population totale (A: population complète et B : population selon le sexe).....	93

Figure 46 : Résultats de l'échodoppler des artères des membres inférieurs dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe).....	94
Figure 47 : Distribution des résultats de la mesure de l'IPSh dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe).....	94
Figure 48 : Distribution de l'IPSh avec résultat normal dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe).....	95
Figure 49 : Distribution des résultats de la mesure l'IPSh pathologique dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe).....	95
Figure 50 : Distribution des résultats de la mesure de l'IPSh dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe).....	96
Figure 51 : Distribution de l'IPSh avec résultat normal dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe).....	96
Figure 52 : Distribution des résultats de la mesure de l'IPSh pathologique dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe).....	97
Figure 53 : Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une médialcalcosse radiologique (A : population complète et B : population selon le sexe).....	97
Figure 54 : Traitements des patients à IMS positive de la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe).....	98
Figure 55 : Distribution de la population cible selon sexe	99
Figure 56 : Distribution de la population cible selon l'âge	99
Figure 57 : Distribution de la population cible selon la durée du diabète	99
Figure 58 : Distribution de la population cible en fonction du nombre de facteurs de risque (A : population complète et B : population selon le sexe).....	100
Figure 59 : Distribution de la population cible selon le BMI (A : population complète et B : Population selon le sexe).....	100
Figure 60 : Distribution de la population cible selon le tour de taille (A : population complète et B : population selon le sexe).....	101
Figure 61 : Distribution de la population cible selon le rapport tour de taille/tour de hanches(RTH) (A : population complète et B : population selon le sexe).....	101
Figure 62 : Distribution de la population cible selon la notion de tabagisme (A : population complète et B: population selon le sexe).....	102
Figure 63 : Distribution de la population cible selon l'existence d'une HTA (A : population complète et B : population selon le sexe).....	102
Figure 64 : Distribution de la population cible selon l'existence d'une sédentarité (A : population complète et B :population selon le sexe).....	103
Figure 65 : Distribution de la population cible selon l'existence d'antécédents cardiovasculaires précoces (A : population complète et B :population selon le sexe).....	103
Figure 66 : Distribution de la population cible selon l'existence d'une surcharge athéromateuse carotidienne(A : population complète et B :population selon le sexe).....	104

Figure 67: Distribution de la population cible selon l'existence d'un atherome des arteres des membres inferieurs à l'echodoppler (A : population complète et B :population selon le sexe).....	104
Figure 68: Distribution de la population cible selon l'existence d'une dyslipidémie (A : population complete et B :population selon le sexe).....	105
Figure 69 : Distribution de la population cible selon l'existence d'une microalbuminurie (A : population complete et B : population selon le sexe).....	105
Figure 70: Distribution de la population cible selon l'existence d'une hyperglycémie à jeun (A : population complete et B : population selon le sexe).....	106
Figure 71: Distribution de la population cible selon l'HbA1c (A : population complete et B : population selon le sexe)	106
Figure 72: Distribution de la population cible selon la creatininemie (A) et selon l'uricemie (B)	107
Figure 73: Distribution de la population cible selon le taux sérique du cholestérol total (A : population complete et B : population selon le sexe).....	107
Figure 74: Distribution de la population cible selon le taux sérique du HDLc (A : population complete et B : population selon le sexe).....	108
Figure 75: Distribution de la population cible selon le taux sérique du LDLc (A : population complete et B : population selon le sexe).....	108
Figure 76: Distribution de la population cible selon le taux sérique du non HDLc (A : population complete et B : population selon le sexe).....	109
Figure 77: Distribution de la population cible selon le taux sérique des TGL (A : population complete et B : population selon le sexe).....	109
Figure 78 : Distribution de la population cible selon l'indice d'atherogenicité (A : population complète et B : population selon le sexe).....	110
Figure 79 : Distribution de la population cible selon le taux sérique du fibrinogène (A : population complète et B : population selon le sexe).....	110
Figure 80: Distribution de la population cible selon la CRP (A : population complète et B : population selon le sexe)	111
Figure 81: Distribution de la population cible selon la présence d'une rétinopathie (A : population complète et B :population selon le sexe).....	111
Figure 82 : Distribution de la population cible selon la présence d'une NAC (A : population complète et B :population selon le sexe).....	112
Figure 83: Distribution de la population cible selon la présence d'une neuropathie périphérique (A : population complète et B : population selon le sexe)	112
Figure 84 : Distribution de la population cible selon les resultats de mesure de l'EIMc moyenne	113
Figure 85 : Interprétation des valeurs EIMc moy de la population selon les 3 référentiels: A : PARC study, B : AXA study et C :normes Algérie	113

Figure 86: Distribution de la population cible selon les resultats de mesure de l'EIMc maximale	114
Figure 87: Interprétation des valeurs EIMc max de la population cible selon les 3 référentiels : A :PARC study, B :AXA study et C :normes Algérie	115
Figure 88 : Distribution de la population cible à EE négative selon l'IPSh (selon l'interprétation traditionnelle de l'IPS) (A : population complète et B : population selon le sexe).....	116
Figure 89: Distribution de la population cible à EE négative selon l'IPSh (selon interprétation ACCF/AHA 2011 de l'IPS) (A : population complète et B : population selon le sexe).....	116
Figure 90: Distribution de la population cible à EE négative selon l'IPSh (selon l'interprétation traditionnelle de l'IPS) (A : population complète et B : population selon le sexe).....	117
Figure 91: Distribution de la population cible à EE négative selon l'IPSh (selon l'interprétation ACCF/AHA 2011de l'IPS) (A : population complète et B : population selon le sexe)	118
Figure 92: Fréquence de l'IMS dans la population cible à EE négative (A : population complète et B : population selon le sexe).....	118
Figure 93: Sévérité de l'IMS dans la population cible à EE négative (A : population complète et B : population selon le sexe).....	119
Figure 94: Résultats de la coronarographie chez les 19 cas d'IMS positives de la population cible (A : population complète et B : population selon le sexe).....	119
Figure 95: Distribution de la population cible en fonction de la présence d'une mediocalcose (A : population complète et B : populations selon le sexe)	120
Figure 96: Traitements des patients à IMS positive de la population cible à EE negative (A : population complète et B : population selon le sexe).....	120
Figure 97: score UKPDS chez la population cible à EE négative (A) et chez le groupe avec IMS positive de cette population cible (B).....	121
Figure 98 : Distribution du groupe IMS positive de la population cible en fonction du sexe	122
Figure 99 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la population cible complete avec age durée ALFEDIAM	126
Figure 100 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb) dans la sous- population hommes de la population cible.....	127
Figure 101 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb) dans la sous- population hommes age durée ALFEDIAM de la population cible.....	128
Figure 102 : Courbe ROC pour l'IPS moyen dans la sous-population hommes age durée ALFEDIAM de la population cible	129

Figure 103 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population avec dyslipidemie de la population cible avec age et durée du diabete	131
Figure 104 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population avec HDLc bas de la population cible avec age et durée ALFEDIAM	133
Figure 105 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population avec NAC de la population cible	134
Figure 106 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec neuropathie peripherique de la population cible	135
Figure 107 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population avec neuropathie peripherique avec age et durée ALFEDIAM de la population cible	136
Figure 108 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb)dans la sous-population avec obesité abdominale(RTH élevé) de la population cible avec age et durée ALFEDIAM.....	138
Figure 109 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb)dans la sous-population avec mediacalcose de la population cible.....	139
Figure 110 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb)dans la sous-population avec mediacalcose de la population cible avec age et durée ALFEDIAM	140
Figure 111 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb)dans la sous-population avec sedentarité de la population cible avec age et durée ALFEDIAM	141
Figure 112 : Algorithme de depistage de l'IMS en prevention primaire chez le diabetique à haut risque dans le cadre d'une EE maximale negative	144

Liste des Tableaux

Tableau I: Principales complications du diabète type 2 et mécanismes	11
Tableau II: Sensibilité et spécificité des différentes techniques d'imagerie cardiaque pour le dépistage d'une ischémie myocardique.....	24
Tableau III: Recommandations 1999 de la Mayo Clinic pour l'utilisation du score calcique chez les sujets asymptomatiques	27
Tableau IV: Stratification du risque par le score calcique	28
Tableau V: Recommandations des sociétés savantes dépistage de l'IMS 1995 -2013.....	31
Tableau VI: Recommandations des sociétés savantes pour le dépistage de l'IMS à partir de 2013	32
Tableau VII: stratification du risque cardiovasculaire chez les diabétiques selon les recommandations ESC/EASD 2019.....	33
Tableau VIII: Principaux arguments pour ou contre le dépistage de l'IMS.....	37
Tableau IX: Caractéristiques des principaux essais randomisés sur l'IMS chez les diabétiques.....	39
Tableau X : Classification hémodynamique- Corrélation IPS- AOMI	61
Tableau XI: Fréquence des facteurs de risque	78
Tableau XII : EIMc moyennes élevées : Fréquence en fonction du sexe et du référentiel	89
Tableau XIII : EIMc maximales élevées. Fréquence en fonction du sexe et du référentiel	90
Tableau XIV : Fréquence de l'IMS selon le mode de dépistage EE ou scintigraphie myocardique (infarctus exclu).....	91
Tableau XV : Resultats echodoppler des arteres des membres inferieurs de la population totale	93
Tableau XVI : EIMc moy élevées de la population cible : Fréquence en fonction du sexe et du référentiel.....	114
Tableau XVII : EIMc max élevées de la population cible :Fréquence en fonction du sexe et du référentiel	115
Tableau XVIII : Fréquence des anomalies de perfusion myocardique dans la population totale de 90 patients	121
Tableau XIX : Resultats de l'épreuve d'effort dans la population totale de 90 patients..	122
Tableau XX: Fréquence des anomalies de perfusion myocardique dans la population cible	122
Tableau XXI : Resultats de la courbe ROC pour les 4 outils (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la population cible complete	123
Tableau XXII : Criteres de depistage de l'IMS chez les diabetiques selon les recommandations ALFEDIAM 2004	123
Tableau XXIII : Effectifs de la sous-population dite ALFEDIAM age durée EE negative	124

Tableau XXIV: Effectifs de la sous-population ALFEDIAM avec microalbuminurie EE négative.....	124
Tableau XXV : Effectifs de la sous population ALFEDIAM avec athérome carotidien EE négative.....	125
Tableau XXVI: Resultats de la courbe ROC pour les 4 outils (EIM moy, EIM max, IPSh , IPSb) dans la population cible complete avec age durée ALFEDIAM.....	125
Tableau XXVII : Resultats de la courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max,IPSh,IPSb)dans le sous-population hommes de la population cible	126
Tableau XXVIII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population hommes age durée ALFEDIAM de la population cible avec age durée ALFEDIAM	127
Tableau XXIX : Resultats courbe ROC pour l'IPS moyen dans la sous population hommes age durée ALFEDIAM de la population cible	128
Tableau XXX : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population femmes de la population cible	129
Tableau XXXI: Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh,IPSb) dans la sous-population femmes age durée ALFEDIAM de la population cible	130
Tableau XXXII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population avec dyslipidemie de la population cible	130
Tableau XXXIII: Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population avec dyslipidemie de la population cible avec age et durée du diabète.....	131
Tableau XXXIV : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb)dans la sous-population avec HDLc bas de la population cible	132
Tableau XXXV: Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh,IPSb)dans la sous-population avec HDLc bas de la population cible avec age et durée ALFEDIAM.....	132
Tableau XXXVI : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population avec NAC de la population cible	133
Tableau XXXVII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population avec NAC avec age et durée ALFEDIAM de la population cible	134
Tableau XXXVIII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec neuropathie peripherique de la population cible	135
Tableau XXXIX : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population avec neuropathie peripherique avec age et durée ALFEDIAM de la population cible	136

Tableau XL : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec obesité abdominale(RTH élevé) de la population cible	137
Tableau XLI : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec obesité abdominale(RTH élevé) de la population cible avec age et durée ALFEDIAM	137
Tableau XLII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec mediacalcosse de la population cible	138
Tableau XLIII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec mediacalcosse de la population cible avec age et durée ALFEDIAM.....	139
Tableau XLIV : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec sedentarité de la population cible	140
Tableau XLV : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec sedentarité de la population cible avec age et durée ALFEDIAM.....	141
Tableau XLVI : Resultats de la population du protocole d'étude avec EE negative vs sous-population du protocole d'étude avec EE negative avec « age durée ALFEDIAM ».....	143
Tableau XLVII : Moyennes des 2 populations à IMS positive dans la meme tranche age >60ans ou durée du diabete>10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test de Student	145
Tableau XLVIII : Taux de significativité de la comparaison des 2 populations à IMS positive dans la meme tranche age >60ans ou durée du diabete>10ans des 2 protocoles(notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test de Student..	146
Tableau XLIX : Moyennes des 2 populations à IMS positive dans la meme tranche age >60ans ou durée du diabete>10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test U de Mann-Whitney	146
Tableau L : Taux de significativité de la comparaison des 2 populations à IMS positive dans la meme tranche age >60ans ou durée du diabete>10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test U de Mann-Whitney	146
Tableau LI : Taux de significativité de la comparaison des 2 populations à IMS positive dans la meme tranche age >60ans ou durée du diabete>10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test de Moses.....	147
Tableau LII : Taux de significativité de la comparaison des 2 populations à IMS positive dans la meme tranche age >60ans ou durée du diabete>10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test Z de Kolmogorov-Smirnov ..	147
Tableau LIII : Resultats courbe ROC des outils EIMc IPS pour le depistage de l'IMS chez la population ALFEDIAM	148

Tableau LIV: Tableau comparatif des resultats de la sous-population du protocole d'etude avec EE negative et « age et durée ALFEDIAM » vs sous population selon le protocole ALFEDIAM avec EE litigieuse ou non concluante	149
Tableau LV : Prévalence de l'IMS chez les diabetiques : données nationales et internationales.....	151

Liste des Annexes

Annexe I : Arbre décisionnel : Stratégie de dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse selon les recommandations de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM)/Société Française de Cardiologie (SFC) 2004

Annexe II : Critères révisés pour le diagnostic du diabète sucré (ADA1997 et OMS 1999)

Annexe III : Critères diagnostiques du diabète sucré ADA 2010

Annexe IV : Critères diagnostiques du diabète sucré selon OMS 2006/2011 et ADA 2019

Annexe V : Recommandations diabète, pré-diabète et maladies cardiovasculaires ESC/EASD 2019

Annexe VI : Classification étiologique du diabète sucré selon ADA et OMS 1998

Annexe VII : Manifestations cliniques de la neuropathie autonome diabétique

Annexe VIII : Algorithme de stratification et de prise en charge du risque de maladie coronaire : dépistage de l'IMS chez le diabétique selon les recommandations SFD/SFC 2020

Annexe IX : Logiciel de calcul prêt à l'emploi: *The UKPDS Risk Engine*

Annexe X : Normes EIMc selon *The Clinical Health study*

Annexe XI : Normes EIMc selon *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*

Annexe XII : Normes EIMc selon *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*

Annexe XIII : Normes EIMc selon *The Bogalusa study*

Annexe XIV : Normes EIMc selon *The Edinburgh Artery Study*

Annexe XV : Normes EIMc selon *l'étude AXA*

Annexe XVI : Normes EIMc selon *The Malmo diet*

Annexe XVII : Normes EIMc selon *The Carotid Atherosclerosis Progression (CAPS) study* (région ouest de l'Allemagne)

Annexe XVIII : Normes EIMc selon *The 'Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire (PARC) Study*

Annexe XIX : Normes algériennes EIMc

Annexe XX : Principales études prospectives sur le risque relatif d'événements cardiovasculaires associés à l'EIMc

Annexe XXI : Principales études portant sur EIMc et diabète

Annexe XXII : Recommandations American Heart Association AHA 2012 pour la méthodologie de l'IPS

Annexe XXIII : Recommandations ESC/EASD 2019 pour le diagnostic de l'AOMI chez le diabétique

Annexe XXIV : Recommandations ESC/EASD 2019 : examens paracliniques pour la stratification du risque des diabétiques asymptomatiques

Annexe XXV : Formulaire du patient pour le protocole d'étude

Abréviations

ABI:Ankle Brachial Index

ABI-LOW:Ankle Brachial Index with the Lowest pressure in numerator

ABI-MEAN: Ankle Brachial Index Mean

ACCF : American College of Cardiology Foundation

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADA : American Diabetes Association

ADP : Adenosine DiPhosphate

AGE : Advanced Glycation End products

AHA : American Heart Association

ALFEDIAM : Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARIC : Atherosclerosis Risk in Communities

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BARDOT: Basel Asymptomatic High-Risk Diabetics' Outcome Trial

BARI 2D: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes

bat/mn:battements par minute

BMI : Body Mass index

CAC : Coronary Arterial Calcium

CAPS : Carotid Atherosclerosis Progression Study

CAVI : Cardio-ankle vascular index

CCTA: Coronary Computed Tomography Angiography

CD40: Cluster of differentiation 40

CHS: cardiovascular heart study

CIMT :Carotid Intima Media Thickness

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration

CML : cellules musculaires lisses

CRP : Protéine C Réactive

CRP_{us} :C reactive protein ultrasensible

CT : cholestérol total

DADDY-D: Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed earlyY in Diabetic patients?

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DIAD : Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics

DT1:Diabete de Type1

DT2 : Diabète de Type 2

DYNAMIT:Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes

EAPC : European Association of Preventive Cardiology

EASD : European Association for the Study of Diabetes

ECG : Électrocardiogramme

EE : Epreuve d'Effort

EIMc : Epaisseur Intima-media carotidienne
ENOS :Endothelial Nitric Oxide Synthase
ENTRED : Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
ESC : European Society of Cardiology
ESH : European Society of Hypertension
ETT:Exercise Tolerance Test
FACTOR64: Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64
FDS : FREMANTLE Diabetes Study
Fg/FDP: fibrinogène/produits de dégradation de la fibrine
FIELD : Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
FMT : Fréquence Maximale Théorique
GPV : Glycoprotéine V
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine Glyquée
HDL : High Density Lipoprotein
Heinz NR: Heinz Nixdorf Recall Study
Hg : Mercure
HGPO : Hyperglycémie Provoquée Orale
HTA : Hypertension artérielle
HVG : Hypertrophie du Ventricule Gauche
IAEA : International Atomic Energy Agency
IDF : International Diabetes Federation
IDM : Infarctus Du Myocarde
IFG : Impaired Fasting Glucose
IGT : Impaired Glucose Tolerance
IL-1 : Interleukine 1
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMS : Ischémie Myocardique Silencieuse
INSP : Institut National de Santé Publique
IPS : Index de Pression Systolique
IPsb : IPS pressions basses
IPSh : IPS à hautes pressions
IPSm : IPS à pression moyenne
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IVA : Interventriculaire Antérieure
IVL : Intraveineuse Lente
KIHD : Kuopio ischemic heart disease
LDL : Low Density Lipoprotein
MAPA: Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MCPI : Monocyte Chemotactic-protein-1
MDCS : Malmö Diet and Cancer study
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease study group
MESA : Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

MISAD: Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes
MP : Microparticules
MRFIT : Multiple Risk Factor Intervention Trial
mSV : millisieverts
NAC : Neuropathie Autonome Cardiaque
NCEP : National Cholesterol Education Program
NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Program- Third Adult Treatment Panel
NGSP : National Glycohemoglobin standardisation program
NO : Monoxyde d'Azote
OG : Oreillette Gauche
OMS : Organisation Mondiale de la santé
PAF : Platelet Activating Factor
PAI 1 : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène
PARC : Paroi Arterielle et Risque Cardio-Vasculaire
PAS : pression artérielle systolique
PDHS : Penn Diabetes Heart Study
PGI2 : Prostacyclines
PP : Pression Pulsée
PPI : Pléthysmographie Post-Ischémique
PREDICT : Personalised Responses to Dietary Composition Trial
PRISM : Prévalence and Risk factors for Silent Myocardial ischaemia
PROactive 11: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
PROCAM : Prospective Cardiovascular Munster study
RBS: Rancho Bernardo study
REACH: REduction of Atherothrombosis for Continued Health
ROC: Receiver Operating Characteristic
SCC : Score Calcique Coronaire
Scinti : scintigraphie
SCORE : Systematic Coronary Risk Evaluation
SDF : Société Francophone du Diabète
Se : sensibilité
SFC : Société française de cardiologie
SFICV : Société Française d'Imagerie Cardiaque et Vasculaire
sGC : Soluble guanylate cyclase
SIDIAP : Sistema d'Informacio per al Desenvolupament de la Investigacio en Atencio Primaria
SMI : Silent Myocardial Ischemia
Sp: spécificité
SPECT : Single Photon Emission Computerized Tomography
TAHINA: Transition Epidémiologique et Impact sur la Santé en Afrique du Nord
TASC: TransAtlantic Inter-Society Consensus
Tc 99 MIBI : Technetium Sestamibi
TcPO2 : pression transcutanée en oxygène du gros orteil
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TI 201 : thallium 201

TNF : Tumor Necrosis Factor

tPA : Activateur du Plasminogène tissulaire

TSMP : Tomoscintigraphie Myocardique de Perfusion

UA : unités Agatston

VCAM1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VG : Ventricule Gauche

VOP : Vitesse d'Onde de Pouls

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

VwF : Facteur de von Willebrand

W : Watts

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Selon l'étude de Framingham la présence du diabète multiplie par 2 le risque de maladie cardiovasculaire chez les hommes, et par 3 chez les femmes. Cependant, chez le diabétique, la maladie coronaire est souvent atypique et peut se présenter très souvent sous la forme d'une ischémie myocardique silencieuse (IMS). La prévalence de l'IMS varie largement de 10 à 50 %. Dans la littérature, une variante descriptive de l'IMS dite « *true ischemia ou clandestine ischemia* » est définie par une épreuve d'effort (EE) négative et une scintigraphie myocardique positive. En 2004, les recommandations de la SFD (Société Francophone du Diabète ex ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques) et de la SFC (Société Française de Cardiologie) ont validé le dépistage de l'IMS chez les diabétiques asymptomatiques à épreuve d'effort non concluante ou litigieuse excluant le dépistage des patients à EE négative. Or la sensibilité de l'EE n'est que de 50 à 67%. Par ailleurs, ces recommandations se sont avérées insuffisantes sous estimant la prévalence réelle de l'IMS telle que révélée par scintigraphie myocardique

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objectif de notre étude est d'établir un algorithme de dépistage de l'IMS chez des diabétiques à haut risque cardiovasculaire avec EE maximale négative. Cet algorithme utilisera des outils simples non invasifs « marqueurs de la macroangiopathie » à savoir l'index de pression systolique (IPS) et l'épaisseur intima media carotidienne (EIMc).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique. Le recrutement de patients diabétiques type 2 a été réalisé de janvier 2013 à janvier 2015.

Les sujets asymptomatiques cliniquement et électriquement avec EE maximale négative devaient subir une scintigraphie myocardique de stress au dipyridamole. Une coronarographie était réalisée en cas de mise en évidence d'une IMS à la scintigraphie. Le logiciel SPSS 20 a été utilisé pour l'analyse statistique.

RÉSULTATS

La population totale recrutée est composée de 90 diabétiques type 2 [54 femmes (F) et 36 hommes (H)] avec un sex-ratio H/F de 0,67, un âge moyen de 59,92±6,68 ans, une durée moyenne du diabète de 13,08±6,19 ans et une HbA1c moyenne de 7,68±1,61%. L'EE était négative dans 55,6% des cas.

La population d'étude « cible » à EE max négative est constituée de 50 patients dont 36 femmes et 14 hommes avec un sex-ratio H/F de 0,38, un âge moyen de 59,40±6,80 ans, une durée moyenne du diabète de 12,44±5,85ans et une HbA1c moyenne de 7,58±1,74%. Une IMS scintigraphique est retrouvée chez 19 patients dont 14 femmes. Chez ces diabétiques type 2 à haut risque cardiovasculaire, notre étude a permis d'envisager des algorithmes décisionnels, tenant compte de l'âge, sexe, durée du diabète, IPSb et de l'EIMc. Ainsi chez :

-des diabétique type 2 âgés de plus de 35ans, avec une durée du diabète supérieure à 5 ans, un IPSb<0,84 est prédictif d'une IMS chez un homme et un IPSb<1,06 est prédictif d'une IMS chez une femme avec microalbuminurie.

-des diabétiques type 2 âgés de plus de 60 ans ou avec une durée du diabète de plus de 10 ans, la mesure de l'EIMc moyenne $\geq 0,805$ mm chez les 2 sexes est prédictive d'IMS et un IPS moyen<1,06 est prédictif d'IMS chez les hommes

CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence un nombre conséquent d'IMS scintigraphiques dans un contexte d'EE maximale négative. La fréquence de l'IMS est de 38%. Des algorithmes basés sur des seuils d'EIMc et d'IPS ont été générés pour cibler les sujets à dépister. C'est la première étude de dépistage de l'IMS faite dans un cadre d'EE maximale négative (*clandestine ischemia*) utilisant comme alternative possible à la détermination du score calcique, 2 outils d'accès facile et moins coûteux que sont la mesure de l'EIMc et de l'IPS. L'autre originalité de notre étude a été de tester l'IPS non conventionnel dit à « pressions basses » ainsi que l'IPS moyen résultant du ratio des 2 IPS à hautes et basses pressions.

Mots clés : diabète type 2, epreuve d'effort négative, dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse, clandestine ischemia, index de pression systolique, épaisseur intima media carotidienne.

ABSTRACT

INTRODUCTION

According to the Framingham study, the presence of diabetes increases the risk of cardiovascular disease in men by 2, and in women by 3. In diabetics, coronary artery disease is often atypical and can frequently occur in the form of silent myocardial ischemia (SMI). Its prevalence varies widely from 10 to 50%. In literature, a descriptive variant of the SMI known as “true ischemia or clandestine ischemia” is defined by a negative exercise tolerance test (ETT) and a positive myocardial scintigraphy. In 2004, the guidelines of the Francophone Society of Diabetes (SFD) previously named French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases (ALFEDIAM) and the French Society of Cardiology (SFC) approved screening for SMI in asymptomatic diabetics with doubtful or inconclusive ETT with the exclusion of those with negative ETT. Knowing that ETT shows only a sensitivity between 50 and 67%, these recommendations are proved insufficient, and underestimate the real prevalence of the SMI as revealed by myocardial scintigraphy.

OBJECTIVES OF THE STUDY

The objective of our study is to establish an algorithm for screening SMI in high cardiovascular risk diabetics with negative ETT. This algorithm will use simple non-invasive macroangiopathy markers tools as ankle brachial index (ABI) and carotid intima media thickness (CIMT)

MATERIALS AND METHODS

This is a monocentric cross-sectional study. The recruitment of type 2 diabetics was carried out from January 2013 to January 2015.

Asymptomatic subjects both clinically and electrically with negative ETT had to undergo a stress myocardial perfusion scintigraphy (MPS) using dipyridamole. If the MPS showed an SMI, coronarography was performed. SPSS 20 software was used for the statistical analysis.

RESULTS

The total recruited population included 90 type 2 diabetics [54 female (F) and 36 men (M)] with a M/F sex ratio of 0.67, a mean age of 59.92 ± 6.68 years, a mean duration of diabetes of 13.08 ± 6.19 years and a mean HbA1c of $7.68 \pm 1.61\%$. ETT was negative in 55.6% of cases. The “targeted” population of the study at negative ETT was made of 50 patients including 36 female and 14 men with a M/F sex ratio of 0.38, a mean age of 59.40 ± 6.80 years, a mean duration of diabetes of 12.44 ± 5.85 years and a mean HbA1c of $7.58 \pm 1.74\%$. An SMI was found in 19 patients including 14 female. Our study has generated several decisional algorithms for diabetics with a high cardiovascular risk. The most relevant for type 2 diabetics are:

- For those aged more than 35, with a duration of diabetes over 5 years, an ABI-LOW < 0.84 is significantly predictive of an SMI in men, and an ABI-LOW < 1.06 is predictive in female with microalbuminuria.
- For those over 60 or with diabetes duration over 10 years, the measurement of mean CIMT ≥ 0.805 mm in both genders is predictive of SMI and an ABI-MEAN < 1.06 is predictive of SMI for men only.

CONCLUSION

Our study showed a consequent number of SMI in a negative ETT setting. The frequency of SMI is 38%. We have established Threshold-based algorithms of CIMT and ABI to screen patients. This is the first SMI screening study done in a negative ETT framework (Clandestine ischemia) using as a possible alternative to the coronary artery calcium score (CAC score), more accessible and less expensive tools that are ABI and CIMT. One of the most important features of our study was to test the unconventional ABI at «low pressures» (ABI-LOW) and also the average of the two ABI at high and low pressure (ABI-MEAN).

Key Words: type 2 diabetes, negative exercise tolerance test, silent myocardial ischemia screening, clandestine ischemia, ankle brachial index, carotid intima media thickness.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

I.1-Introduction

Le diabète a atteint les proportions de ce que l'on qualifie désormais de pandémie. Ainsi, dans sa dernière édition de 2021, la Fédération Internationale du Diabète (IDF) rapporte un chiffre de 537 millions de diabétiques à travers le monde, prévoyant un nombre de 783 millions en 2045. Le même organisme dans cette édition rapporte une prévalence du diabète de 7,4% en Algérie.(1)

En réalité, la prévalence du diabète en Algérie en est sans doute plus importante puisque l'enquête STEPwise OMS Algérie de 2016 à 2017 a retrouvé un taux de 14,4%, taux qui était déjà de 8,9% en 2003. (2, 3)

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès des patients diabétiques de type 2. Elles sont à la fois plus précoces et plus fréquentes notamment chez la femme. On estime que la morbi-mortalité cardiovasculaire chez ces patients est multipliée par un facteur 2 à 3 chez l'homme et 4 à 5 chez la femme par rapport aux sujets non diabétiques. Parmi ces complications cardiovasculaires, la maladie coronarienne occupe une place cruciale quant au pronostic global de la maladie. On s'accorde à dire qu'un diabétique sur deux meurt d'insuffisance coronarienne. Or, la maladie coronaire est souvent atypique chez les diabétiques de type 2. Dans près d'un tiers des insuffisances coronariennes du diabétique de type 2, elle se présente sous la forme d'une ischémie myocardique silencieuse (IMS), caractérisée par l'absence de symptomatologie douloureuse, grevant ainsi lourdement le pronostic vital des diabétiques de type 2.(4)

Le caractère souvent silencieux de l'insuffisance coronarienne chez les diabétiques de type 2 justifie le dépistage précoce de l'IMS afin d'améliorer l'espérance et la qualité de vie en prévenant les IDM et l'insuffisance cardiaque.(5, 6)

Il est donc essentiel, pour tout praticien, d'adopter dans sa pratique quotidienne une démarche qui lui soit accessible, usant d'outils non invasifs permettant une vision «quasi directe » sur le risque vasculaire.

I.2-Problématique et objectif du sujet

L'ischémie myocardique silencieuse est caractérisée par l'absence de douleurs thoraciques. Selon la classification de Cohn, il en existe 3 types dont le type 1 est totalement asymptomatique sans épisodes d'angor ni IDM associé(7)

Les méthodes non invasives d'appréciation du risque cardiovasculaire les plus utilisées- car de réalisation facile et peu coûteuse- sont l'index de pression systolique (IPS), dont l'interprétation a été révisée en 2011 par *l'American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association* (ACCF/AHA2011)(8)

et l'épaisseur intima-media carotidienne (EIMc) dont les normes en fonction de l'âge par décades et du sexe ont été répertoriées par l'étude française PARC (Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire) en 2003.(9)

A côté de ces 2 examens, d'autres paramètres sont communément appréciés dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. Les uns sont d'ordre clinique, comme la mesure de la pression pulsée, reflet de la rigidité artérielle ou les données anthropométriques, le tour

de taille et l'index de masse corporelle (IMC). Les autres sont d'ordre biologique en particulier la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, le cholestérol total, le HDL cholestérol, le LDL cholestérol, les triglycérides, l'acide urique et la fibrinogénémie, les derniers enfin d'ordre épidémiologique ayant trait à l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète et le tabagisme, autant de facteurs de première importance dont le praticien doit tenir compte lors de l'évaluation du risque cardiovasculaire de tout patient diabétique type 2.

Dans la littérature, plusieurs études ont ainsi porté sur le risque cardiovasculaire et son exploration par des outils non invasifs.

Dans l'une des études de la cohorte ARIC (*atherosclerosis risk in communities*), les auteurs ont étudié chez 15106 sujets d'âge moyen les relations entre un IPS bas et l'épaisseur intima-media carotidienne ou poplitée d'une part et la présence d'une coronaropathie et de plaques carotidiennes d'autre part. Les auteurs ont conclu que les sujets de sexe masculin dont l'IPS était inférieur à 0,9, avaient 2 fois plus de risque de coronaropathie et 4 fois plus de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les données de cette étude ont permis aussi de conclure qu'un IPS inférieur à 0,90 était un marqueur d'athérosclérose généralisée. (10)

Une étude espagnole ayant porté sur 1070 patients (diabétiques et non diabétiques) âgés de 60 à 80 ans, avec au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire, sans artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) cliniquement symptomatique, a conclu que chez les sujets à haut risque cardiovasculaire asymptomatiques (sans cardiopathie ischémique connue), âgés de plus de 60 ans, la présence d'un IPS inférieur à 0,9 identifie un sous-groupe de population avec une prévalence élevée de sténoses carotidiennes et d'IMS. (11)

Une autre étude portant sur 1311 patients diabétiques de type 2, a abouti à la conclusion qu'un IPS bas, inférieur ou égal à 0,9, était un marqueur d'athérosclérose généralisée. De plus, dans cette même étude, l'association d'une EIMc supérieure ou égale à 1,1 mm à un IPS bas, augmenterait la sensibilité prédictive d'athérosclérose de ce dernier marqueur chez ces patients. Dès lors, les auteurs ont proposé d'utiliser ces 2 outils de manière couplée pour avoir une meilleure appréciation du risque cardiovasculaire. (12)

L'IPS serait utile pour le dépistage mais aussi le diagnostic d'AOMI puisque d'autres études ont démontré dans la littérature du moins pour des sténoses des artères des membres inférieurs de 50% et plus, une corrélation avec un IPS bas $\leq 0,9$. (13-20)

S'agissant de l'EIMc, une étude rapportée en 2002 sur les relations entre l'EIMc et l'existence éventuelle d'une ischémie myocardique dans une population de diabétiques de type 2, sans histoire coronarienne clinique, a montré une corrélation entre les résultats de la mesure de l'EIMc d'une part et les résultats de la scintigraphie myocardique d'autre part. (21)

D'autres études ont retrouvé une relation entre EIMc ou le nombre de plaques atheromateuses carotidiennes et la sévérité de l'atteinte coronaire (22, 23)

D'une manière plus générale, des études se sont intéressées aux corrélations susceptibles d'exister entre les différents index vasculaires [IPS, EIMc et index vasculaire cœur cheville (CAVI : cardio- ankle vascular index)] et les facteurs classiques de risque cardiovasculaire. (24, 25). En Algérie, de nombreux travaux se sont intéressés aux

complications cardiovasculaires du diabète dont certains dédiés à l'ischémie myocardique silencieuse et à son outil de dépistage.

Ainsi une étude menée en 2012 ayant ciblé une population de plus de 40 ans (diabétiques et non diabétiques) a montré que l'AOMI était associée dans 49,9% des cas à des lésions carotidiennes et dans 31,2 % des cas à des lésions coronariennes.(26)

Une autre étude algérienne en 2007 a évalué l'apport de la mesure de l'EIMc dans la prédiction des lésions coronariennes chez 203 patients diabétiques de type 2 soumis à une angiocoronarographie sur des critères évocateurs d'insuffisance coronarienne patente ou latente. Elle a conclu qu'une valeur de l'EIMc $\geq 0,86$ mm était significativement prédictive de l'existence de sténoses coronaires visibles à l'angiographie.(27)

Enfin, une autre étude de la même année menée chez 116 diabétiques de type 2 a concerné spécifiquement l'ischémie myocardique silencieuse et son dépistage par des moyens d'exploration non invasifs, à savoir l'étude de la dysfonction endothéliale par pléthysmographie post-ischémique (PPI) et l'étude de la rigidité artérielle par la mesure de la vitesse d'onde de pouls (VOP). Cette étude avait conclu, chez un sous groupe de population fait de diabétiques type 2 obèses, qu'une VOP accrue était un marqueur d'IMS et qu'une dysfonction endothéliale détectée par PPI prédisait l'existence d'une IMS.(28, 29)

Ainsi donc, à considérer les données de la littérature, il ressort l'existence de corrélations entre différents paramètres vasculaires périphériques et la présence d'une IMS.

Les recommandations 2020 de la société francophone du diabète(SFD) ex ALFEDIAM pour le dépistage de l'IMS chez le diabétique ont évolué depuis 2004 .Ainsi la SFD a proposé en 2020 un algorithme de dépistage de l'IMS plutôt centré sur le score calcique(30, 31)

Le score calcique est un test réalisé par coroscaner sans injection de produit de contraste :il est certes peu irradiant et très performant mais il souffre toujours de son manque d'accessibilité,de son cout assez élevé et surtout de sa sensibilité insuffisante chez les femmes et chez les sujets de moins de 45ans en general (32-35)

Avant 2020,les recommandations qui étaient suivies jusqu'alors étaient celles de l'ALFEDIAM / SFC 2004.les diabétiques à haut risque devaient être soumis à une recherche systématiques d'une IMS.

Selon ces recommandations, outre l'ECG de repos, la recherche de l'IMS passe par la réalisation initiale et indispensable d'une épreuve d'effort (EE), dont les résultats vont déterminer le cours des explorations de dépistage. Si l'épreuve d'effort s'avère impossible ou douteuse ou sous-maximale, elle doit conduire à la pratique d'une scintigraphie myocardique de perfusion ou à une échocardiographie de stress. Si l'épreuve d'effort, ou la scintigraphie myocardique ou l'échocardiographie de stress s'avèrent positives, elles doivent conduire à l'indication d'une coronarographie si l'état général et l'absence de comorbidités sévères permettent d'envisager une éventuelle revascularisation coronaire.(Annexe I)(36)

Pourtant, selon les données de la littérature, la sensibilité de l'épreuve d'effort n'est pas absolue, variant entre 50 et 67 % seulement.(36)

De nombreuses études ont ainsi étudié l'intérêt de l'EE chez les diabétiques type2 asymptomatiques pour dépister une IMS.

En 2010, une étude française a entrepris de tester, dans le cadre du dépistage de l'IMS, les performances diagnostiques respectives de l'épreuve d'effort, de l'échocardiographie de stress, et de la scintigraphie myocardique, sur 38 patients diabétiques de type 2, soumis systématiquement aux 3 examens. Le fait essentiel qui ressort de cette étude est la découverte de cas d'IMS dans le groupe à épreuve d'effort normale, groupe qui, en référence aux recommandations ALFEDIAM/SFC, ne devrait pas bénéficier d'explorations. Sur les 27 patients à EE négative, la scintigraphie myocardique était en effet positive dans 10 cas, dont 2 avec sténoses coronaires. Ainsi donc, l'EE négative dans cette étude aurait fait méconnaître une IMS dans 37 % des cas.(37)

Dans la même optique, Kim et al présentaient en 2011 une étude portant sur 213 diabétiques type2 asymptomatiques. Le principal objectif était d'apprécier l'intérêt de l'EE dans un cadre de dépistage de l'IMS. Ainsi 16,6% avaient une EE positive avec une valeur prédictive positive (VPP) de 47,8% ; cette VPP s'élevait à 87,5% chez les sujets de plus de 60ans ou ayant une durée du diabète supérieure à 10ans. Ainsi, les auteurs conclurent qu'il serait plus pertinent de dépister une IMS chez des diabétiques asymptomatiques avec une ancienneté du diabète de plus de 10ans.(38)

En 2002,dans le cadre du dépistage de l'IMS, Bacci et al ont été les premiers à soulever le problème des faux négatifs à l'épreuve d'effort chez les diabétiques type2.Cette étude transversale comptait 206 patients diabétiques type 2 à haut risque cardiovasculaire avec AOMI et/ou au moins 2 facteurs de risque athéromateux mais sans histoire coronarienne.la prévalence de l'IMS était de18% à l'épreuve d'effort ;cette prévalence a été réestimée à 29% après coronarographie.

En effet, les auteurs avaient conclu que les sujets avec EE négative et coronarographie positive étaient des « faux négatifs ». Un diabète ancien et une AOMI étaient les principales caractéristiques de ces patients à faux négatifs.(39)

Au vu de tout ce qui précède, la problematique de notre travail va s'intéresser aux patients avec epreuve d'effort maximale negative.En effet, dans le cas ou on ne peut avoir accès au score calcique du fait de sa disponibilité ou du cout mais aussi chez les femmes ou chez des patients jeunes de moins de 45ans chez qui le score calcique est peu sensible,l'algorithme de l'ALFEDIAM SFC 2004 reste toujours interessant à la condition de l'améliorer pour les patients à EE maximale negative en utilisant des outils peu couteux non invasifs et reproductibles.Des marqueurs de l'atherosclerose subclinique comme l'EIMc et l'IPS sont toujours d'actualité et sont encore testés dans ce cadre de depistage de l'IMS soit seuls ou associés au score calcique (40-44)

A ce jour, dans le cadre du dépistage de l'IMS chez les diabétiques type2, aucune étude en Algérie et dans le monde n'a porté sur l'intérêt des 2 outils EIMc et IPS dans le cadre particulier d'une épreuve d'effort maximale négative

Ainsi,la problematique de notre travail se resume en : quel serait le niveau de contribution diagnostique de la mesure de l'IPS et de l'EIMc dans un protocole de dépistage de l'IMS type1, intégrant les facteurs de risque cardiovasculaire, l'épreuve d'effort (EE), l'échocardiographie de stress et la scintigraphie myocardique ?

L'hypothèse de notre travail peut être ainsi formulée : « la détermination de valeurs seuils de l'EIMc et de l'IPS permettrait, en tenant compte des facteurs de risque cardiovasculaires recensés chez les diabétiques type 2, de cibler des patients à haut risque chez lesquels la

recherche d'une IMS type1 par scintigraphie serait légitime en dépit d'une EE maximale négative et partant d'améliorer la méthode de son dépistage telle que préconisée par les recommandations ALFEDIAM/SFC 2004 ».

CHAPITRE II

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES ET ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

II-Rappels Bibliographiques et état actuel des connaissances

II.1-Diabète de type 2

II.1.1-Définition

Le diabète sucré est un état d'hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion de l'insuline ou d'une anomalie d'action de l'insuline sur les cellules cibles ou des deux anomalies associées (45)

II.1.2-Critères diagnostiques du diabète sucré

Le diagnostic du diabète sucré repose sur la mesure de la glycémie réalisée soit dans des conditions de jeûne (test de glycémie à jeun), soit 2 heures après ingestion de 75 g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)). Les critères diagnostiques du diabète de type 2 ont été pour la première fois définis en 1965. Ils ont été modifiés plusieurs fois par la suite (1979, 1980, 1985 et 1997).

La dernière révision a été réalisée par l'*American Diabetes Association* (ADA) en 1997 puis reprise par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1999

Suivant ces nouveaux critères, le diagnostic peut être établi de trois façons différentes :

- présence de symptômes de diabète (polyurie, polydypsie, amaigrissement inexplicable, somnolence voire coma) et glycémie casuelle > 2 g/L (11,1 mmol/L) ou ;
- glycémie à jeun $> 1,26$ g/L (7,0 mmol/l) ou ;
- glycémie à 2 heures après charge de 75 g de glucose > 2 g/L (11,1 mmol/l).

En l'absence d'une hyperglycémie évidente, le diagnostic doit être confirmé par une deuxième mesure.

Les principales modifications ont porté sur :

- l'abaissement du seuil de la glycémie à jeun de 1,4 g/L (7,8 mmol/l) à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) ;
- l'abandon, en pratique, du test d'HGPO: En effet, le test d'HGPO peut être utilisé mais n'est plus nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Cette position sur le test d'HGPO est plus nuancée dans les recommandations de l'OMS (pour l'OMS, idéalement les deux tests devraient être réalisés) ;

- deux types d'anomalies de la glycorégulation sont définis et constituent des situations à risque : l'intolérance au glucose (Impaired Glucose Tolerance ou IGT), définie à partir du test d'HGPO, et l'hyperglycémie modérée à jeun (impaired fasting glucose ou IFG), définie à partir de la seule glycémie à jeun (Annexe II) (46)

En 2010, l'ADA (American Diabetes Association) a proposé de nouveaux critères incluant l'hémoglobine glyquée HbA1c ; l'hémoglobine glyquée reflète la moyenne des glycémies des 2 mois qui ont précédés. La normale est comprise entre 4 et 6%. L'ADA a proposé pour définir un diabète- un taux $\geq 6,5\%$ sous réserve d'un dosage NGSP (National Glycohemoglobin standardisation program) (Annexe III) (47)

Ainsi l'OMS mais aussi l'international diabetes federation (IDF) et la société francophone du diabète (SFD) n'ont pas validé cette fois ces critères sachant que le dosage de l'HbA1c

n'était pas disponible dans certains pays sous développés ; de plus son dosage était peu fiable et son cout souvent élevé (48, 49)

En effet en 2006 et 2011 l'OMS ne recommande pas formellement l'HbA1c comme critère diagnostique mais pense qu'elle « peut être utilisée» pour diagnostiquer un diabète sucré

En 2019 l'ADA apporte de nouvelles modifications (Annexe IV)(50-54).La même année,l'ESC/EASD ont proposé des recommandations pour le diagnostic des désordres glycémiques concernant les sujets à risque cardiovasculaire(AnnexeV)(50)

II.1.3-Classification du diabète

La classification nosologique du diabète publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) remplace celle élaborée en 1979 par le "National Diabetes Data group" et entérinée en 1980 par l'OMS.(55)

Les quatre groupes principaux de diabète sont présentés en Annexe VI (46)

II.1.4-Epidémiologie du diabete Sucré : Etat des lieux en Algérie

Le diabète sucré constitue désormais un véritable problème de santé publique à travers le monde. Les chiffres attendus seraient de 643 millions en 2030 selon les dernières statistiques de l'IDF. Soixante-dix pour cent de la population diabétique vit dans les pays en voie de développement.(1) Les causes régulièrement évoquées à cette pandémie de diabète sont inhérentes aux bouleversements comportementaux sociaux et nutritionnels que subissent les populations dont les conséquences directes sont la sédentarité et l'obésité, déterminants majeurs du diabète de type2.

Or, de tels bouleversements n'épargnent pas la population algérienne et comptent parmi les déterminants de la transition épidémiologique du pays. Les résultats de l'étude « Step Wise » Algérie menée en 2003 rapportent une prévalence du diabète de 8,9 %, de la surcharge pondérale de 35,3 % chez les hommes et de 48,5 % chez les femmes, et une prévalence globale de l'obésité de 14,3 %. Dans cette étude, la pratique de l'activité physique ne concerne que 21,6 % des sujets.(2)

L'enquête nationale de santé, « Transition Epidémiologique et Impact sur la Santé en Afrique duNord » dite TAHINA , menée en 2005 par l'Institut National de Santé Publique (INSP) fait ressortir une prévalence de l'obésité de 22 % et du surpoids de 57,41 %, soit plus de la moitié de la population. Dans cette étude, 8,78 % des sujets interrogés rapportent la notion individuelle de diabète et 3,5 % de la population testée présente un diabète méconnu, soit une prévalence globale du diabète de 12,29 % dans la tranche d'âge de 35 à 75 ans.(56)

La dernière étude Step-Wise de 2016-2017 confirme l'augmentation de la prévalence du diabète en Algérie, 14,4% des sujets entre 16 et 69 ans sont diabétiques et 8,2% sont pré diabétiques. (2)

Or, le diabète occupe une place prépondérante en termes de morbi-mortalité. Les dernières statistiques de 2021 relevées par l'IDF estiment à 12% le nombre de décès attribués au diabète dans le monde, et à 24,5 % dans la région MENA. (1).En Algérie, selon l'étude

TAHINA de 2005, le diabète occupait la 2^{ème} place en termes de morbidité, après l'hypertension artérielle. (56)

II.1.5-Physiopathologie du diabète type 2

Elle est complexe impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge.

La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, elle, par une augmentation de la résistance à l'insuline de ses tissus cibles tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux

Cette insulinopénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose

l'insulinorésistance précède le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. Ce déficit fonctionnel va être rapidement accompagné d'une réduction de la masse totale des cellules pancréatiques(57)

Dans la littérature, plusieurs hypothèses tentent d'expliquer cette réduction de masse : une augmentation de la mort des cellules bêta par apoptose, possiblement associée avec une non- et/ou dé-différentiation des cellules bêta,(57, 58) ou une diminution de la prolifération et de la néogenèse (59)

Ce dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques pourrait être favorisé par des facteurs génétiques. En effet, l'héritabilité du DT2 a été estimée à plus de 40 %.

Les études d'association pangénomiques ont révélé de nombreux gènes de susceptibilité du DT2 (supérieur à 100), dont la majorité d'entre eux jouent un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la survie des cellules bêta(60, 61)

L'excès d'apport lipidique et l'insulino-résistance systémique, associés avec l'obésité, joueraient un rôle clé dans le déclin de la masse et de la fonction des cellules bêta (figure1) (62).L'inflammation chronique de faible grade, induite par l'hyperlipidémie contribue à aggraver l'insulino-résistance et le rôle diabétogène de l'obésité.(63)

En effet, l'exposition chronique des tissus insulino-sensibles aux cytokines pro-inflammatoires entraînent une insulino-résistance (64)

De même, les cellules bêta pancréatiques exposées longuement aux cytokines pro-inflammatoires sont incapables de sécréter de l'insuline en réponse au glucose et finissent par mourir par apoptose.(65)

Cette inflammation chronique pourrait aussi être induite par une augmentation de la perméabilité intestinale et un changement de composition du microbiote, aussi observés chez les sujets obèses présentant un diabète type2 (66)

Les mécanismes intracellulaires *via* lesquels l'obésité peut induire le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques ont été en partie identifiés.

L'activation du stress du réticulum endoplasmique qui diminue la capacité des cellules bêta à produire de l'insuline et active l'apoptose (67) et l'altération de l'expression de gènes clés du fonctionnement et de la survie des cellules bêta par des mécanismes épigénétiques.

Cette modification de l'expression des gènes pourrait-être la conséquence de modifications du niveau de la méthylation de l'ADN (68)

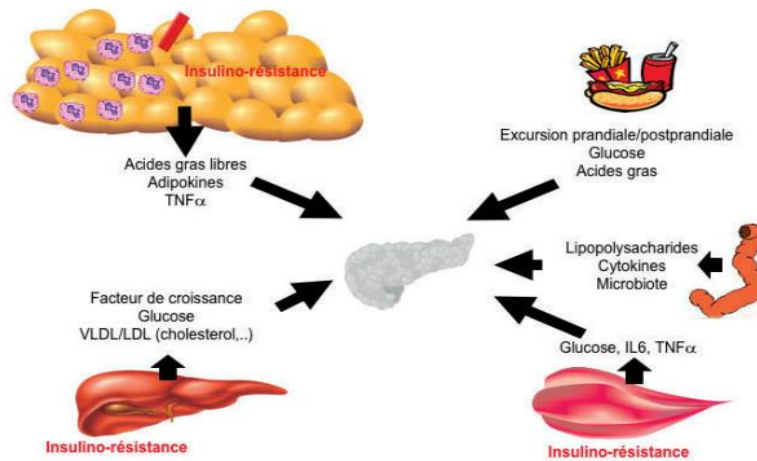


Figure 1 :Physiopathologie du diabète type2 (69)

Au total comme représenté sur la figure 1 ,les excursions postprandiales des nutriments, avec la production de glucose, des acides gras libres, des cytokines, adipokines, cholestérol et facteurs de croissance par les organes insulino-résistants et l’intestin hyperperméable, altèrent la fonction et la survie des cellules bêta pancréatiques (69)

II.1.6-Complications dégénératives du diabète type 2

Le diabète type2 représente 90% des diabètes diagnostiqués. Les complications vasculaires sont prédominantes. Elles sont réparties en microangiopathie et macroangiopathie. La morbidité du diabète est liée aux complications dégénératives qu’il entraîne, macrovasculaires et microvasculaires. L’évolution de ces complications dépend du délai de diagnostic, et de la qualité de la prise en charge du diabète et des facteurs de risque associés. On estime qu’au moment du diagnostic du diabète type2, près de la moitié des diabétiques présentent déjà des complications. Soixante-quinze pour cent des diabétiques décèdent de complications macroangiopathiques, insuffisance coronarienne en premier lieu.(Tableau I) (70)

Tableau I: Principales complications du diabète type 2 et mécanismes (71, 72)

Complications	Microangiopathie	Macroangiopathie	Mixte
Rétinopathie	+++		
Néphropathie	++	++	+++
Neuropathie	++		
Coronaropathie	(+)	+++	
Insuffisance cardiaque	+	+++	+
AVC		++	
AOMI	++	++	+
Troubles trophiques Mal perforant, pied de Charcot	++	++	+++
Infections			

II.1.6.1-Mécanismes physiopathologiques des complications vasculaires du diabète de type 2

La macro et la microangiopathie interviennent selon des mécanismes différents mais indissociables. Ces mécanismes physiopathologiques font intervenir:

- L'hyperglycémie

La relation hyperglycémie -microangiopathie a été démontrée depuis longtemps et notamment par les grands essais d'intensification thérapeutique (UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) ou *Diabetes Control and Complications Trial(DCCT)*)ou toute réduction de l'hémoglobine glyquée(HbA1c) correspondait a une réduction de complications microangiopathiques (néphropathie,retinopathie) (73, 74)

En 1912 Maillard décrivait pour la première fois la réaction entre le glucose et les acides aminés. Ainsi, une longue exposition à l'hyperglycémie conduit à la glycosylation non enzymatique(glycation) qui aboutit à la formation d'AGE (advanced glycation end products) (75)

Depuis cette description princeps de Maillard, de nombreux travaux ont démontré que L'hyperglycémie entraîne:

-des modifications structurelles des composantes protéiques des membranes et des organelles cellulaires, notamment par la glycation, favorisant la rigidité et la porosité et aboutissant à une perturbation des grandes fonctions.

-des modifications hémodynamiques : un épaissement des membranes basales et une hyperviscosité avec un dysfonctionnement des cellules endothéliales.

-la formation de radicaux libres qui endommagent les membranes et perturbent le métabolisme cellulaire en activant entre autres la voie des hexosamines, des prostanoïdes, des polyols et de la protéine kinase C.(71)

-Une Inflammation de bas-grade

L'obésité viscérale est caractérisée par une inflammation métabolique produisant des cytokines qui activent la voie cellulaire de l'inflammation médiée par le facteur de transcription NFkB. il est à noter que L'hyperglycémie participe aussi à la genèse de l'inflammation de bas-grade

Cet état inflammatoire chronique induit d'autres cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'un stress du réticulum endoplasmique avec la production de chémokines, de molécules d'adhésion et d'autres facteurs impliqués dans la physiopathologie des complications vasculaires, rénales et hépatiques.

Les parois vasculaires, les membranes basales glomérulaires et les hépatocytes sont alors le siège d'une infiltration macrophagique et d'une augmentation de l'adhésion des cellules inflammatoires responsables de macroangiopathie. (76)

-L'insulinorésistance

Les cytokines vont induire une insulinorésistance par un mécanisme complexe de phosphatases et de protéines kinases dont l'action simultanée va bloquer la voie de signalisation du récepteur de l'insuline.

Les autres facteurs induisant une insulinorésistance sont : L'augmentation des acides gras non estérifiés par compétition de substrat et le stress endoplasmique. (71)

-Une Athérosclérose accélérée

En dehors de ces mécanismes, la macroangiopathie serait le témoin d'un processus athéromateux dégénératif favorisé par l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (hypertriglycéridémie et diminution du HDL-cholestérol) et l'hyperagrégabilité plaquettaire.

La macroangiopathie diabétique résulterait donc d'un phénomène d'accélération du processus athéromateux mais elle serait peu influencée par l'hyperglycémie. L'hyperglycémie joue un rôle toutefois en augmentant l'agrégabilité plaquettaire, inhibant la capacité de fibrinolyse et modifiant l'affinité des apoprotéines B à leur récepteur par la glycation. (Figure2)(71)

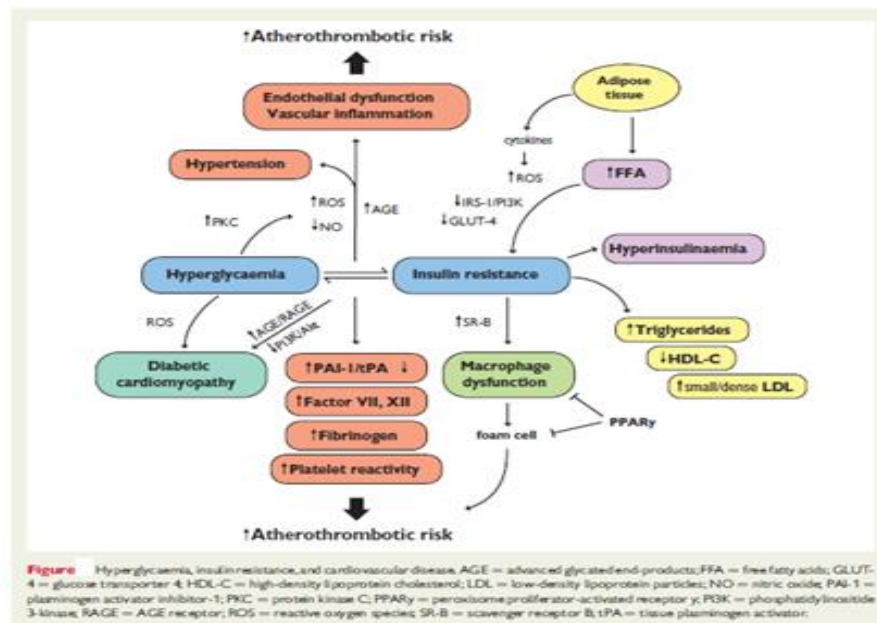


Figure 2: Physiopathologie de l'athéromatose diabétique (77)

- Une synergie entre la micro et la macroangiopathie

La macro et microangiopathie sont en réalité synergiques même si dans le diabète type 2, la macroangiopathie est prédominante.

La relation directe hyperglycémie microangiopathie est bien établie mais elle l'est moins pour la macroangiopathie. Ainsi dans l'étude ACCORD « Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes », l'intensification thérapeutique a entraîné une surmortalité globale inattendue ; dans l'étude UKPDS, la réduction du risque d'infarctus non fatal était à peine significative et sans bénéfice cérébrovasculaire.

Seul le concept de la « mémoire glycémique » portant sur le bénéfice à distance d'une maîtrise précoce de la glycémie, expliquerait le rôle de l'hyperglycémie dans les complications macrovasculaires (78, 79)

Le contrôle glycémique intensif peut donc réduire le risque cardiovasculaire chez certains sujets mais peut être néfaste chez d'autres alors que son bénéfice est constant sur les complications dues à la microangiopathie. Cependant un essai utilisant une stratégie combinée agissant sur l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires a fait la preuve

de son intérêt. Cet essai montre que le diabète de type 2 doit être considéré comme « un équivalent de facteur de risque » indépendant dans les recommandations de prévention primaire et secondaire (76)

II.1.6.2-Macroangiopathie

A-Définition

La macroangiopathie est l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 µm (80)

B-Les complications macroangiopathiques

-Cardiopathie ischémique

Chez le patient diabétique, la cardiopathie ischémique recèle des particularités. Les lésions coronaires sont plus sévères, plus diffuses et plus souvent silencieuses. De plus, l'atteinte est multitrunculaire dans presque 50% des cas. La dysfonction endothéliale, plus diffuse, favorise la survenue de nouvelles lésions.

Le pronostic y est plus sévère avec une mortalité plus élevée quelque soit le type de syndrome coronarien aigu, avec ou sans sous décalage de ST.

C'est au vu de ces lésions plus sévères et souvent silencieuses que le problème du dépistage du patient asymptomatique (IMS) s'est posé et le débat est toujours d'actualité (71, 81)

-L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est la conséquence de l'hypertension artérielle et de l'ischémie myocardique entretenue par les désordres métaboliques. Elle serait plus fréquente chez les femmes (retrouvée 5 fois chez les femmes et 2 fois chez les hommes).(82)

La cardiomyopathie diabétique est une forme particulière d'insuffisance cardiaque "non coronarienne", caractérisée par une dysfonction diastolique contrastant avec une fonction systolique préservée. Elle comporte une altération de la relaxation diastolique longtemps asymptomatique liée à un remodelage ventriculaire, une hypertrophie myocardique avec hyperplasie des cardiomyocytes et une fibrose interstitielle responsable d'une diminution de la compliance ventriculaire. Elle n'est pas spécifique du diabète puisqu'elle est retrouvée également chez les sujets très âgés non diabétiques.(83)

Le mécanisme de cette dysfonction diastolique qui précède de plusieurs années l'altération de la fonction systolique est multifactoriel. Interviennent dans sa survenue l'hyperinsulinisme (entraînant une hyperplasie-hypertrophie des cardiomyocytes), une dysfonction endothéliale des artérioles myocardiques, une accumulation d'acides gras non estérifiés et de triglycérides qui altère la contractilité cellulaire myocardique, l'inflammation de bas-grade (habituellement associée à l'insuffisance cardiaque) et l'hyperglycémie responsable d'une modification de la structure des protéines contractiles par la glycation.

-Artériopathie périphérique

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) se caractérise chez le diabétique par l'inconstance des symptômes classiques type abolition des pouls périphériques et

claudication intermittente. En effet, ces signes peuvent manquer en raison d'une atteinte distale des artères de petit calibre et d'une éventuelle neuropathie périphérique associée.

L'AOMI est un facteur de risque majeur des troubles trophiques du pied. Son dépistage se fait par la mesure de l'index de pression systolique ($IPS \leq 0,9$)

La médiacalcosse ($IPS \geq 1,30$) est une calcification de la média et de la limitante élastique interne des artères de calibre moyen. Cette atteinte est très évocatrice de diabète mais non spécifique.(84)

-Atteinte cérébrovasculaire

Le risque d'AVC ischémique est multiplié par 2 à 5 dans le diabète, surtout chez la femme. L'hémoglobine glyquée et l'hyperglycémie sont des facteurs de risque indépendants. Les AVC sont caractérisés par une origine ischémique plus fréquente, exceptionnellement hémorragique, une mortalité plus élevée et un handicap résiduel plus important.(71, 85)

II.1.6.3-Microangiopathie

A-Définition

Par opposition à la macroangiopathie, la microangiopathie est caractérisée par une atteinte des petits vaisseaux avec dysfonction secondaire de l'organe touché. On retient communément la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie (86)

B-Les complications microangiopathiques

-La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une cause majeure de cécité chez les diabétiques. Selon les données de l'étude française « Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques »(ENTRED), 7,9 % des diabétiques de type 2 présenteraient une rétinopathie nécessitant un traitement et 3,9%auraient une atteinte sévère de l'acuité visuelle d'un œil.

Elle résulte de l'hyperglycémie chronique mais elle est aussi influencée par l'équilibre tensionnel et lipidique. Cette complication microangiopathique serait un marqueur prédictif de la mortalité globale et des incidents cardiovasculaires (71, 87)

-La néphropathie diabétique :

La néphropathie diabétique constitue la première cause d'insuffisance rénale chronique. Elle est avant tout la conséquence de la microangiopathie. Cette microangiopathie glucodépendante va encore être aggravée par l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et l'âge du patient. La néphropathie diabétique se manifeste initialement par une microalbuminurie, inférieure à 300 mg/24h, qui va progresser à raison de 2,8 % par an jusqu'à dépasser 300 mg/24h, définissant la macroalbuminurie ou protéinurie clinique. Sans traitement, celle-ci va s'aggraver d'un taux estimé à 2,3 %. Le stade ultime de la néphropathie diabétique est l'insuffisance rénale chronique terminale. La néphropathie diabétique est considérée comme un marqueur du risque cardiovasculaire. (88)

-La neuropathie diabétique :

La prévalence de la neuropathie diabétique serait d'environ 50 % après 65 ans. Comme pour la rétinopathie, l'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux facteurs déterminants principaux. En fait, la physiopathologie de l'effet neurotoxique de

l'hyperglycémie chronique est complexe expliquant l'installation possible d'une neuropathie sans rétinopathie. Le mécanisme fait intervenir les produits terminaux de la glycation, le stress oxydatif, l'activation de la voie des polyols, le nitrite oxyde et l'atteinte ischémique des vasa-nervorum.

L'expression clinique est multiforme car les lésions touchent aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome.

- **La neuropathie périphérique :**

Les mono-neuropathies uniques ou multiples représentent moins de 15% des neuropathies diabétiques. Elles sont dues à l'atteinte des grosses fibres myéliniques responsable de troubles moteurs et sensitifs. Elles se manifestent par des signes moteurs déficitaires et des douleurs d'exacerbation nocturne intéressant particulièrement les membres inférieurs (cruralgie) et les nerfs oculomoteurs (III^e et IV^e surtout).

Les polynévrites diabétiques, beaucoup plus fréquentes, sont le plus souvent distales, dites en «chaussette». Des paresthésies et des dysesthésies peuvent être associées à des douleurs ressenties comme intolérables, à type de broiement. L'examen clinique au diapason et au monofilament révèle une altération de la sensibilité profonde et des troubles de la sensibilité superficielle tactile, thermique et douloureuse avec une anesthésie à la douleur. Il convient d'opposer les polynévrites avec perte bilatérale et symétrique de la sensibilité vibratoire, des neuropathies avec atteinte de la sensibilité superficielle testée par le monofilament.

Les neuropathies douloureuses touchent 20% des diabétiques de type 2 et sont quatre fois plus fréquentes que dans le diabète de type 1. Elles concernent les petites fibres et échappent à l'analyse électromyographique. Leur diagnostic est principalement clinique. Le rôle de l'hyperglycémie dans l'exacerbation ou l'amélioration de la douleur n'est pas formellement démontré.(89)

- **La neuropathie végétative ou autonome :**

L'atteinte du système nerveux autonome est fréquente mais souvent méconnue. Elle peut être la cause de nombreuses manifestations cliniques (Annexe VII). Les signes cardiovasculaires dysautonomiques de la neuropathie autonome cardiaque (NAC) sont parmi les plus fréquents quoique peu spécifiques. La NAC est si fréquente dans le diabète évolué qu'elle devrait être recherchée régulièrement, d'autant qu'elle est impliquée dans la physiopathologie des complications cardiovasculaires et du pied diabétique. Les tests qui permettent de la diagnostiquer fournissent des indications sur le niveau de sa sévérité. La dénervation cardiaque parasympathique peut être détectée précocement par l'étude des variations de la fréquence cardiaque lors d'un test d'orthostatisme, par une manœuvre de Valsalva (contre-indiquée en cas de rétinopathie proliférante ou d'insuffisance cardiaque) ou par un test de verticalisation rapide ou « tilt-test ».(Annexe VII) (71)

II.2- Ischémie Myocardique Silencieuse

II.2.1-Introduction

De l'étude de Framingham, il ressort que la présence du diabète multiplie par 2 le risque ajusté à l'âge de maladie cardiovasculaire chez les hommes, et par 3 chez les femmes.(90)

La plupart des études ont montré par la suite que la maladie coronaire est plus sévère chez les patients diabétiques.(91-97)

Haffner considérait que des patients atteints de diabète de type 2 sans antécédents d'IDM avaient le même risque d'IDM (20 et 19 %) et de mortalité par maladie coronaire (15 versus 16 %) que les patients non diabétiques mais qui avaient un antécédent d'IDM.

Pour l'auteur, le diabète en soi est un équivalent de maladie coronaire.(98)

Plus tard, une méta-analyse confirme que le diabète double le risque global de maladie coronaire, de décès cardiovasculaire et d'IDM non fatal (99)

Le National Cholesterol Education Program(NCEP) quant à lui élève le diabète à la catégorie de risque la plus élevée.(100, 101)

En outre, le passage à une catégorie à haut risque de maladie cardiovasculaire (taux d'événements à dix ans de plus de 20 %) surviendrait à un âge plus jeune chez les diabétiques de type 2 que chez les patients non diabétiques (différence moyenne de 15 ans ; 41 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes diabétiques), selon Booth et al. (102). Enfin, l'atteinte coronarienne chez le diabétique apparaît particulière par son caractère diffus. Elle est plus fréquemment pluritronculaire(66 contre 46 % ; $p < 0,0001$) chez les diabétiques et cette topographie pluritronculaire était retrouvée notamment chez les diabétiques asymptomatiques ayant plus de deux facteurs de risque de maladie coronaire autres que le diabète.(97, 103)

II.2.2-Définition de l'ischémie myocardique silencieuse

L'ischémie myocardique silencieuse (IMS) est définie par une altération transitoire de la perfusion, de la fonction et de l'activité électrique du myocarde en l'absence de douleurs thoraciques ou de tout équivalent angineux.

Selon la classification de Cohn, il existe trois types d'IMS :

- type 1 : chez des sujets totalement asymptomatiques sans antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine,
- type 2 : chez des patients asymptomatiques après un infarctus du myocarde
- type 3 : chez des patients qui ont une angine de poitrine mais qui ont aussi des épisodes d'ischémie silencieuse. (7)

Il est toutefois important de noter qu'une variante « descriptive » de l'IMS a été proposée dans la littérature. Cette entité a été nommée ischémie clandestine (*clandestine ischemia ou true silent myocardial ischemia*). Cette variante est purement descriptive basée sur la réponse à l'épreuve d'effort maximale. Elle concerne des patients totalement asymptomatiques qui présentent une épreuve d'effort maximale négative et des défauts perfusionnels à la scintigraphie myocardique (104-107)

II.2.3- Historique

C'est en 1772 que la description de la crise d'angine de poitrine a été rapportée par William Heberden. Mais il a fallu attendre le début du vingtième siècle pour que ce symptôme puisse être expliqué par une ischémie myocardique.

Dès 1929, les travaux d'Arthur Master (108) sur l'épreuve d'effort, appelée aussi test d'effort de Master ou Ergométrie, ont conclu que chez des patients totalement asymptomatiques (sans douleur angineuse) des épisodes de sous-décalage du segment ST pouvaient se voir lors de ce test. (108) En 1960, ce sont deux auteurs, Kemp et Ellestadt, qui valident l'hypothèse de l'ischémie myocardique d'effort totalement indolore. (109) Les technologies innovantes qui ont percé au cours des années 80 - et en particulier l'enregistrement continu de l'électrocardiogramme des 24 heures - ont démontré l'existence de véritables épisodes d'ischémie myocardique indolore chez des patients asymptomatiques mais aussi chez ceux avec antécédents de douleurs angineuses. La naissance du terme d'ischémie « silencieuse » est ainsi validée par la communauté médicale mais on lui préfère rapidement le terme d'ischémie « indolore », car ce qui caractérise surtout ce syndrome angineux c'est l'absence de douleur. (110)

II.2.4- Physiopathologie de l'ischémie myocardique silencieuse

A-Rappel physiologique : endothélium vasculaire et ses fonctions

L'endothélium vasculaire est une couche de cellules tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins. Il joue un rôle dans la vasomotricité par sécrétion de substances vasodilatatrices ou vasoconstrictrices. Ainsi, la dysfonction endothéliale entraînerait des anomalies de perfusion tissulaire chez tous les sujets ayant des facteurs de risque coronaire (diabète, dyslipidémie, tabagisme, HTA, ménopause, obésité etc.) L'endothélium a un rôle aussi dans la coagulation, dans les mécanismes d'adhésion et de migration cellulaires et dans les processus inflammatoires. Il joue ainsi un rôle important dans les mécanismes de remodelage vasculaire et dans l'induction et le développement de la plaque d'athérome (Figure 3) (111)

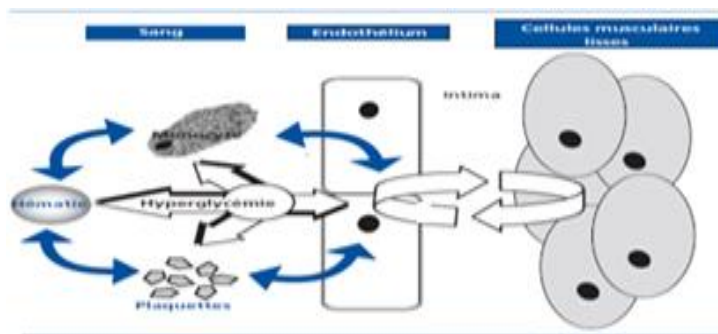


Figure 3: Dysfonction endothéliale et hyperglycémie (111)

Au total, l'endothélium joue un rôle capital dans la régulation du tonus vasculaire et du contrôle de l'hémostase ainsi que dans la pathogenèse de l'athérosclérose

-La modulation du tonus vasculaire

L'endothélium vasculaire intervient dans la régulation du tonus vasculaire en libérant des substances vasoactives, notamment le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline (propriétés vasodilatatrices) ainsi que l'endothéline et la thromboxane A2 (propriétés

vasoconstrictives). Le NO est libéré en réponse aux forces de cisaillement de l'endothélium (par exemple lors de l'étirement pariétal survenant pendant la systole (Figure 4)).(112) Par ailleurs le NO atténue la réponse contractile à différents vasopresseurs comme la noradrénaline, l'angiotensine II et l'endothéline. Ces agonistes activent en effet des récepteurs endothéliaux et, par ce biais, stimulent la production de NO.

En cas d'anomalie de la fonction endothéliale, la libération de NO est diminuée, avec pour résultat une montée tensionnelle plus importante pendant la systole et un effet vasoconstricteur accru de la noradrénaline, de l'angiotensine II et de l'endothéline. Quant à l'endothéline, elle est libérée par les cellules endothéliales soumises à un cisaillement ou stimulées par exemple par la thrombine, l'angiotensine II et les lipoprotéines à basse densité (LDL) oxydées.(112)

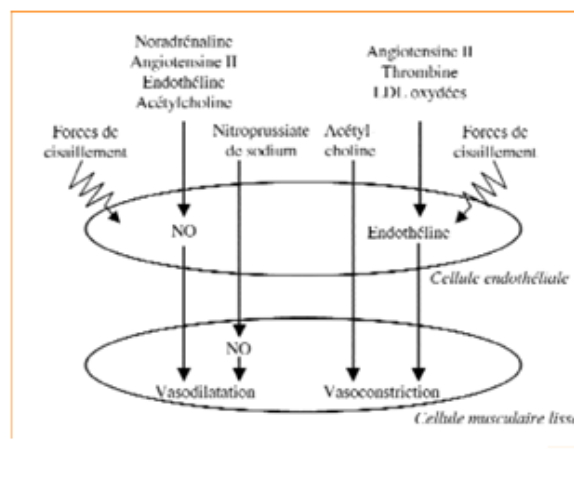


Figure 4: stimuli de la production de NO et d'endothéline par la cellule endothéliale(112)

-La modulation de l'hémostase

L'endothélium, de par sa localisation à l'interface entre le sang et les constituants de la paroi vasculaire, joue un rôle dans les processus d'hémostase. Il libère des facteurs à action anticoagulante et des facteurs à action procoagulante. (Figure 5)

Dans les conditions normales, la couche endothéliale assume une fonction anticoagulante prédominante, mais en cas d'atteinte de l'endothélium, la contribution des facteurs menant à la thrombose devient prédominante.

L'action anticoagulante de l'endothélium comporte :

- la libération de l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) qui conduit à la formation de plasmine activée et ainsi à une dégradation de la fibrine ;
- la libération de NO et de prostacycline (PGI₂) qui diminuent l'agrégabilité plaquettaire ;
- la présence à la surface cellulaire d'une protéine (thrombomoduline) capable de lier la thrombine, entraînant ainsi une activation de la protéine C et, par ce mécanisme, une inactivation des facteurs V et VIII activés ;
- la présence à la surface endothéliale d'ectonucléotidases capables de dégrader l'adénosine diphosphate(ADP) libéré lors de l'agrégation plaquettaire et ainsi de limiter le processus d'agrégation induit par l'ADP.

La fonction procoagulante de l'endothélium entraîne :

- la libération du facteur tissulaire qui active la voie extrinsèque de la coagulation ;
- la libération de thromboxane A₂ et du «*platelet activating factor*» (PAF) qui augmentent l'agrégabilité plaquettaire ;
- la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) ;
- la libération du facteur de Von Willebrand qui facilite l'adhésion des plaquettes au tissu lésé et, tout en transportant le facteur VIII, ralentit sa dégradation.(112)

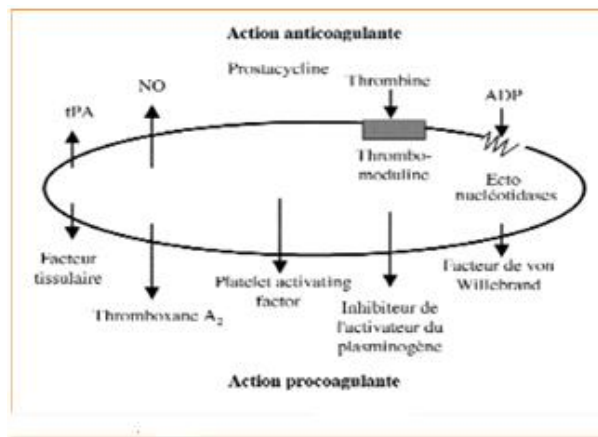


Figure 5: Actions anti et procoagulantes de l'endothélium (112)

-La régulation du passage des monocytes sanguins dans la paroi vasculaire

Les monocytes jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Ils sont attirés dans l'intima par les LDL oxydées et le «monocyte chemotactic-protein-1» (MCP-1), un facteur dont la libération à partir de l'endothélium est augmentée par l'endothéline et diminuée par le NO.

Le monocyte une fois localisé dans l'intima, devient un macrophage qui possède beaucoup de récepteurs capables de fixer les LDL oxydées pour devenir une cellule spumeuse. Le passage des monocytes est facilité par les molécules d'adhésion présentes à la surface des cellules endothéliales. Leur expression est accrue par l'endothéline, et diminuée au contraire par le NO.

-La prolifération et la migration de cellules musculaires lisses dans l'intima

Le NO et l'endothéline ont des effets opposés sur la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses dans l'intima, une étape de première importance dans le développement des lésions d'athérosclérose. Le NO constitue à nouveau l'élément protecteur et l'endothéline l'élément délétère.

-Les conséquences d'une formation accrue de radicaux libres

Les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels accélèrent le développement de l'athérosclérose, et ce par le biais d'une même anomalie en l'occurrence la production accrue de radicaux libres.

Une telle anomalie a en effet été mise en évidence chez les sujets hypertendus, chez ceux présentant une hypercholestérolémie ou un diabète ainsi que chez les fumeurs.

Ainsi, d'une part les radicaux libres transforment le NO en peroxy-nitrite, un dérivé du NO dénué de propriétés vasodilatatrices, ce qui peut se manifester par une dysfonction

endothéliale et d'autre part oxydent les lipoprotéines LDL. Ces lipoprotéines, une fois oxydées, ont un effet chimiotactique pour les monocytes. Par ailleurs le macrophage contenant des LDL oxydées déclenche une réponse inflammatoire en libérant des cytokines comme le « tumor necrosis factor-alpha » (TNF-alpha) et l'interleukine 1 (IL-1). Et ce processus inflammatoire est lié au développement de l'athérosclérose.(112)

B-Mécanismes physiopathologiques de l'IMS

L'IMS touche entre 10 et 50 % des patients diabétiques dépistés et n'est pas toujours en relation avec une ou des sténoses coronaires hémodynamiquement significatives. Dans cette condition, elle serait plutôt la conséquence d'atteintes microangiopathiques, de la fonction endothéliale et/ou de la réserve coronaire (113)

■Principaux mécanismes physiopathologiques de l'ischémie myocardique :

Plusieurs facteurs physiopathologiques participent à l'ischémie myocardique du diabétique, qu'elle soit silencieuse ou non :

-La dépression de la vasodilatation endothélium-dépendante : comme chez tous les patients présentant une ou plusieurs sténoses coronaires, l'existence d'une dépression de la vasodilatation endothélium-dépendante, quasi constante chez les diabétiques, augmente le degré de la sténose lors des stress qui stimule le système orthosympathique(émotion, froid, exercice)(113, 114)

-La dysfonction endothéliale : la dysfonction de l'endothélium vasculaire et l'ischémie myocardique silencieuse sont liées. Cette altération de la vasodilatation endothélium-dépendante touche également la microcirculation coronaire, ce qui altère les mécanismes d'adaptation du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde (113, 115, 116)

-Les altérations structurelles de la microcirculation coronaire :ces altérations diminuent la surface de section maximale(c'est-à-dire la surface fonctionnelle) des microvaisseaux et, par conséquent, la capacité d'augmentation du débit coronaire (113, 114)

Ainsi, il existe une accumulation de mécanismes physiopathologiques qui concourent à perturber sévèrement le débit coronaire(113)

■Étapes précédant l'apparition de l'angine de poitrine

Plusieurs étapes successives précèdent l'apparition de l'angine de poitrine:(Figure 6)(110)

-les anomalies de la perfusion puis du métabolisme myocardique : détectables par méthodes isotopiques

-les perturbations hémodynamiques de relaxation augmentant la pression télédiastolique du ventricule gauche,

- les perturbations hémodynamiques de contraction : détectables par échocardiographie d'effort ou par stress pharmacologique à la dobutamine

-et enfin les anomalies du segment ST-T :détectables par l'enregistrement électrocardiographique selon Holter ou par l'épreuve d'effort.(110, 117)

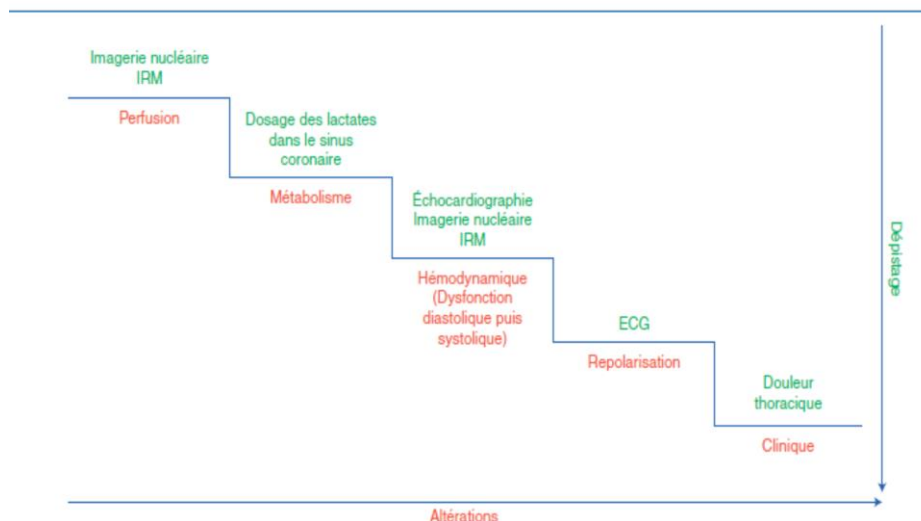


Figure 6: Cascade ischémique et examens de dépistage correspondants (110)

■ Physiopathologie du caractère indolore de l'ischémie myocardique silencieuse

L'ischémie myocardique est deux à trois fois plus souvent indolore ou silencieuse chez les diabétiques que chez les non diabétiques (113)

La neuropathie diabétique en est la première explication mais des différences de perception du seuil de la douleur ont aussi été rapportées dans la littérature (rôle des endorphines ?)

Enfin sachant qu'une cascade d'évènements physiopathologiques précède l'apparition de la douleur clinique, l'arrêt de cette cascade avant cette phase douloureuse est une troisième éventualité.(117)

■ Ischémie myocardique silencieuse et dysfonction endothéliale

Chez le diabétique, il est décrit que des anomalies vasculaires sont identifiables bien avant le développement de l'athérosclérose, voire dans des territoires vasculaires dans lesquels la prévalence de l'athérosclérose est faible. En effet, l'angor et les épisodes d'ischémie silencieuse ont été retrouvés avec une fréquence relativement élevée chez des patients n'ayant pas de sténose significative sur les artères coronaires épicaardiques. Ces anomalies seraient liées à une dysfonction de l'endothélium vasculaire.(111)

■ Physiopathologie de la dépression de la vasodilatation endothélium-dépendante chez le diabétique

La présence d'une dysfonction endothéliale serait un facteur prédictif indépendant de survenue d'évènements cardiovasculaires chez les diabétiques.

De nombreux facteurs peuvent potentiellement altérer la vasomotricité endothélium-dépendante chez les diabétiques. Sont incriminés :

- l'augmentation de la sensibilité de la paroi vasculaire aux effets vasoconstricteurs adrénergiques ;
- la dégénérescence endothéliale (différente du processus d'athérosclérose) ;
- l'augmentation de la production par l'endothélium de prostaglandines vasoconstrictrices ;

-la vasoconstriction induite par l'acétylcholine et l'abolition de la vasodilatation flux-dépendante, qui dépendent de la production de monoxyde d'azote. Ces phénomènes sont en faveur d'une anomalie siégeant au niveau de la chaîne qui va du stimulus endothélial à la relaxation de la cellule musculaire lisse.

Cette anomalie peut siéger à plusieurs niveaux :

-diminution de la synthèse du monoxyde d'azote due à une déficience ou une dysfonction de la NO-synthase ;

-inactivation du monoxyde d'azote ;

-diminution de la sensibilité des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire au monoxyde d'azote ;

- anomalie de transduction du signal soit par diminution de l'expression des G protéines, soit par inactivation de la protéine kinase

La réponse normale aux dérivés nitrés va à l'encontre des 2 derniers mécanismes et il apparaît de plus en plus clairement que c'est la biodisponibilité du NO qui est responsable des anomalies de la vasodilatation endothélium- dépendante chez les diabétiques.(111)

-Diminution de la production de monoxyde d'azote

L'acétylcholine (stimulus chimique) stimule la eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase) principalement par un mécanisme calcium-dépendant. L'activation de la eNOS par les forces de cisaillement (stimuli chimiques) est dépendante de sa phosphorylation qui est médiée par l'activation/phosphorylation de la protéine kinase B (dite aussi Akt) via un mécanisme calcium-indépendant. Le NO ainsi produit diffuse dans la cellule musculaire lisse sous-jacente, active la sGC, enzyme à l'origine de la production de GMPc, second messager de la relaxation vasculaire (Figure7) (118)

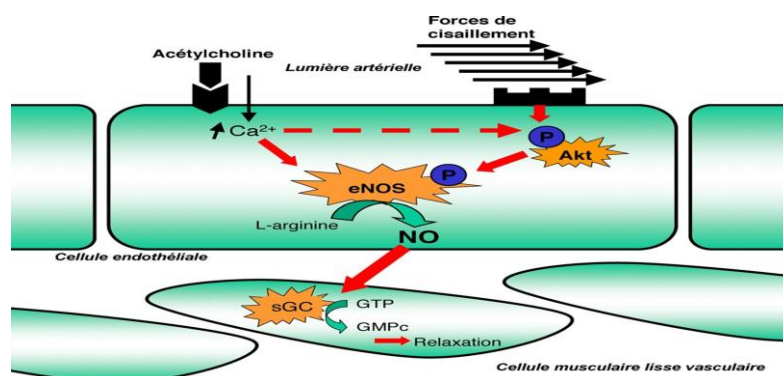


Figure 7: Biosynthèse du NO

La production de monoxyde d'azote pourrait être diminuée en raison d'un déficit d'apport en substrat, la L-arginine, mais les résultats sont contradictoires. En effet, les anomalies de la vasomotricité des artères de l'avant-bras sont corrigées par l'administration de L-arginine. Par contre, l'apport de L-arginine ne corrige pas les anomalies de la vasomotricité coronaire (Figure 7)(118) et la production de monoxyde d'azote au niveau de l'artère brachiale n'est pas modifiée par l'hyperglycémie. Par ailleurs, chez le sujet normal, l'insuline stimule la production de monoxyde d'azote par l'endothélium. Dans

l'hyperinsulinisme du diabète de type 2, le déficit de production de monoxyde d'azote pourrait être consécutif à une inactivation de la tétrahydrobioptérine, co-facteur de la NO-synthase par le stress oxydant (111)

II.2.5-Examens paracliniques de dépistage de l'IMS

Les études montrent que la mortalité cardiaque et le risque d'IDM sont corrélés à la présence et à l'étendue de l'ischémie myocardique (119)

Ainsi, la plupart des techniques d'imagerie se focalisent sur le dépistage de l'ischémie myocardique pour évaluer le risque du patient.(120)

Chaque étape de la cascade ischémique myocardique correspond à un test d'imagerie et/ou examen biochimique(Figure 6)(110)

La mise en évidence de l'ischémie myocardique se fait par la preuve d'une anomalie de perfusion myocardique ou d'anomalie de la cinétique segmentaire au cours d'un stress réalisé lors d'un effort ou induit par des agents pharmacologiques. (121)

Deux approches sont alors disponibles :

-l'une basée sur l'étude du retentissement sur la perfusion myocardique d'une sténose coronaire, représentée par les techniques isotopiques (scintigraphie myocardique) ;

-l'autre basée sur la visualisation des anomalies de cinétique segmentaire induites par la provocation d'une ischémie myocardique, représentée par l'échocardiographie de stress.

L'IRM cardiaque peut répondre aux 2 approches, mais pour des raisons pratiques, elle est essentiellement utilisée comme un outil d'étude de la perfusion.

Toutes ces techniques auraient pratiquement les mêmes performances diagnostiques (Tableau II)(120, 122) et apportent une excellente valeur pronostique en cas d'examen négatif avec une mortalité cardiaque inférieure à 1% par an, équivalente à celle de la population générale (120, 123-125)

Tableau II: Sensibilité et spécificité des différentes techniques d'imagerie cardiaque pour le dépistage d'une ischémie myocardique. (120, 122)

	Sensibilité	Spécificité
Echographie de stress	80-85%	84-86%
Scintigraphie de perfusion	85-90%	70-75%
IRM de perfusion	91%	81%
IRM dobutamine	83%	86%
TEP de perfusion	92%	85%

Ces résultats d'équivalence en terme de performance chez le diabétique ont été confirmés par des études randomisées récentes(120, 126)

Considérant le diabétique comme étant d'emblée à haut risque cardiovasculaire, certains auteurs dont Kamalesh et al ont même estimé en 2004 que le rôle de l'imagerie cardiaque non invasive était potentiellement plus intéressant dans le dépistage des diabétiques stratifiés comme étant « à bas risque » et ne justifiant pas d'une prise en charge agressive.(120, 127)

A. L'Épreuve d'effort ou test ergométrique

Elle consiste à enregistrer l'ECG au cours d'un exercice physique calibré à l'aide d'un ergomètre qui permet de fixer différents paliers de puissance. Il peut s'agir d'un cyclo-ergomètre ou d'un tapis roulant inclinable et le choix dépend du profil du patient. L'examen débute par un tracé au repos et la prise de la pression artérielle qui sera monitorée toute la durée du test. Le protocole est établi selon l'état du patient

Pour la bicyclette ergométrique, on procède le plus souvent à une augmentation de 25 watts (W) à 50 W toutes les deux minutes. Sur le tapis roulant, le protocole le plus connu est celui de Bruce, qui consiste en une succession de paliers de trois minutes, avec une augmentation progressive de la pente et de la vitesse du tapis

Les critères d'arrêt sont l'obtention de la FMT (fréquence maximale théorique), l'épuisement musculaire, la positivité électrique définie par un sous-décalage de 2 mm (horizontal ou descendant) du segment ST, un trouble du rythme cardiaque grave ou un malaise lié à une hypotension artérielle. Le principal avantage de ce test, en général, est sa disponibilité mais sa sensibilité et sa spécificité restent faibles (70 % chez l'homme, moins chez la femme), sans explication claire.(128, 129)

De plus, il est souvent inadapté chez le patient diabétique. En effet, il est souvent non concluant (environ 30% des cas) du fait des limitations physiques, vasculaires ou neurologiques. Son seul avantage serait d'apprécier les capacités physiques du patient en vue de guider un traitement. Plus précisément, la sensibilité de l'épreuve d'effort varie entre 50 et 67 % seulement. (36)

C'est pour cela que depuis 2019, les recommandations de l'ESC l'ont relégué de la 1^{ère} ligne à la 2^{ème} ligne. On lui préfère désormais le coroscanner et les tests d'ischémie non invasifs (échographie cardiaque d'effort, scintigraphie myocardique de stress)

L'ECG d'effort devient un examen de seconde ligne (classe IIb, niveau de preuve B) et reste indiqué pour évaluer le contrôle des symptômes sous traitement, la tolérance à l'exercice et le profil tensionnel (classe I, niveau de preuve C).(121, 130)

B-L'Imagerie de stress

• La scintigraphie myocardique ou tomoscintigraphie myocardique de perfusion (TSMP) (ou « single photon emission computerized tomography » [SPECT]).

Elle est réalisée au thallium 201 (Tl 201) ou sestamibi (Tc 99 MIBI) d'effort et/ou associée à une injection d'agent dipyridamole ou adénosine avec une sensibilité et une spécificité de 80 à 90 % et une valeur prédictive négative de 95 %.

Ainsi une scintigraphie pathologique a une valeur pronostique de 19,2 % d'événements cardiaques dans les 5 ans comparé à moins de 2 % en cas de résultat parfaitement normal.

Ces résultats ne sont acceptables que si l'effort fourni est suffisant. Elle permet aussi de rechercher une viabilité myocardique. Ainsi une atteinte ischémique qui dépasse les 10% de la surface du ventricule gauche (VG) est une ischémie étendue sévère nécessitant une revascularisation.(121, 130).La scintigraphie pose néanmoins le problème de l'irradiation (10 mSv comparativement à 1-2 mSv pour le score calcique), dont il faut tenir compte en cas de répétition des examens. C'est aussi un examen assez coûteux en général.(121, 131)

• **L'échocardiographie de stress**

C'est une échocardiographie faite lors d'un effort physique ou sous perfusion de dobutamine. Elle a des valeurs de sensibilité, spécificité et une valeur prédictive négative comparables à celles de la scintigraphie myocardique. Les conditions nécessaires à cet examen sont une échogénicité suffisante du patient ainsi qu'une équipe entraînée. (121)

• **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Elle se fait avec injection de gadolinium et un stress induit par dobutamine ou adénosine. Cet examen a des sensibilités de 80 à 88 % et spécificités de 67 à 94 % et une valeur prédictive négative de 95 %.

Elle permet d'estimer la fonction myocardique globale, de mettre en évidence des anomalies de la cinétique segmentaire et des anomalies de perfusion, et une recherche de viabilité avec quantification. Cet examen souffre cependant de son manque de disponibilité dans les centres médicaux (121)

• **Tomographie par émission de positons (TEP) ou PETSCAN**

La TEP utilise un radio-isotope appelé rubidium 82 de demi-vie courte. Elle permet l'étude de la perfusion myocardique et du métabolisme glucidique, permettant de différencier les régions ischémiques des cicatrices nécrotiques. L'analyse est quantitative et donne une mesure absolue. Son coût et son accessibilité en limitent l'utilisation. Le TEP de stress au dipyridamole a une sensibilité de 81 à 97 % et une spécificité de 74 à 91 % (110)

C-Coroscaner et score calcique

■ **Le scanner coronaire**

Le coroscaner est un examen non invasif, nécessitant peu d'iode et une dose limitée d'irradiation. Il permet de visualiser les artères coronaires, d'orienter sur la composition des plaques et même d'estimer le degré de sténose. C'est un examen qui se caractérise par un traitement complexe de l'image et qui nécessite une très forte expertise d'interprétation. Sa valeur prédictive négative d'environ 99 % constitue son atout majeur. Le patient diabétique se distingue par une forte fréquence de calcifications qui viennent limiter les capacités analytiques de cet examen. (120)

■ **Le score calcique**

C'est cet examen qui est le plus prisé actuellement en matière de stratification du risque pour le dépistage de l'IMS. La mesure du score calcique coronaire (SCC) ou *coronary arterial calcium score* (CAC score) a été développée en 1988. Ce score est de plus en plus utilisé en milieu diabétologique. (132)

En effet, son intérêt a été mieux connu grâce à la publication de l'étude VADT. (133)

Il s'agit d'une méthode scannographique non invasive qui détecte et quantifie les dépôts de calcium dans les artères coronaires, témoins de l'importance de l'athérosclérose (plaques d'athérome calcifiées). La mesure du CAC a deux intérêts essentiels : intérêt

diagnostique pour dépister l'ischémie myocardique silencieuse mais aussi pronostique pour déterminer le niveau de risque cardiovasculaire du patient.

-Méthode de mesure :

Le score calcique est déterminé par la réalisation d'un scanner hélicoïdal multicoups sans injection de produit de contraste qui permet d'effectuer des coupes fines, jusqu'à 1 mm d'épaisseur, avec une durée d'acquisition des images particulièrement brève.

La durée de l'examen est de 2 minutes et celle de l'interprétation d'environ 8 minutes. Le taux de calcium coronaire est déterminé par le calcul du score d'Agatston, à l'aide d'un logiciel spécifique.(134)

Toute zone dont la densité est supérieure à 130 Unités Hounsfield et dont la surface est supérieure à 1 mm² est de nature calcique.

Le score est établi pour chacune des coronaires : tronc commun, interventriculaire antérieure (IVA), circonflexe, coronaire droite. Le score des artères diagonales s'ajoute à celui de l'IVA et celui des branches marginales à celui de la circonflexe. L'addition de tous ces scores détermine le score total. Il permet de déterminer un niveau de risque avec une classification en 4 sous-groupes, selon Rumberger. Cette charge calcique est quantifiée par un score, le score d'AGATSTON. Ce score est très bien corrélé à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs. En fonction de score, on distingue 4 niveaux de risque (121)(Tableau III) (135)

Tableau III: Recommandations 1999 de la Mayo Clinic pour l'utilisation du score calcique chez les sujets asymptomatiques (135)

—Recommended EBCT Calcium Score Guidelines*†				
EBCT calcium score	Plaque burden	Probability of significant CAD	Implications for CV risk	Recommendations
0	No identifiable plaque	Very low, generally <5%	Very low	Reassure patient while discussing general public health guidelines for primary prevention of CV diseases
1-10	Minimal identifiable plaque burden	Very unlikely, <10%	Low	Discuss general public health guidelines for primary prevention of CV diseases
11-100‡	Definite, at least mild atherosclerotic plaque burden	Mild or minimal coronary stenoses likely§	Moderate	Counsel about risk factor modification, strict adherence with NCEP ATP II primary prevention cholesterol guidelines, daily ASA¶
101-400‡	Definite, at least moderate atherosclerotic plaque burden	Nonobstructive CAD highly likely, although obstructive disease possible§	Moderately high	Institute risk factor modification and secondary prevention NCEP ATP II guidelines. Consider exercise testing for further risk stratification
>400‡	Extensive atherosclerotic plaque burden	High likelihood (≥90%) of at least 1 "significant" coronary stenosis§	High	Institute very aggressive risk factor modification. Consider exercise or pharmacologic stress imaging to evaluate for inducible ischemia

†ASA = acetaminophen; CAD = coronary artery disease; CV = cardiovascular; EBCT = electron beam computed tomography; NCEP ATP II = National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel II).

Les avantages de ce test tiennent au fait qu'il est peu irradiant (1-2 millisieverts (mSv) contre 3 à 10 mSv pour la coronarographie), ne nécessite pas d'être à jeun, et permet la poursuite des hypoglycémiant oraux et notamment de la metformine ou de l'insuline. Enfin, la détermination du score calcique ne fait appel à aucune injection d'iode et la prise des drogues antihypertensives ou antiangineuses n'en maquille pas les résultats.(136, 137)

-Signification et réalisation du score calcique

La calcification de la plaque d'athérosclérose correspond à un stade avancé et donc plus stable de la maladie athéromateuse. La prévalence des calcifications coronaires plus élevée chez l'homme, augmente avec l'âge. Elle varie aussi selon l'origine ethnique des patients avec une prévalence plus élevée chez les caucasiens et un caractère plus péjoratif chez les patients d'origine africaine. Les calcifications coronaires sont plus fréquentes chez les diabétiques que chez les sujets non diabétiques. Les patientes diabétiques présentent plus de calcifications coronaires que les hommes diabétiques. Les malades dialysés atteints d'insuffisance rénale terminale ont également une forte prévalence de calcifications coronaires.

-Intérêt diagnostique de la mesure du CAC

L'absence de calcification coronaire rend improbable la présence de plaque d'athérosclérose, y compris de plaques instables. En effet, un faible score s'observe chez la majorité des patients dont la coronarographie est normale et laisse présager de l'absence de survenue d'incident cardiovasculaire grave au cours des 2 à 5 ans à venir. Un score < 100 unités d'Agaston(UA) est associé à une faible probabilité (<3%) de sténose significative (> 50 %) à la coronarographie. Cependant, plus le score calcique est élevé, plus la probabilité de coronaropathie est grande, mais il n'existe pas de corrélation entre le siège des calcifications et la localisation des sténoses coronaires. Un score calcique très élevé est associé à un risque d'événement cardiovasculaire modéré à élevé au cours des 2 à 5 ans.

En conclusion, l'excellente valeur prédictive négative du CAC entre 96 et 100% permet d'écarter le diagnostic de maladie coronaire chez les patients dont le CAC est nul. Toutefois, un CAC faible, mais qui n'est pas nul, n'est pas totalement fiable pour écarter la présence d'une maladie coronaire (138, 139) (tableau IV)

Tableau IV: Stratification du risque par le score calcique (121, 135, 138, 139)

Tableau IV. Stratification du risque par le score calcique d'AGASTON.			
SCORE	Niveau de risque d'événements cardiovasculaires	Indication à des explorations fonctionnelles	Indications thérapeutiques
0-10	Bas	Non	Pas spécifique
10-100	Modéré	Non en l'absence d'orientation	Discuter un antiagrégant
100-300	Haut	Oui	Antiagrégant Renforcement cible LDL
> 300	Très haut	Oui	Antiagrégant Cible LDL renforcée

-Intérêt pronostique de la mesure du CAC

Les équations de risque les plus connues sont Framingham(140), PROCAM (*Prospective Cardiovascular Munster study*) (141) ou SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*)(142). Ces formules permettent de prédire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires dans les dix années suivantes mais ne sont pas parfaites dans leur évaluation. Par exemple, le score de Framingham permet de distinguer 3 niveaux de risque

(infarctus du myocarde ou mort d'origine cardiaque) dans les 10 ans : faible (< 10 %), intermédiaire (10 à 20 %) et élevé (> 20 %). Ainsi chez ceux à risque intermédiaire, le CAC pourrait permettre de les reclasser à haut risque si le CAC est élevé. En effet, les taux annuels de mortalité ou d'infarctus du myocarde augmentent de façon linéaire avec la valeur du CAC comme l'ont montré de nombreuses études chez des sujets diabétiques ou non. Au cours du suivi de l'étude prospective PREDICT (Personalised Responses to Dietary Composition Trial) menée pendant 4 ans chez 589 patients diabétiques de type 2 sans antécédents, 66 événements vasculaires ont été observés, dont 10 accidents vasculaires cérébraux. Le CAC a été mesuré deux fois à 4 ans d'intervalle et s'est avéré être un facteur prédictif fort et indépendant du risque d'événement et son doublement est associé à une majoration de 32 % de ce risque.(143)

Une étude prospective récente a inclus 6753 sujets sans maladie coronarienne connue. Au sein de cette cohorte, 881 sujets (13 %) présentaient un diabète et 1738 (25,7 %) un syndrome métabolique. Le suivi moyen de chaque participant a été de 11,1 années et a consisté en le recueil de la survenue d'un événement ou d'un décès d'origine cardiovasculaire. Le CAC était indépendamment associé à la maladie coronarienne dans les analyses multivariées chez les patients diabétiques (OR : 1,30 ; IC95% : 1,19-1,43), en cas de syndrome métabolique (OR : 1,30 ; IC95% : 1,20-1,41) et chez les autres sujets (OR : 1,37 ; IC95% : 1,27-1,47). L'amélioration du reclassement des patients de l'étude grâce au CAC était nette dans les 3 groupes de sujets et ce score était également un indicateur pronostique de la coronaropathie (144)

Ainsi, toutes les études s'accordent pour affirmer que le CAC permet de prédire le risque d'événements coronaires même chez des patients asymptomatiques. En 2021, l'*European Society of Cardiology* (ESC) s'est liguée avec 12 sociétés savantes dont l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) et l'*IDF Europe* pour publier des recommandations. Ces guidelines de l'ESC 2021 avec la contribution spéciale de « *the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)* » ont classé le CAC comme « modificateur de risque » dans le cadre de la stratification du risque cardiovasculaire du diabétique.(145)

-Intérêt pratique de la mesure du score calcique coronaire

Le CAC peut renseigner à la fois sur l'existence de sténoses coronaires sévères justifiant une revascularisation mais également sur la présence de plaques instables nécessitant une optimisation de la prise en charge des facteurs de risque. En conséquence, la détermination du CAC est particulièrement pertinente chez les patients asymptomatiques.(146)

Sa bonne valeur prédictive négative peut permettre d'écarter une maladie coronaire, notamment chez le sujet jeune ayant un faible niveau de risque cardiovasculaire, lorsque le CAC est nul. Chez des patients ayant un niveau de risque intermédiaire, le CAC conduit à mieux préciser et à adapter les explorations selon le niveau de risque cardiovasculaire des patients. En cas de taux très élevé de CAC la suspicion de graves lésions coronaires justifie la réalisation d'examen à la recherche d'une ischémie myocardique.(138, 139). En cas d'absence de score calcique, les recommandations de l'ESC 2021 conseillent la recherche de plaque athéromateuse carotidienne.(145)

D-La coronarographie

Elle reste l'examen de référence ou "gold standard" de diagnostic de maladie coronaire en cas de forte suspicion clinique. Son caractère invasif fait qu'elle ne peut être proposée en routine de manière systématique. Une étude nord-américaine chez plus de 400 000 patients diabétiques, ne retrouvait que 20 % de résultats pathologiques.(147). Pour le dépistage de l'IMS, elle est ainsi le dernier maillon une fois que la scintigraphie myocardique revient positive. La coronarographie ne retrouve pas toujours une sténose. En effet, l'ischémie peut être due à une infiltration diffuse ou à une atteinte de la microcirculation.(121)

II.2.6-Stratégie de dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique type 2

A-Introduction et historique

L'intérêt du dépistage de l'IMS chez le diabétique type 2 asymptomatique et les différents protocoles proposés restent l'objet de controverses. Selon notre recherche sur Medline, depuis les années cinquante, une description de l'insuffisance coronaire asymptomatique chez les diabétiques a évolué d'année en année et des protocoles de dépistage ont été proposés à partir des années 90 par différentes sociétés savantes européennes ou américaines.(36, 77, 148-151)

Plusieurs questions restent cependant d'actualité : le dépistage de l'ischémie silencieuse doit-il être systématique dans cette population ou doit-il être ciblé en fonction de facteurs de risque associés ? Est-il bénéfique pour le pronostic à long terme du patient ? Quel examen, ou quel protocole diagnostique, est le plus efficace pour évaluer ces patients asymptomatiques ?(152). Pour répondre à ces questions, des recommandations de différentes sociétés savantes européennes et américaines ont été publiées. De plus, de nombreuses publications ont aussi abordé le bénéfice pronostique éventuel de ce dépistage et la stratégie de dépistage la plus efficace.

B- Recommandations des sociétés savantes pour le dépistage de l'IMS

La confrontation entre partisans du dépistage systématique de l'IMS et les partisans de l'abstention de dépistage est toujours d'actualité. L'abstention est en général entretenue par les habitudes de pratique quotidienne des praticiens diabétologues et cardiologues.

Elle a été renforcée à partir de 2009 par les résultats de l'étude DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*)(153)

Cette étude avait, en effet, déconseillé le dépistage systématique de l'ischémie myocardique chez le diabétique.(154, 155)

Les recommandations américaines pour l'évaluation du risque cardiovasculaire du diabétique ont toujours déconseillé le dépistage systématique. Quant aux recommandations européennes, elles ont évolué avec en 2013, pour le diabétique à haut risque, une recommandation de classe IIb (IIb=utilité/efficacité moins bien établie par des preuves/opinions: recommandation peut être considérée) avec un niveau de preuve C

(preuve C=fondé sur le consensus d'opinions d'experts et/ou des résultats de petites études, d'études rétrospectives ou de registres).(77)

Le tableau V récapitule l'évolution des principales recommandations des sociétés savantes pour le dépistage de l'IMS de 1995 à 2013.(36, 77, 156-162). En 1998 le consensus de l'association américaine du diabète (ADA :American Association of Diabetes) préconisait le dépistage de l'insuffisance coronaire chez les diabétiques cliniquement asymptomatiques avec au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, tabagisme, HTA, antécédents cardiovasculaires familiaux précoces, micro ou macroprotéinurie)(151).

Ce critère de « 2 facteurs de risque ou plus » n'a cependant pas toujours été validé par certains comme Scognamiglio en 2006 considérant qu'il ne prédisait pas le haut risque chez le diabétique mais juste une coronaropathie plus sévère en rapport avec une atteinte anatomique coronaire spécifique au diabétique diffuse pluritronculaire (97, 103)

Tableau V: Recommandations des sociétés savantes dépistage de l'IMS 1995 -2013 (36, 77, 156-162)

ALFEDIAM 1995	Au moins un facteur de risque (FDR) Protéinurie supérieure à 0,2 g/24 h Artériopathie (membres inférieurs ou carotides)
ANAES 1999	ECG de repos anormal (bilan annuel)
SFC – ALFEDIAM 2004	Diabète type 2 connu depuis plus de 10 ans, âge > 60 ans, > 2 FDR Diabète type 1 connu depuis plus de 15 ans, âge > 45 ans, > 2 FDR Diabète type 1 ou 2 avec artériopathie (MI ou carotides) ou protéinurie Diabète type 1 ou 2, au moins 2 FDR et microalbuminurie Reprise du sport par un patient diabétique sédentaire, âgé > 45 ans
ADA 2007	FDR non contrôlés Artériopathie Reprise d'une activité physique soutenue, âge > 35 ans
ACC/AHA 2010	Indication du score calcique pour évaluer le risque cardiovasculaire chez le patient diabétique de plus de 40 ans
ADA 2012	Diabétiques avec symptômes typiques ou atypiques ECG anormal
ESC 2013	Diabétiques à haut risque cardiovasculaire sélectionné (artériopathie des membres inférieurs, score calcique élevé, protéinurie)

En 2013 l'European Society of Cardiology (ESC) a légitimé le score calcique comme facteur de stratification du risque cardiovasculaire. Cet examen peu irradiant et non invasif plébiscité par de nombreux auteurs, a obtenu une recommandation formelle de l'ESC. Ainsi tout score calcique élevé (supérieur à 400 voire supérieur à 100 UA (chez le sujet jeune) donnait un caractère de haut risque cardiovasculaire au diabétique concerné.(77)

Depuis, la plupart des sociétés savantes ont récusé le dépistage systématique de l'IMS chez le diabétique. Cette prise de position se base sur la protection qu'offre la prévention primaire obligatoire chez ces diabétiques à haut risque mais aussi sur d'éventuelles preuves de réversibilité spontanée de l'IMS.

Cependant d'autres sociétés leur opposent deux éléments importants :le risque coronaire résiduel et le rôle prédictif de l'IMS dans la survenue d'autres complications cardiovasculaires.(163, 164) Le tableau VI résume l'évolution des recommandations de 2013 à ce jour.

Tableau VI: Recommandations des sociétés savantes pour le dépistage de l'IMS à partir de 2013 (30, 31, 50, 165-173)

Société savante	Recommandations	Commentaires de la société
ADA 2013	pas de dépistage systématique IMS	
HAS 2014	pas de dépistage systématique IMS	
ADA 2015	pas de dépistage systématique IMS	
ADA 2016	pas de dépistage systématique IMS	-Car patients à haut risque déjà protégés par la prévention primaire -preuve de non réversibilité de l'IMS ?
HAS 2016	pas de dépistage systématique IMS	
ADA 2017	- pas de dépistage systématique IMS -Rechercher insuffisance coronaire-devant : symptômes cardiovasculaires (dyspnée inexpliquée, gêne thoracique) -signes vasculaires associés: souffles carotidiens, accident ischémique transitoire, AVC, claudication ou AOMI ou anomalies électriques	Car patients à haut risque déjà protégés par la prévention primaire
ADA 2018 et 2019	-pas de dépistage systématique IMS	-Car patients à haut risque déjà protégés par la prévention primaire -car elle dénonce l'invalidité et le risque irradiant des tests(scintigraphie myocardique, comarographie)
ESC/EASD 2019	Dépistage chez les diabétiques à très haut risque cardiovasculaire Avec nouvelle stratification du risque en utilisant de «facteurs modificateurs de risque » comme le score calcique	
SFD /SFC/SFICV 2020	Dépistage chez le diabétique à très haut risque Avec nouvelle stratification du risque en utilisant de «facteurs modificateurs de risque » comme le score calcique	

En 2019, la société européenne de cardiologie (ESC) et l'association européenne pour l'étude du diabète (EASD) ont publié de nouvelles recommandations sur la prise en charge des complications cardiovasculaires du diabétique et la stratification de son risque cardiovasculaire. Ces recommandations ont apporté des notions nouvelles suite à d'énormes bouleversements de la prise en charge cardiovasculaire du diabétique tel que codifiée au départ en 2013. Les auteurs débutent ces recommandations par une définition du risque cardiovasculaire chez les diabétiques.(50)

En 2002, le diabète a été considéré par le NCEPIII (*National Cholesterol Education Program*) comme « un équivalent de maladie coronarienne », ce qui correspond au niveau le plus élevé de risque cardiovasculaire (100, 101) Ceci a été démontré dans une méta-analyse de 102 études prospectives réalisée par *Emerging Risk Factors Collaboration* en 2010. Les conclusions retrouvaient 2 fois plus de risque cardiovasculaire chez le diabétique indépendamment de tout autre facteur de risque conventionnel.(99, 174)

Ce qui a changé en 2019, c'est la définition du risque. Il est connu que les algorithmes - permettant de calculer le score de risque -sont inexistantes ou non adaptés aux diabétiques (exemple SCORE de l'ESC(142)).Ces scores de risque ne sont pas applicables aux diabétiques car il existe beaucoup d'éléments qui interfèrent tels que l'ancienneté du diabète, le type de traitement utilisé, les complications microvasculaires, le syndrome

inflammatoire, l'insulinorésistance. Les recommandations de 2019 ESC EASD ont proposé une stratification du risque en risque modéré, élevé, et très élevé(50, 174)

Ainsi comme résumé sur le Tableau VII , on considère que :

▪**les patients à très haut risque** sont :

- des patients diabétiques en prévention secondaire. Cela veut dire qu'ils ont une maladie cardiovasculaire « bien établie » : il peut s'agir d'une atteinte cardio-vasculaire symptomatique qui a déjà donné lieu à un évènement majeur ou d'une maladie cardiovasculaire infraclinique découverte lors d'explorations complémentaires.
- les patients diabétiques en prévention primaire ayant une atteinte d'organe ou la présence de trois facteurs de risque majeurs ou un diabète de type 1 de longue durée (plus de 20 ans).

Les facteurs de risque majeurs sont l'âge>50ans, l'HTA, la dyslipidémie, l'obésité et le tabagisme. Les atteintes d'organes sont la protéinurie, la présence d'une insuffisance rénale (DFG<30ml/min/1,73m²), d'une hypertrophie ventriculaire gauche ou d'une rétinopathie. Les recommandations proposent également de rechercher directement de l'athérome infraclinique en réalisant un écho-Doppler artériel périphérique (carotides, fémorales) ou un score calcique.

▪**Les patients diabétiques de type 2 à haut risque** sont ceux ayant plus de 10 ans de diabète, sans atteinte d'organe, avec un seul facteur de risque additionnel.

▪**les patients à risque modéré** sont tous les autres patients, c'est-à-dire les patients diabétiques avec moins de 10 ans de diabète, moins de 35 ans pour les diabétiques type1, moins de 50 ans pour les diabétiques type2 et sans autre facteur de risque et sans atteinte d'organe. La mesure de ce risque est importante, car elle va guider la prise en charge (50, 174)

Tableau VII: stratification du risque cardiovasculaire chez les diabétiques selon les recommandations ESC/EASD 2019 (50, 174)

RCV très haut	Diabétique avec une MCV établie ou une atteinte d'un autre organe cible (protéinurie, atteinte rénale définie par un DFG \leq 30 mL/min/1,73 m ²) ou \geq 3 FDRCV majeurs (âge, HTA, dyslipidémie, tabagisme, obésité) ou diabète de type 1 de début précoce et de longue durée (> 20 ans)
RCV haut	Diabète \geq 10 ans sans atteinte d'un organe cible + un autre FDRCV
RCV modéré	Diabétique jeune (diabète de type 1 : < 35 ans ; diabète de type 2 : < 50 ans) avec une durée de diabète < 10 ans, sans autre FDRCV

Les recommandations ESC/EASD 2019 ont évolué dans la prévention primaire du diabétique asymptomatique. Si le fait de réaliser un électrocardiogramme doit être systématique, les recommandations sont plus larges concernant la recherche systématique de plaques athéromateuses fémorales ou carotides par échographie chez les patients diabétiques de façon à préciser leur risque cardiovasculaire (recommandation de type IIa).Le score calcique apparaît également en niveau de recommandation IIb, pour affiner le calcul du risque cardiovasculaire. Enfin, le scanner coronaire, ou des examens fonctionnels comme la scintigraphie, l'imagerie par résonance magnétique ou l'échographie de stress

peuvent être intéressants pour requalifier le risque coronaire ou pour aller rechercher une maladie coronaire silencieuse (IIb).

Les recommandations de 2019 ont donné un avis favorable à la réalisation de scanner coronaire ou d'examen fonctionnels chez des diabétiques asymptomatiques en prévention primaire. En conclusion, ces dernières recommandations européennes ESC /EASD 2019 valident la recherche d'une coronaropathie silencieuse par des tests fonctionnels (scintigraphie myocardique ou échographie de stress voire IRM) mais l'épreuve d'effort seule n'est pas citée. Le score CAC est cité comme facteur « modificateur » du risque cardiovasculaire.(50, 174)

Ainsi en 2019, l'épreuve d'effort « simplex » n'a plus sa place dans le dépistage de l'IMS. Les auteurs confirment qu'elle dépiste moins l'IMS par rapport aux tests coronariens fonctionnels (scintigraphie myocardique de stress, échographie de stress ou IRM de stress) Dans ces recommandations, le dépistage d'une IMS n'est pas systématique; elle sera recherchée seulement chez les patients à très haut risque cardiovasculaire.

Chez les autres (risque haut et modéré) des facteurs dits « modificateurs » de risque pourront être utilisés pour restadifier le patient en très haut risque et rechercher alors une IMS. Ces « modificateurs » sont un score calcique >400 ou même >100 (sujet jeune) soit (101-399 UA), la présence d'un athérome périphérique carotidien ou fémoral ou un IPS < 0,9.(50, 175)

Fin 2020 et suite à ces guidelines ESC/ EASD 2019, une prise de position de 3 sociétés savantes françaises (la société francophone du diabète(SFD), la société française de cardiologie(SFC) et la société française d'imagerie cardiaque et vasculaire(SFICV)) a été publiée et des recommandations conjointes ont été élaborées.(30, 31)

Ces recommandations se basent sur un dépistage de l'IMS chez seulement les patients à très haut risque cardiovasculaire, le dogme considérant tout diabétique comme à très haut risque cardiovasculaire a été éliminé et remplacé plutôt par une nouvelle stratification plus fine du risque coronaire. Cette stratification se fera en 2 étapes :

► La première étape est de reconnaître certains critères qui classent le patient d'emblée dans un stade de très haut risque :

Soit d'emblée sur les critères suivants :

- une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque et fibrillation atriale comprises),
- LDLc > 1,9 g/L sous traitement,
- albuminurie très élevée (> 3 g/24h ou 2 g/l),
- insuffisance rénale prononcée (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²),
- ECG anormal avec ondes Q,
- échocardiographie avec anomalie fonctionnelle ou hypertrophie du VG,
- Sténose périphérique athéromateuse de plus de 50 %.

Soit dans un premier temps en identifiant des sujets haut risque sur les critères suivants :

- un diabète de type 2 de plus de 10 ans ou de type 1 de plus de 20 ans
- un antécédent de maladie cardiovasculaire précoce (avant 50 ans chez l'homme, avant 60 ans chez la femme) chez un parent de premier degré
- des facteurs de risque non contrôlés de façon persistante (HbA1c, LDLc, non-HDLc, HTA, tabac) ;
- une albuminurie de [0,3-3] g/j ou [0,2-2] g/L ou une eGFR de [30-60] ml/min/1,73 m² ;

- une rétinopathie sévère,
- une neuropathie autonome ou une dysfonction érectile ;
- une activité physique limitée (capacité de monter moins de 2 étages)

► La deuxième étape consiste à revoir à la hausse (très haut risque) ou à la baisse (risque modéré) le score des sujets identifiés à haut risque par la réalisation d'un score calcique. Ces patients à haut risque sont reclassés à très haut risque en cas de score calcique > 400 ou de [101-400] à moins de 60 ans. (Annexe VIII)(30, 31)

C- Intérêt pronostique du dépistage de l'IMS

En 1971, Cochrane et Holland ont défini le terme de dépistage en médecine par : « une procédure permettant d'améliorer nécessairement l'évolution de la pathologie dépistée » (176)

Pour l'ischémie myocardique silencieuse, le bénéfice pronostique du dépistage reste sujet à débat. En 2016, l'évidence Based médecine -sur le site UpToDate- a démontré de par certaines études une augmentation du risque d'autres évènements cardiovasculaires associés chez des patients ayant des facteurs de risque (au moins 2 dont pour certains un diabète). Ces patients avaient pour la plupart subi une épreuve d'effort pour dépister une IMS et réalisé un profil tensionnel par MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle) (177-185)

En effet, l'IMS serait particulièrement fréquente s'il existe des facteurs de risque cardiovasculaire associés. (180-183)

Dans l'étude MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), sur 12866 hommes d'âge moyen, asymptomatiques, avec au moins 2 facteurs de risque, l'IMS dépistée par épreuve d'effort était associée à une augmentation triple de la mortalité cardiovasculaire et le double de la mortalité globale comparativement aux patients non dépistés par ECG d'effort. (180)

Laukkanen et al ont étudié sur 10 ans une population de 2682 hommes sans antécédents cardiovasculaires. L'IMS retrouvée par test d'effort était associée à une augmentation de la mortalité et des évènements coronariens aigus parmi des sujets fumeurs, hypertendus et ayant une hypercholestérolémie. Cette association était pratiquement absente chez les sujets dépourvus de ces facteurs de risque. (182)

Sajadieh et al ont étudié une population de 678 patients âgés de 55 à 75 ans sans antécédents cardiovasculaires. Une épreuve de monitoring ECG ambulatoire de 48h est réalisée. Soixante dix sept patients (11%) avaient une IMS et cette IMS était associée à une mortalité multipliée par 3 par rapport aux sujets ne présentant pas d'IMS (HR 3.1; 95% CI 1.2-8.0). (185)

Ainsi, au vu de toutes ces études à caractère pronostique concernant l'IMS du diabétique : une question est de mise : est-ce que le dépistage de l'IMS chez les diabétiques améliore l'évolutivité ? pour y répondre de nombreuses études ont été réalisées

Il faut savoir qu'on ne peut parler de dépistage que si la prévalence de l'évènement étudié est élevée. De nombreuses études ont montré que la prévalence de l'IMS se situait entre 11 et 60% et cette large fourchette était due au type de l'étude (rétrospective ou

prospective) et aux caractéristiques des patients comme l'âge, l'ancienneté du diabète et la présence d'autres facteurs de risque (39, 103, 126, 154, 186-194)

De plus, si on se conforme à la définition exacte du dépistage : le dépistage des complications cardiovasculaires -et notamment silencieuses -chez le diabétique doit se faire seulement s'il a été démontré un impact pronostique positif.(176)

Ainsi certaines études ont montré que l'impact du dépistage sur l'amélioration des événements cardiovasculaires n'était pas très significatif comme les études DIAD, DYNAMIT(*Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes*) et FACTOR-64(*Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64*).(154, 155, 190, 195). Bien que la présence d'une IMS chez le diabétique soit validée comme un facteur pronostique péjoratif à moyen terme, son dépistage systématique reste controversé.(154, 155, 162, 196-199) . Cette controverse serait liée au fait que les diabétiques sont considérés comme étant des patients à haut risque cardiovasculaire et donc protégés par un traitement adapté, comme les statines, les inhibiteurs enzyme de l'enzyme de conversion(IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine2(ARA2) et autres traitements d'éventuels facteurs de risque. Ainsi plusieurs auteurs déconseillent le dépistage systématique des diabétiques asymptomatiques sur une estimation du cout-bénéfice qui serait plutôt en faveur du concept « *test no one, treat everyone* ».(162, 197, 200)

Or, d'autres auteurs estiment qu'un dépistage systématique (notamment par le score calcique) mais ciblé- grâce à certains paramètres tels que l'AOMI, athérome carotidien - est intéressant. Il permettrait au moins la prescription d'un antiagrégant plaquettaire(aspirine) et d'un bêtabloquant pour prévenir d'autres événements cardiovasculaires dont l'IMS serait prédictive.(136, 200)

Une autre cause de cette controverse est la conséquence des résultats d'études sus-citées notamment par l'étude DIAD en 2009 suivie en 2011 de DYNAMIT et en 2014 de l'étude FACTOR-64.(154, 155, 190, 195). L'étude BARDOT(*Basel Asymptomatic High-Risk Diabetics' Outcome Trial*) qui s'est concentrée surtout sur le traitement n'a pas montré de résultats significatifs en 2014.(201)

Cependant, d'autres études sont venues apporter des résultats en faveur du dépistage.

Ainsi, Faglia et al ont présenté une étude randomisée qui a conclu à une diminution du risque de décès et/ou d'infarctus grâce au dépistage de l'IMS avec revascularisation appropriée.(192). En 2007, une étude française non randomisée sur 701 patients diabétiques type1 et type2 (registre ARCADIA), concluait à un impact du dépistage de l'IMS sur le pronostic chez les sujets à haut risque.(202). Enfin, une étude italienne non randomisée portant sur 1189 diabétiques type2, sans antécédents cardiovasculaires, a conclu à une amélioration du pronostic cardiovasculaire chez les sujets dépistés pour l'IMS.(203)

D- Principales études pour ou contre le dépistage de l'IMS

■ Arguments contre le dépistage systématique :

Dans la littérature, les principaux arguments avancés par les partisans du « non dépistage systématique », sont les suivants :

- l'incidence des complications cardiovasculaires a nettement baissé chez les diabétiques et ce grâce au meilleur contrôle des facteurs de risque, en particulier les cibles glycémique, lipidique et tensionnelle. (81, 204)
- une faible prévalence d'environ 10% de sténoses coronaires significatives est retrouvée parmi les diabétiques bénéficiant du dépistage.(136)
- Aucune étude prospective randomisée n'a prouvé l'efficacité du dépistage de l'IMS et de la revascularisation coronaire chez les diabétiques asymptomatiques. De plus le bénéfice de la revascularisation semble seulement apporté par les pontages, qui restent indiqués en cas d'atteinte du tronc commun de la coronaire gauche, d'atteinte tri-tronculaire ou d'atteinte bitronculaire avec altération de la fonction ventriculaire gauche (136, 205)

■Arguments pour le dépistage systématique :

Pour les partisans du dépistage de l'IMS, les arguments les plus pertinents sont :

- le risque cardiovasculaire des diabétiques demeure nettement supérieur à celui des non-diabétiques. (204)
- le contrôle multifactoriel du risque réduit l'incidence des évènements cardiovasculaires de 50 %, mais le risque résiduel pourrait être lié, au moins partiellement, à la maladie coronaire silencieuse.(136)
- le dépistage de l'IMS améliore l'évaluation du risque comparativement à différentes estimations du risque s'appuyant notamment sur l'équation de l'UKPDS(206) ou le SCORE européen (qui n'est pas adapté à la population diabétique(142)). (77, 136)

Il a été démontré que la présence d'une IMS, et surtout la présence de sténoses coronaires silencieuses, sont prédictives d'un plus mauvais pronostic cardiovasculaire (207, 208) En effet, la présence d'une IMS ou de sténoses coronaires silencieuses apporte une valeur prédictive additionnelle à celle du risque a priori estimé sur les facteurs de risque classiques et sur la présence d'une néphropathie ou d'une artériopathie périphérique.(163) De même, les sténoses coronaires conservent leur valeur pronostique péjorative malgré le contrôle plus intensif depuis 2000.(77, 163, 204, 209)

Les principaux arguments pour ou contre le dépistage retrouvés dans la littérature sont résumés dans le tableau VIII (164)

Tableau VIII: Principaux arguments pour ou contre le dépistage de l'IMS (164)

Pros	Cons
75% of diabetic patients have CAD, yet subclinical CAD is largely underscreened	Patients already on intensive medical therapy have similar benefits as those undergoing invasive revascularization
Traditional risk factors cannot adequately distinguish low-risk from high-risk patients	Silent ischemia may reverse over time, negatively supporting aggressive screening strategies
CAC CT scanning can better discriminate diabetic patients than traditional risk factors	Limited clinical benefit to routine screening of asymptomatic patients with type 2 DM and normal ECGs
Number needed to treat drops exponentially when a high CAC score is present	Cardiac outcomes were essentially equal (and very low) in MPI-screened versus unscreened patients
Single-test methods can leave residual risk, which may be complemented by multimodalities	Cost-effectiveness of screening strategies are largely not evaluated
Diabetic patients have faster progression with regard to CAC and cardiac function, presenting a more frequent need for repeating the test	Radiation exposure and unnecessary invasive testing may result

CAC, coronary artery calcium; CAD, coronary artery disease; CT, computed tomography; DM, diabetes mellitus.

■ Risque résiduel coronarien

Pour les partisans du dépistage, un autre argument a son importance : c'est le risque résiduel coronarien. En effet, ce dernier a été pratiquement démontré à partir de l'étude STENO2. Cette étude a été menée chez 160 diabétiques de type 2 micro albuminuriques, âgés en moyenne de 55 ans, répartis en 2 groupes, l'un traité de façon intensive, l'autre de façon conventionnelle. Au bout de 7,8 ans de suivi, une réduction des complications (macroangiopathiques de 53 %, de la rétinopathie de 58 % et de la néphropathie de 61 %) a été notée. L'étude d'observation qui a suivi pendant 5,5 ans a porté sur les 130 diabétiques de type 2 survivants, et a confirmé cet effet de réduction de la mortalité cardiovasculaire de 57 %. Dans l'étude STENO-2, le contrôle intensif laissait subsister un taux annuel moyen d'événements cardiovasculaires de 3 %. Ce risque pourrait être lié à la persistance de la dyslipidémie athérogène définie par la combinaison d'un HDL-C < 0,34 g/l et de triglycérides > 2 g/l chez des patients ayant un LDL-C < 0,80 g/l qui, dans l'étude ACCORD-Lipid, était associée à une augmentation de 70 % des événements cardiovasculaires majeurs.(210-213)

En 2018, une autre étude a mis l'accent sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. Rawshani et al ont étudié une cohorte de 271174 diabétiques type 2 avec 5 facteurs de risque portant sur HbA1c, PAS, albuminurie, LDLc et tabac. Ils conclurent qu'un traitement "à la cible" de ces 5 facteurs entraînait une réduction des événements cardiovasculaires majeurs à un taux comparable à celui de la population générale.(214)

■ Controverse et débat sur le dépistage de l'IMS : Les principales études

Depuis plusieurs années existe un véritable débat entre 2 écoles : celle du dépistage systématique de l'IMS et celle d'une relative abstention de dépistage. Ce débat s'est renforcé à la suite de l'étude DIAD (tableau IX) (50, 154, 155)

Cette étude portait sur l'intérêt d'un dépistage scintigraphique (adénosine) systématique versus l'absence de dépistage dans une cohorte prospective randomisée de 1123 diabétiques de type 2 sans maladie coronaire connue. Le critère primaire était un critère composite (IDM non fatal et décès cardiaque), la durée moyenne de suivi était de 4,8 ans. Les résultats n'ont pas retrouvé de bénéfice pronostique significatif par un screening systématique (2,7 % d'événements primaires dans le groupe dépisté versus 3 %). Cependant, il est à noter que cette étude a été vivement critiquée en raison d'un faible taux de coronarographies réalisées à la suite des scintigraphies positives et une population à faible risque cardiovasculaire (25 % avaient une microalbuminurie ou une protéinurie, la durée moyenne du diabète était de 8-9 ans, etc.). De plus, il était retrouvé un défaut perfusionnel de stress de l'ordre de seulement 4,1 % du ventricule gauche chez les participants avec événements, contre 1,4 % pour ceux sans événement (p = 0,12) : les patients présentaient une ischémie relativement limitée pour laquelle un geste de revascularisation n'aurait pas été plus bénéfique qu'un traitement médical optimal, comme l'ont suggéré auparavant Hachamovitch et al. en 2003(215)

Dans cette étude, l'ancienneté du diabète, la fonction rénale, le taux de LDLc, la microalbuminurie, la neuropathie végétative, une AOMI étaient des critères prédictifs du risque d'événements.(154, 155). Enfin, les résultats de DIAD ont par la suite été confirmés

par l'étude DYNAMIT(tableau IX(50)) malgré son manque de puissance et les difficultés de recrutement qui avaient entraîné l'arrêt prématuré de l'étude.(190)

Tableau IX: Caractéristiques des principaux essais randomisés sur l'IMS chez les diabétiques (50)

Study/author	Faglia et al.	DIAD	DYNAMIT	FACTOR-64	DADDY-D
Year of publication	2005	2009	2011	2014	2015
Patients (n)	141 (+1)*	1123	615	899	520
Inclusion criteria	T2DM	T2DM	T2DM	T1DM or T2DM	T2DM
	45 - 76 years	50 - 75 years	50 - 75 years	♂ aged ≥50 years/ ♀ aged ≥55 years, DM for ≥3 years	50 - 75 years
	≥2 other CVRFs		≥2 other CVRFs	♂ aged ≥40 years/ ♀ aged ≥45 years, DM for ≥5 years	CV risk ≥10%
					Sinus rhythm Able to do EET
Mean age (years)	60.1	60.8	63.9	61.5	61.9
Male sex (%)	55.6	53.5	54.5	52.2	80.0
Screening test	EET and SF	MPI	EET or MPI	CTCA and CAC score	EET
Positive screening test (%)	21.1	5.9 moderate or large defects	21.5 positive or uncertain	11.9 moderate; 10.7 severe	7.6
Treatment strategy	ICA and cardiac follow-up if any test was positive	At the referring physician's discretion	According to the cardiologist's decision	Recommendation based on stenosis severity and CAC score	ICA if EET positive
ICA performed after positive test (%)	93.3	15.2	55.9	47.3	85.0
Mean follow-up (years)	4.5	4.8	3.5	4.0	3.6
Annual rate of major CEs (%)	1.9	0.6	1.0	0.8	1.4
Main results of screening	Significant ↓ of major and all CEs	Non-significant ↓ of major CEs	Non-significant ↓ of MI; no effect on combined CEs	Non-significant ↓ of combined CEs	Non-significant ↓ of major CEs, but significant ↓ in those aged >60 years

DIAD =Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects.DYNAMIT= Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes.DADDY-D= Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed earlyY in Diabetic patients? .FACTOR64= Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64

Une étude italienne menée par Faglia a démontré que la stratégie de dépistage systématique était bénéfique dans une population de 141 patients diabétiques de type2 asymptomatiques à haut risque (Tableau IX (50))(192)

En 2014,l'étude FACTOR 64 utilisant score calcique et coronarographie ne décelait pas de bénéfice significatif(Tableau 15(50))(195).L'étude italienne DADDY-D (*Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed earlyY in Diabetic patients?*) a comparé l'effet d'une stratégie médicamenteuse optimisée seule à celle d'une revascularisation percutanée ou chirurgicale après un test d'effort positif suivi d'un contrôle coronarographique. L'effet bénéfique a été constaté seulement chez les patients âgés de plus de 60 ans(199) (Tableau IX (50))

II.2.7-Les facteurs prédictifs de l'IMS

En dehors de l'index de pression systolique(IPS) et de l'épaisseur intima-média carotidienne(EIMc), de nombreuses études ont eu pour objectif la mise en évidence de facteurs prédictifs pour le dépistage de l'IMS chez le diabétique type2.(Figure8)(216)

Ces facteurs biochimiques ou non biochimiques, permettraient ainsi d'orienter le clinicien vers les patients nécessitant réellement un dépistage de l'IMS (106, 136, 143, 217-225)

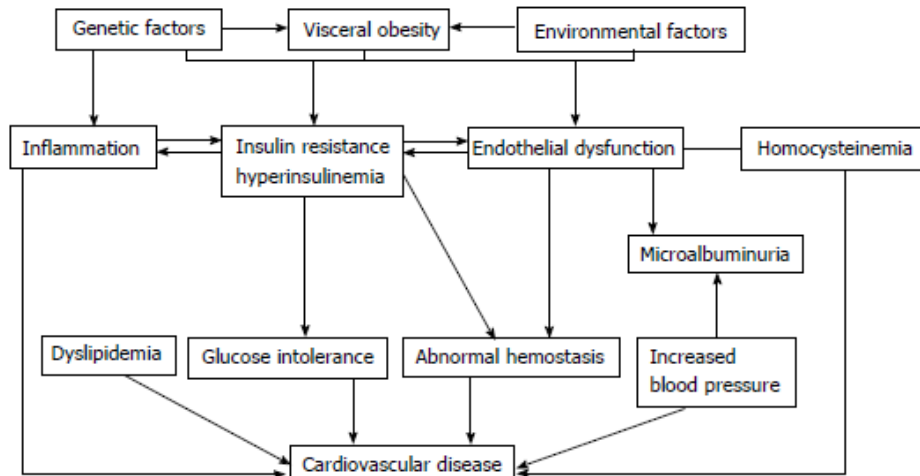
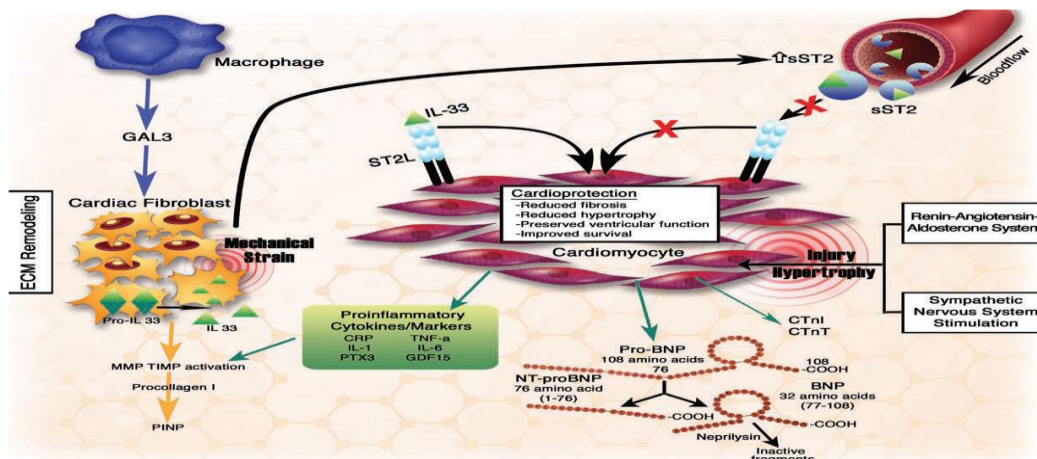


Figure 8: Interactions des facteurs de risque traditionnels et non traditionnels chez le diabétique (216)

Le développement d'une maladie athéromototique accélérée constitue la principale cause de morbi-mortalité des patients diabétiques(226)

Le dépistage précoce de l'IMS revêt chez ces patients une importance particulière d'où l'intérêt du dosage de marqueurs d'activité de la maladie athéromototique reflétant les processus inflammatoires (fibrinogène, CRP, MCP-1), l'apoptose (microparticules [MP]), l'activation plaquettaire (CD40-L, P-sélectine, GP V, MPs plaquettaires) et endothéliale (VCAM-1, vWF, PAI-1, MPs endothéliales), la stimulation neurohormonale et les pressions de remplissage (BNP :Btype Natriuretic Peptid), mais aussi la mesure de paramètres issus de l'échographie cardiaque (surface oreillette gauche, index Tei du ventricule gauche), et du coroscanner (score calcique).(222, 223) (Figure 9)



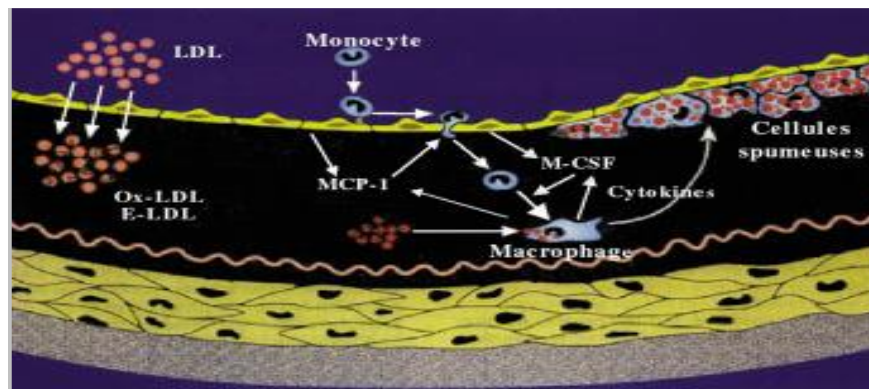
BNP indicates B-type natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; cTn, cardiac troponin; ECM, extracellular matrix; GAL3, Gelatinaseassociated lipocain-3; GDF-15, growth differentiation factor 15; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PINP, procollagen I intact N-terminal; PTX3, pentraxin 3; sST2, soluble suppressor of tumorigenicity 2; ST2L, ST2 membrane-bound receptor; TIMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; and TNF- α , tumor necrosis factor- α .

Figure 9: Mécanismes et implication de différents biomarqueurs dans la pathogenèse de l'insuffisance cardiaque (226)

II.2.7.1 -Marqueurs biochimiques prédictifs d'IMS

En dehors des marqueurs biochimiques classiques de risque cardiovasculaire (cholestérol, HDLc, LDLc, triglycérides), de nombreux autres marqueurs biochimiques sont décrits dans la littérature du plus ancien et le plus connu la CRP, aux plus récents tel que l'ostéoprotégérine.(227, 228) Le NT proBNP (N-terminal proB-type Natriuretic Peptide) révélé au départ comme marqueur puissant de l'insuffisance cardiaque vient se rajouter à cet arsenal biochimique.(229)

Nous verrons que ces marqueurs sont surtout des marqueurs d'inflammation :fibrinogène,C-Réactive protéine (CRP), l'interleukine 6, l'interleukine 1, le tumor necrosis factor (TNF) (230) (Figure 10)(231)



1/ Pénétration et accumulation des LDL dans l'intima. 2/ Oxydation des LDL (Ox-LDL) et modifications enzymatiques (E-LDL).3/ Recrutement, margination et diapédèse des monocytes macrophages.4/ Captation des LDL modifiées par les macrophages par l'intermédiaire des récepteurs "éboueurs"(scavenger)et transformation des macrophages en cellules spumeuses.

Figure 10: Représentation schématique des différentes étapes de la formation de la strie lipidique.(231)

A-CRPus(C reactive protein ultrasensible)

De nombreuses études ont insisté sur le rôle de marqueur du risque cardiovasculaire de la CRPus et notamment dans le dépistage de l'IMS chez les diabétiques de type 2.

Ainsi, une étude transversale portant sur 225 diabétiques type 2 -sans pathologie coronarienne connue -qui ont bénéficié d'une scintigraphie myocardique révélant 109 patients porteurs d'une IMS (48,4%). Par régression logistique la CRPus s'est avérée associée à un haut risque d'IMS(odds ratio =2.58,p =0.005) (intervalle de confiance :95%,1.33-5.01).(232)

Ailleurs, une étude prospective tunisienne de 88 patients, sans histoire coronarienne connue, a conclu à un taux d'IMS de 21% sur épreuve d'effort, et dans le groupe IMS positive, 83% avaient une CRPus positive (p=0,02).Il était également noté que sur l'ensemble de la population étudiée, une IMS était retrouvée chez 28%des diabétiques type 2 avec CRPus positive contre seulement 8% avec CRPus normale. Les auteurs ont conclu à une corrélation positive significative entre CRPus et IMS.(233)

Enfin,en 2017 dans le journal officiel de la société européenne de cardiologie , "the european heart journal",une étude portant sur 414 diabétiques type 2, sans antécédents

coronariens, l'épreuve d'effort a retrouvé une IMS chez 44 patients soit 12,5%. Après ajustement aux facteurs de risque traditionnels, l'âge, la CRP et la microalbuminurie étaient associés à l'IMS. Le seuil de CRP prédictif était de 0,15 mg/dl (sensibilité 38,5% spécificité : 88,6%). Les auteurs avaient alors proposé d'introduire la CRP dans un algorithme de stratification du risque cardiovasculaire et du dépistage de l'IMS.(234)

D'autres études n'ont pas validé le rôle de la CRP. Une mise au point sur la CRP et le risque cardiovasculaire a conclu que le dosage de la CRP n'améliorerait qu'à la marge la stratification du risque vasculaire en prévention primaire. Aussi, le suivi de patients porteurs de polymorphismes de gènes associés à des concentrations plasmatiques plus importantes de CRP ne plaiderait pas pour un rôle pro-athérombotique direct de la CRP. Ainsi, pour la société européenne de cardiologie en 2007, l'utilisation de la CRP pour stratifier le risque cardiovasculaire était jugée prématurée en prévention primaire. Néanmoins, elle était dite intéressante dans les suites d'une angioplastie coronaire, car l'association d'un état inflammatoire et d'une inhibition insuffisante des fonctions plaquettaires par les thiénoxydines constituerait une situation à risque thrombotique extrêmement élevé.(235, 236)

B-Fibrinogène

Le fibrinogène s'est révélé être prédictif d'évènements cardiovasculaires et notamment d'IMS chez le diabétique type 2. Ce paramètre est utilisé seul ou en ratio comme cela est décrit dans de nombreuses études, notamment dans deux d'entre elles. La première a concerné 134 diabétiques type 2 sans antécédents cardiovasculaires. L'étude de plusieurs paramètres biochimiques, dont le fibrinogène, a révélé que ce paramètre était corrélé à la présence d'une IMS en épreuve d'effort (test de Bruce). Un seuil prédictif de 400mg/dl a été validé avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 81% (237)

La deuxième étude ayant porté sur 344 diabétiques type 2 a mis en exergue l'utilité du fibrinogène en ratio avec les produits de dégradation de la fibrine (Fg/FDP), surtout en ce qui concerne la sévérité de la coronaropathie chez le diabétique car certaines atteintes coronaires sévères pouvaient être totalement silencieuses. La conclusion des auteurs était qu'une fibrinémie élevée, des PDF élevés et un ratio bas étaient prédictifs de coronaropathie et que le ratio était beaucoup plus prédictif de la sévérité de cette coronaropathie.(238)

C-Homocystéine

Depuis l'observation de Mac Cully en 1969 décrivant une athérombose sévère et précoce sur une hyperhomocystéinémie génétique, de nombreuses études ont été publiées relatant le thème homocystéinémie et risque vasculaire. Ainsi, des études épidémiologiques transversales ou prospectives ont démontré qu'une hyperhomocystéinémie, même modérée, constituait un marqueur de risque indépendant d'athérombose.(239)

Une méta-analyse d'études prospectives, après ajustement avec les facteurs de risque classiques, démontre qu'une réduction de 25 % des taux d'homocystéine est associé à une

réduction de 11 % du risque de maladie coronarienne et à 19 % du risque d'ischémie cérébrale.(240, 241)

Deux autres études ont relevé une corrélation positive entre hyperhomocystéinémie et IMS chez des diabétiques de type 2. Celle de Tarkun en particulier révèle qu'en régression logistique l'homocystéine est dépendante de la microalbuminurie, de l'acide folique et de la présence ou absence d'IMS.(225, 242)

Cependant, le rôle dévolu à l'homocystéine en tant que facteur de risque cardiovasculaire causal reste controversé du fait de l'intrusion dans les études de certains facteurs confondants comme par exemple des populations à haut risque cardiovasculaire. L'homocystéine pourrait ainsi n'être que le marqueur d'une athérosclérose infraclinique, ou la conséquence d'autres facteurs, liés eux de façon causale au risque cardiovasculaire.(243)

D-Acide urique

Déjà en 1982, une étude portant sur l'ischémie myocardique en général, menée chez 10.000 patients de sexe masculin, âgés de 40 ans et plus a relevé que les taux d'acide urique des sujets prédiabétiques étaient plus élevés que les non diabétiques.(244)

Une étude japonaise portant sur 1213 diabétiques type2 a révélé que l'hyperuricémie était indépendamment associée à des complications micro et macroangiopathiques. Elle était corrélée significativement et après régression logistique multivariée à une dysfonction rénale mais aussi était un facteur de risque prédictif d'une coronaropathie.(245) L'acide urique, produit terminal du métabolisme des purines, est associée positivement à la prévalence des évènements cardiovasculaires, mais son rôle de facteur de risque indépendant reste discuté.

Plusieurs études expérimentales et épidémiologiques sont également en faveur d'un rôle direct ou indirect de l'hyperuricémie dans la pathogenèse des anomalies cliniques du syndrome métabolique. Le stress oxydant mitochondrial provoqué par l'excès d'acide urique intracellulaire entraîne une perturbation du métabolisme énergétique, un état inflammatoire au niveau des tissus adipeux et hépatiques, une dysfonction des cellules endothéliales vasculaires, une dyslipidémie, une stéatose hépatique et une insulino-résistance. S'il n'est pas démontré que l'acide urique élevé est un facteur de risque indépendant, il serait certainement un prédicteur à la fois précoce des évènements cardiovasculaires et du syndrome métabolique et facilement disponible.(246-248)

E-NT-proBNP

Les peptides natriurétiques se sont imposés depuis plus de 15 ans comme outil diagnostique de l'insuffisance cardiaque. Ces peptides ont la particularité, comme les troponines, d'être presque exclusivement sécrétés par le cœur. Le taux de synthèse des peptides de type B est pratiquement nul dans un cœur sain. (249)

Plusieurs études ont montré l'intérêt du NT-proBNP comme facteur prédictif d'IMS. L'une des plus récentes a porté sur 77 diabétiques type2 sans histoire coronarienne connue. Ces patients ont bénéficié du dosage du NT-proBNP, d'une épreuve d'effort et d'une

échocardiographie de repos. Sur les 77 patients, 23 présentaient une IMS. Le taux de NT-proBNP supérieur à 600, était prédictif d'IMS, avec une sensibilité de 50% et une valeur prédictive négative de 61% (p = 0.000). (250)

En 2009 une équipe française a réalisé une étude portant sur 323 patients diabétiques type 2 sans histoire cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronaropathie) avec 1 seul facteur de risque cardiovasculaire : des taux plus élevés de NT-proBNP ont été retrouvés chez les diabétiques avec sténoses coronaires (coronarographie) cliniquement asymptomatiques que chez ceux sans sténose coronaire ; après ajustement des facteurs confondants, l'analyse de régression logistique incluant les paramètres prédictifs en analyse univariée a montré qu'un taux de NT-proBNP ≥ 38 pg/mL (OR 3,7, [1,4-7,1], p < 0,01) et l'hypertrophie ventriculaire gauche (OR 3,0 [1,1-8,0], p < 0,05) prédisaient indépendamment les sténoses coronaires. Selon ces auteurs, : Le dosage de pratique courante de NT-proBNP pourrait faire partie de la stratégie de dépistage de la maladie coronaire silencieuse du diabétique. (251)

F-Ostéoprotégérine

L'ostéoprotégérine est un facteur du remodelage osseux de la même famille que les récepteurs du TNF. Il serait un régulateur de calcification vasculaire et un indicateur de maladie vasculaire. De nombreuses études ont rapporté l'intérêt de l'ostéoprotégérine dans le dépistage de l'IMS chez les diabétiques. (228, 252-257)

Dans une cohorte de 465 diabétiques dont 92 présentant une IMS, une équipe française a étudié des facteurs de risque traditionnels (cholestérol total, HDLc, LDLc, triglycérides) et de nouveaux facteurs (ostéoprotégérine, lipoprotéine[a], homocystéine, adiponectine, CRP, et fibrinogène).

Parmi ces 6 nouveaux marqueurs, seule l'ostéoprotégérine s'est révélée en corrélation significative avec la présence d'une IMS et ceci même en régression multivariée. Selon cette étude, l'association de l'ostéoprotégérine à l'IMS est observée chez les 2 sexes, chez les diabétiques de type 1 et de type 2, chez les patients avec ou sans néphropathie et chez les patients n'ayant pas d'artériopathie périphérique. (253)

G-Microalbuminurie

Dans les recommandations, il est de règle qu'une microalbuminurie (30-300mg/24h) doit être recherchée dès la découverte d'un diabète de type 2. On estime qu'elle y est retrouvée déjà dans 7% des cas et ce en raison de la latence clinique du diabète de plusieurs années. (258)

De nombreuses études ont mis en évidence le rôle prédictif de ce paramètre dans le cadre de la morbidité cardiovasculaire chez les diabétiques type 1 ou type 2. (259, 260)

Dans une étude rapportée par Giovacchini et coll, sur les 77 diabétiques type 2 sans antécédents coronariens, une IMS à la scintigraphie myocardique est découverte chez 25 patients (prévalence de 32%). La microalbuminurie était le seul facteur prédictif d'IMS scintigraphique. (224)

Une autre étude portant sur 130 diabétiques type 2 dont 50 avec microalbuminurie persistante, concluait que chez ces patients microalbuminuriques le risque d'insuffisance

cardiaque était augmenté. Ce risque accru était dû à des modifications structurales fibreuses du tissu cardiaque mais aussi fonctionnelles dont une dysfonction ventriculaire gauche. Cette insuffisance cardiaque serait plus liée à ces modifications structurales fonctionnelles qu'à une coronaropathie silencieuse.(261)

Plus récemment, une étude menée chez 120 diabétiques type 2 répartis en 2 groupes selon la présence ou l'absence de microalbuminurie, a retrouvé une fréquence d'IMS à la scintigraphie myocardique, 10,81 fois plus élevée chez le groupe avec microalbuminurie. Les auteurs ont proposé la microalbuminurie comme facteur prédictif non invasif et peu coûteux d'IMS.(262)

II.2.7.2 -Marqueurs non biochimiques prédictifs d'IMS

De nombreux tests non biochimiques ont été introduits depuis de nombreuses années. Le test le plus recommandé actuellement est le score calcique mais l'index de pression systolique (IPS) et l'épaisseur intima-média carotidienne(EIMc) restent toujours d'actualité.

A- Mesure de la surface de l'oreillette gauche (OG)

Il a été prouvé dans de nombreuses études que les mesures échographiques de l'oreillette gauche sont prédictives d'évènements cardiovasculaire dans la population générale. Elles constitueraient même un critère de survie après un infarctus du myocarde.(263-265)

Chez une population de 55 diabétiques de type 1 et de type 2, une étude analysant l'apport des paramètres issus de l'échographie cardiaque ou carotidienne a montré que la surface de l'oreillette gauche et la masse ventriculaire gauche étaient associées en analyse univariée à l'IMS. En analyse multivariée, seule la surface de l'oreillette gauche (supérieure à 18,5 cm²) était un facteur indépendamment associé à l'existence d'une ischémie myocardique silencieuse (OR 4,14 ; IC [1,7-16,13] ; p = 0,039). Les auteurs ont conclu que la dilatation de l'oreillette gauche pourrait être prédictive de la survenue d'une IMS et qu'il serait intéressant de l'inclure dans l'algorithme de stratification du risque cardiovasculaire du diabétique.(223)

B-Mesure du volume du ventricule gauche (VG)

L'hypertrophie du ventricule gauche serait un marqueur prédictif d'IMS chez les diabétiques type 2. De nombreuses études l'ont validé. Valensi et al ont étudié une population de 92 diabétiques sans antécédents coronariens mais avec au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire. Une prévalence de 30,4% d'IMS est retrouvée dont 9 avec sténose coronaire à la coronarographie. Sur l'ensemble de la population : 34 patients avaient une hypertrophie ventriculaire gauche(HVG) dont 6 présentaient une sténose coronaire. La valeur prédictive positive (VPP) de la scintigraphie myocardique et l'épreuve d'effort étaient respectivement de 50% et 100% chez ceux avec HVG versus respectivement 33% et 11% chez ceux sans HVG .Les sténoses coronaires étaient retrouvées chez moins de 10% des patients avec au moins 2 facteurs de risque mais plus

fréquemment chez ceux avec HVG. La conclusion émise était qu'une IMS devrait être recherchée en premier chez les diabétiques avec HVG.(221)

Plus récemment, une autre étude a retrouvé une corrélation entre IMS et l'index Tei à l'échocardiographie, l'index Tei reflétant la fonction systolique et diastolique du VG. Cet index s'est avéré significativement plus élevé chez les sujets avec IMS ($p < 0,00001$). La sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN quant au caractère prédictif du Tei $\text{index} \geq 0,6$ étaient respectivement de 85.9%, 90%, 78.6%, et 88.6%. Pour les auteurs, l'index Tei peut être prédictif d'une IMS chez les diabétiques.(222)

C-Mesure du score de risque UKPDS: « *The UKPDS risk engine* »

L'étude UKPDS a recruté 7616 diabétiques sur 23 centres britanniques de diabétologie. Le recrutement des patients s'est étalé de 1977 à 1991. Il s'agit de l'étude la plus importante et la plus longue de l'histoire du diabète de cette époque, ayant inclus 5102 patients.(74, 266) Dans l'étude UKPDS 56, Stevens RJ et al ont étudié un score de risque adapté aux diabétiques dénommé *UKPDS risk engine*.(206)

Ce score de risque a été établi à partir des données de 4540 diabétiques type2 âgés de 25 à 65 ans, sans antécédents de maladie coronarienne. Le risque coronarien est défini par un IDM fatal ou non fatal ou une mort subite. La durée médiane de suivi fut de plus de 10 ans. Ce score de risque, contrairement à des scores précédents, est spécifique du diabète et son équation rassemble de nombreux paramètres, l'hémoglobine glyquée, la pression artérielle systolique, les lipides ainsi que le sexe, l'ethnie, le tabagisme, l'âge de découverte du diabète, l'ancienneté du diabète et même l'existence d'une fibrillation auriculaire. Toutes ces variables étaient significatives à l'exception du tabagisme pour le test du rapport de vraisemblance ($p < 0,001$). Ainsi ce score fournirait les estimations de maladie coronaire requises par les lignes directrices actuelles pour la prévention primaire de la maladie coronaire chez les diabétiques type2 (AnnexeIX)(206)

Suite à la validation de ce score de risque chez les diabétiques type2, de nombreuses publications l'ont testé pour le dépistage de l'IMS.

Ainsi, une étude évaluant les valeurs diagnostique et pronostique du score UKPDS de risque d'événements coronariens à 10 ans (score UKPDS), les recommandations de l'*American Diabetes Association* (ADA) 1998 et de l'ALFEDIAM-SFC 2004 pour le dépistage de l'IMS chez les diabétiques, a conclu que le score UKPDS et les critères ALFEDIAM-SFC prédisent l'IMS contrairement aux critères ADA.(267)

Une autre étude ayant pour objectif d'examiner la valeur du score de risque UKPDS dans le dépistage de la maladie coronaire et de la rigidité artérielle chez les diabétiques de type 2 a montré qu'un score $\text{UKPDS} \geq 15\%$ était associé à un risque élevé de rigidité artérielle et de sténoses coronaires significatives.(268)

Ailleurs, d'autres études n'ont pas trouvé d'intérêt à ce score UKPDS pour le dépistage de l'IMS comme l'étude DIAD. En effet, l'étude post hoc de cette dernière aurait confirmé l'absence d'intérêt du dépistage de l'IMS en comparant 4 « stratificateurs » de risque cardiovasculaire : le *Framingham risk score*(140), l'*UKPDS risk engine*(206), l'algorithme SFC/ALFEDIAM 2004 (36) et la présence d'un syndrome métabolique selon la définition de l'*International diabetes federation Task Force* (269). Les auteurs ont

comparé les sujets à risque intermédiaire et élevé à ceux classés comme à bas risque cardiovasculaire : les résultats scintigraphiques des anomalies de perfusion myocardiques étaient pratiquement similaires dans les 2 groupes en utilisant ces 4 scores (154, 155, 270)

D-Mesure du score calcique coronaire : score CAC

Le score calcique coronaire est obtenu grâce à un scanner coronaire non irradiant et sans injection de produit de contraste. C'est donc une méthode non invasive chez le diabétique d'où son intérêt dans la prédiction d'évènements cardiovasculaires et notamment d'IMS chez le diabétique.(143)

Un score calcique coronaire (CAC-S) élevé prédirait les événements cardio-vasculaires. Les recommandations européennes (ESC/EASD 2013) suggèrent d'utiliser le CAC-S pour améliorer l'estimation du risque cardio-vasculaire des diabétiques et sélectionner ceux éligibles à des explorations cardio-vasculaires complémentaires.(77)

En 2014, Valensi et al ont présenté lors du congrès de la société francophone du diabète les résultats d'une étude préliminaire de 111 diabétiques type2. Ces patients étaient indemnes de toute histoire coronarienne avec un ECG de repos normal. Tous ont bénéficié d'un examen de stress myocardique (scintigraphie au Dipyridamole ou d'effort, et/ou échocardiographie de stress) mais aussi d'une mesure du score calcique coronaire.

Une prévalence de l'IMS était retrouvée dans 17,1%. Un score CAC>100 unités Agaston était présent chez 35,6% des patients ; un score CAC>100 était associé à la présence d'une IMS (pas d'IMS 31,5 % vs IMS 57,9 %, odds ratio 3,0 [intervalle de confiance à 95 % 1,1-8,2], $p < 0,05$) avec une sensibilité de 58 %, une spécificité de 68 %, des valeurs prédictives positive et négative de 27 et 89 % respectivement.

Les auteurs ont conclu que le score CAC est associé au statut ischémique de diabétiques asymptomatiques à risque, avec 3 fois plus d'IMS lorsque le score CAC est > 100 .

Son intérêt semblait cependant encore insuffisant dans la sélection (comme critère unique) des diabétiques à dépister pour une IMS.(271)

En 2015, une étude de Docan et al a porté sur 253 patients diabétiques de type2. Son objectif principal concernait l'intérêt du score calcique dans le dépistage de l'IMS. En conclusion, les auteurs avaient retrouvé, chez les patients diabétiques asymptomatiques à risque, que le score CAC était associé au statut ischémique myocardique avec une sensibilité insuffisante mais avec une valeur prédictive négative satisfaisante.(220)

En 2016, Valensi rappelle que les facteurs répondant « au très haut risque » chez le diabétique selon les recommandations européennes ESC 2013 sont un diabète connu depuis plus de 20 ans, une macroprotéinurie ou insuffisance rénale, ou des atteintes artérielles périphériques ou carotidiennes même infracliniques

Pour une meilleure évaluation du risque, cet auteur propose alors d'y rajouter d'autres facteurs tel que l'atteinte d'organes cibles notamment une hypokinésie ou une akinésie segmentaire à l'échocardiographie ou un score CAC élevé > 100 ou surtout > 400 UA. Ce score calcique permettrait d'affiner la stratification du risque cardiovasculaire chez les sujets considérés a priori comme « à risque élevé » : patients âgés de plus de 60ans, ayant un diabète connu depuis plus de 10 ans, des atteintes microangiopathiques (notamment microalbuminurie ou rétinopathie) ou une neuropathie autonome cardiaque.

Enfin, un CAC très élevé pourrait être utile en cas d'IMS modérée pour décider de la réalisation d'une coronarographie (209)

En 2020, les recommandations de 3 sociétés savantes françaises, la société francophone du diabète(SFD), la société française de cardiologie(SFC) et la société française d'imagerie cardiaque et vasculaire(SFICV) ont qualifié officiellement le score CAC de « modificateur » de risque(30, 31)

E-Autres scores de dépistage de l'IMS: les scores cliniques

De nombreuses études ont rapporté une sorte de « score clinique ».En effet, une association clinique comme celle comprenant le sexe masculin et la présence d'une rétinopathie diabétique a été souvent retrouvée. Cette association a été corrélée à la présence d'une IMS et a été considérée comme paramètre prédictif de l'IMS chez des diabetiques asymptomatiques. (106, 217-219)

II.3- Epaisseur intima-media carotidienne (EIMc)

Le concept de l'épaisseur intima-media carotidienne est décrit pour la première fois en 1986 par Pignoli à l'institut des sciences pharmacologiques de Milan en Italie.

Ce dernier donne une définition précise de l'épaisseur intima-media de la carotide primitive grâce à des échographies en mode B en validant cette définition par des études anatomopathologiques.(272)

II.3.1- Aspects physiopathologiques de la mesure de l'EIMc

La mesure de l'EIMc permet dès les premiers stades de visualiser et de quantifier les lésions athéromateuses, reflétant un épaississement fibreux et lipidique avec hyperplasie des cellules musculaires lisses sous-endothéliales et augmentation du collagène et de l'élastine extracellulaires.

Ces dépôts développés dans l'intima des artères de gros et moyen calibres, installés en foyers, aboutissent à la formation de plaques d'athérome. Cela définit donc un marqueur précoce d'athérosclérose, d'ailleurs parfaitement corrélé à l'athérosclérose coronaire, aortique et des membres inférieurs chez l'homme.

Au-delà du fait qu'il s'agit d'un indicateur d'athérome, l'hypertrophie pariétale est elle-même un facteur favorisant du développement de nouvelles lésions athéroscléroseuses, à l'origine d'un véritable cercle vicieux. Divers mécanismes ont été avancés pour expliquer cette potentialisation du développement de l'athérosclérose par l'hypertrophie pariétale. Ils consistent essentiellement en une altération des transports transpariétaux, entraînant un ralentissement du transport transmural des substances circulantes, telles que les lipides, et leur accumulation au sein de la paroi. La compression des vasa vasorum intramuraux par l'hypertrophie altère la nutrition de la paroi et favorise également cette accumulation. L'ensemble de ces données est d'ailleurs conforté par le fait que l'EIMc est un fort prédicteur de survenue de plaques carotidiennes.(273)

II.3.2- Mesure de l'épaisseur intima-media carotidienne

La mesure de l'EIMc est une mesure échographique, régie par des règles échographiques bien codifiées.

A-Technique de mesure

La mesure de l'EIMc est fondée sur l'échographie bidimensionnelle de l'artère carotide commune. Celle-ci est le site privilégié de mesure pour de nombreux points.

En premier, les propriétés mécaniques de l'artère carotide primitive sont représentatives de l'ensemble de l'arbre artériel proximal, artères de gros calibres, particulièrement élastiques, représentant la plus grande part de la compliance systolique.

Deuxièmement, cette artère est de gros calibre, proximale, très facile à visualiser à l'échographie.

Ainsi, bien que le site d'élection de l'athérosclérose carotidienne soit la bifurcation carotidienne et la carotide interne, la carotide commune est très intéressante pour cette qualité de l'imagerie à ce niveau.

Une EIMc normale est en moyenne de l'ordre de 600 μm (0,60mm). La résolution spatiale des appareils d'échographie bidimensionnelle est de l'ordre de 150 à 300 μm . Les techniques d'echotracking vasculaire, basées sur l'analyse directe du signal radiofréquence, permettent actuellement d'améliorer de façon très significative la résolution spatiale (jusqu'à 50 μm soit 0,50mm), tout en conservant l'image bidimensionnelle (Fig11).(273)

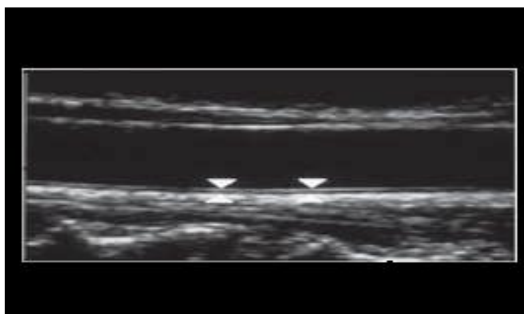


Figure 11: EIMc à l'échodoppler en mode B (273)

B-Recommandations et consensus pour la mesure de l'EIMc

Avant 2004, il existait une grande hétérogénéité de protocoles de mesure de l'EIMc.

Ainsi pour homogénéiser les méthodes de mesure sur l'ensemble des études publiées, des consensus ont été proposés d'abord en 2004 puis en 2006 et enfin en 2011.(274, 275)

La mesure de l'épaisseur intima media carotidienne se fera grâce à un écho-doppler en mode B au niveau de la paroi postérieure des artères carotides primitives.

L'EIMc apparaît comme un liseré ou double ligne visualisé sur les bords de la paroi de l'artère carotide commune en échographie en vue longitudinale. L'EIMc est délimitée par les deux lignes parallèles qui constituent deux limites anatomiques, les interfaces lumière-intima et media-adventice. (274) (Figures 11, 12 et 13)

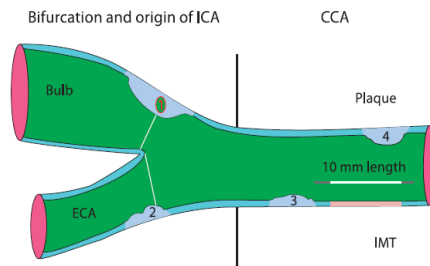


Figure 12: Schéma de l'arbre carotidien : différentes mesures selon consensus de Mannheim

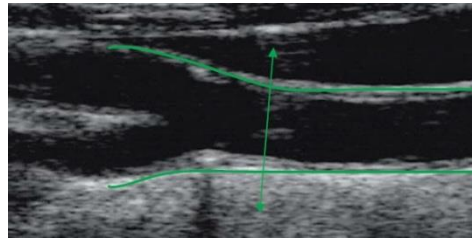


Figure 13: Vue longitudinale de l'artère carotide commune

(Fig. 12 et 13 (274))

La mesure de l'EIMc est réalisée chez le patient en décubitus dorsal. La carotide commune est mesurée des deux côtés, à au moins 5 mm sous la bifurcation. La mesure s'effectuera en longitudinal. Elle portera sur la paroi distale et en dehors de la présence d'une plaque. La longueur du segment mesuré sera au moins égale à 10 mm.

Le risque vasculaire élevé sera défini par l'existence d'une plaque ou d'une valeur moyenne d'EIM des carotides primitives (droite et gauche) $\geq 75^{\text{ème}}$ percentile pour l'âge, le sexe et l'ethnie du patient (Consensus de la société américaine d'échocardiographie 2008) (276, 277)

La plaque d'athérome correspond à une lésion focale réalisant un décrochage d'au moins 0.5 mm ou de 50% par rapport à la paroi adjacente (ou EIM adjacente environnante) ou enfin d'au moins 1.5mm lorsqu'elle est mesurée de l'interface media-adventice à l'interface intima-lumière vasculaire (Consensus Mannheim 2004-2006) (274)

L'EIMc maximale correspond à la mesure la plus élevée entre l'EIMc de la carotide commune gauche et la carotide commune droite. (274, 277)

C-Relation EIMc et les facteurs de risque cardiovasculaire

L'EIMc augmente avec l'âge. Elle est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Le tabac l'accroît également, qu'il soit actif ou même après sevrage, de même qu'elle augmente proportionnellement au taux de LDL cholestérol (278-282)

Au cours du diabète de type 2, la présence d'une augmentation de l'EIMc a largement été démontrée en corrélation avec la durée d'évolution de la maladie. (283, 284)

L'effet direct de la glycémie sur l'EIMc est confortée par la présence de telles altérations chez des diabétiques de type 1, qui eux sont avant tout des patients « hyperglycémiques ».

Ces altérations sont aussi corrélées à l'équilibre glycémique moyen de ces patients.(285-287).La présence d'un syndrome métabolique s'accompagne d'une EIMc augmentée où l'insulinémie et l'EIMc sont liées.(288, 289)

Finalement, le diabète en soi influe sur l'épaisseur intima media carotidienne en l'augmentant de 0,13mm par rapport aux sujets non diabétiques et de 0,04 mm pour les intolérants au glucose.(290)

Enfin, les patients hypertendus présentent également une hypertrophie pariétale, hypertrophie qui est étroitement corrélée aux niveaux de pression artérielle.(273, 291)

D-Valeurs normales et pathologiques de l'EIMc

L'EIMc dépend de nombreux facteurs dont 2 sont non modifiables, l'âge et le sexe (278, 279).De nombreuses études se sont investies dans la recherche des normes de l'épaisseur intima-media carotidienne selon l'âge et le sexe. Ces valeurs normales seraient le résultat de moyennes que le clinicien pourrait alors utiliser en pratique courante. Les valeurs pathologiques, témoignant d'un risque vasculaire, sont définies par l'existence d'une valeur moyenne d'EIM des carotides primitives (droite et gauche) $\geq 75^{\text{ème}}$ percentile pour l'âge, le sexe et l'ethnie (*Consensus of the American society of échocardiography* 2008).(276, 277)

•Etudes américaines

En 1991, *the cardiovascular heart study* (The CHS Study) publiait déjà des normes référentielles pour l'EIMc (277, 292)(Annexe X)

En 1993, *the atherosclerosis risk in communities study* (ARIC study)publiait dans la revue "STROKE" des normes de l'épaisseur intima media carotidienne en tenant compte de l'ethnie (277, 278)(Annexe XI)

En 1999, la grande étude *the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis study* (MESA)a proposé des normes références d'EIMc (277, 279)(Annexe XII)

En 2007, une autre étude américaine, *The Bogalusa study*, a rapporté d'autres références en matière d'EIMc.(277, 293, 294) (Annexe XIII)

•Etudes européennes

En 1997, en Ecosse, des normes ont pu être précisées suite à l'étude «*the Edinburgh Artery Study* ». (295) (Annexe XIV)

En 2000 en France, les travaux de Denarie et al suivis en 2002 par ceux de Simon et al, ont établi des normes sur une population française d'hommes et de femmes sains de toute pathologie. Leur population a été choisie dans les registres de l'assurance maladie AXA d'où le nom *Etude AXA* : (296, 297) (Annexe XV)

En 2005, en Suède, une étude "*the Malmö Diet and Cancer Study* », portant sur la progression de l'épaisseur intima media a révélé pour sa part des normes (298) (Annexe XVI) En 2006, dans la région ouest de l'Allemagne, des normes ont été apportées au cours de l'étude CAPS (*Carotid Atherosclerosis Progression Study*) (299) (Annexe XVII)

En 2009, l'étude française PARC révèle des valeurs normales de 0.712 ± 0.122 mm chez l'homme et de 0.682 ± 0.105 mm chez la femme (9) (Annexe XVIII)

•Etudes nationales

En 2016, en Algérie une étude de Foudad et al donne pour la première fois des normes algériennes de l'EIMc dans la population générale (300) (Annexe XIX)

II.3.3- Les recommandations des sociétés savantes

La reconnaissance officielle de l'aspect prédictif de l'EIMc pour le risque cardiovasculaire, a été établie par des recommandations de nombreuses sociétés savantes. Cependant des avis divergents ont émaillé d'année en année les publications officielles de ces sociétés.

En effet, en 2010 l'American Heart Association et l'American College of Cardiology (AHA/ACC) ont recommandé pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, la mesure de l'EIMc chez les sujets à risque intermédiaire asymptomatiques (recommandation classe IIa). (301, 302)

En 2011, un « update » du symposium «*the Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus from the advisory board of the Watching the Risk* » a décrété que la mesure de l'EIMc et la recherche de la présence de plaques athéromateuses sont recommandées pour la stratification initiale du risque cardiovasculaire chez des sujets asymptomatiques à risque intermédiaire ou avec facteurs de risque.(275)

En 2013, l'European Society of Hypertension (ESH) et l'European Society of Cardiology (ESC) ont considéré qu'une EIMc $>0,9$ mm était un facteur de risque cardiovasculaire et pour définir une plaque athéromateuse carotidienne il fallait une EIMc $\geq 1,5$ mm (recommandation IIa niveau évidence B).(303)

Ces recommandations ont été validées à nouveau par ces 2 sociétés savantes en 2018.(304) Dans leurs recommandations lors du consensus sur le risque cardiovasculaire en 2013, l'American College of Cardiology (ACC) et l'American Heart Association (AHA) n'ont pas validé l'EIM carotidienne comme un facteur de risque cardiovasculaire.(305)

En 2019, l'ESC et l'EASD ont publié des recommandations conjointes où l'EIMc n'a plus sa place en tant que facteur de risque cardiovasculaire ni même parmi les facteurs dits « modificateurs » de risque, alors que l'IPS a été reconduit en recommandation IIb.

Ces facteurs dits « modificateurs » qui seraient témoins d'une athérosclérose subclinique sont le score calcique >400 ou même >100 chez les plus de 60ans, athérome périphérique significatif (carotidien ou fémoral) et un IPS $<0,9$.(50) Pourtant, de nombreuses publications continuent de considérer l'EIMc comme un outil prédictif d'évènements cardiovasculaires. Certains pensent même que l'EIMc associée à l'épaisseur interadventice est un puissant marqueur de risque cardiovasculaire chez le diabétique et qu'une sténose carotidienne $\geq 50\%$ est prédictive chez le diabétique d'évènements cardiovasculaires de tout type (coronaire ou autre).(306)

II.3.4- Epaisseur intima-média carotidienne et dépistage de l'IMS

L'EIMc est un marqueur d'athérosclérose. De nombreuses études ont montré que les facteurs de risque cardiovasculaire sont associés à une augmentation de l'EIMc et que l'EIMc est elle-même un marqueur de risque cardiovasculaire.(299, 307-311).

Ainsi, une étude relativement récente a étudié comparativement l'EIMc chez les sujets prédiabétiques et chez les sujets diabétiques. Une moyenne autour de 0.81mm pour les diabétiques et de 0.67mm pour les prédiabétiques a été retrouvée. L'EIMc s'est révélée associée à l'hypertension artérielle, au tabagisme et avec une moindre significativité à la prise d'alcool. Pour les auteurs, l'EIMc est un marqueur prédictif précoce d'athérosclérose chez les 2 populations diabétique et prédiabétique.(311).Une méta-analyse ayant regroupé un total de 3902 sujets issus de cohortes de 18 pays d'Europe, d'Asie et d'Amérique a confirmé l'association significative entre la mesure de l'EIMc moyenne (0,72 - 0,97mm) mais aussi l'EIMc maximale (0,79 et 1,12mm)d'une part et la survenue d'évènements cardiovasculaires d'autre part.(254, 309, 312-329)

Cependant d'autres études ou méta-analyses ont rapporté un intérêt modeste quant au rajout de l'EIMc aux facteurs de risque traditionnels.(310, 330, 331)

Dans une étude de 2013 concernant une cohorte de 4220 diabétiques, l'EIMc n'a pas apporté un plus dans la prédiction des événements cardiovasculaires sur un suivi médian de 8,7 années (310, 331)

Néanmoins, l'association de l'EIMc au score calcique, à l'index de pression systolique, à la protéine C ultrasensible (CRPus) et aux antécédents cardiovasculaires familiaux, améliorerait l'intérêt prédictif de risque et dépasserait même le score UKPDS risk engine.(310, 332)

D'un autre côté, la présence de plaques carotidiennes seules ou associées à l'EIMc apporterait un plus pour la prédiction du risque comme il a été observé dans l'étude ARIC (310, 333)

Cependant, s'il est généralement admis que l'EIMc constitue un outil prédictif d'évènements cardiovasculaires, aucune des grandes études portant sur l'EIMc, n'a ciblé directement l'ischémie myocardique silencieuse, ni la population diabétique.(334)

Il en est ainsi des études *Kuopio ischemic heart disease(KIHD)*(322),*Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC)*(335, 336), *Rotterdam study*(326, 337, 338),*Malmö Diet and Cancer study (MDCS)*(298),*Carotid Atherosclerosis Progression Study(CAPS)*(299), *Tromsøstudy*(329, 339), *Framingham offspring study*(340), *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis(MESA)*(341)mais aussi l'étude de Yoshida et al en 2012(342) et l'étude de Katakami et al en 2018(343) (Annexe XX)(334)

S'agissant de sujets diabétiques, on ne relève dans la littérature que 2 études consacrées spécifiquement à l'intérêt de la mesure de l'EIMc dans la prédiction des événements cardiovasculaires. La première étude est celle Yoshida et al en 2012, dont l'objectif était de voir si l'ajout de l'EIMc moyenne ou de l'onde de pouls au score de Framingham pouvait prédire des incidents cardiovasculaires.

Après 5,4 ans de suivi, l'EIMc moyenne s'est avérée significativement prédictive d'évènements cardiovasculaires. De plus son ajout au score de Framingham améliorerait cette prédiction ce qui n'était pas le cas pour l'onde de pouls.(342)

La deuxième étude est la grande méta-analyse de Katakami en 2018(343) ;cette méta-analyse s'est basée sur 5 études longitudinales dont les caractéristiques sont résumées en Annexe XXI (341-347)

Cette méta-analyse portait sur 3263 patients avec diabète type2 mais sans pathologie cardiovasculaire. L'analyse portait sur l'association entre la mesure de l'EIMc et la

survenue d'événements cardiovasculaires (488 cas) : coronaropathie, AVC, AOMI ou décès d'origine cardiovasculaire.

Les conclusions étaient que le rajout des mesures échographiques carotidiennes (EIMc, plaques carotidiennes) aux facteurs de risque traditionnels améliorait la stratification du risque chez les patients diabétiques type2(343)

En dehors des méta-analyses portant sur des événements cardiovasculaires en général, de nombreuses autres études se sont intéressées particulièrement au dépistage d'une coronaropathie silencieuse par la mesure de l'EIMc chez le diabétique.(21, 348-350)

L'une des plus récentes en 2019 est celle de Prasad et al. Cette étude dénommée étude PRISM(*Prévalence and Risk factors for Silent Myocardial ischaemia*) a eu pour principaux objectifs la mise en évidence de la prévalence de l'IMS et l'identification d'éventuels facteurs de risque prédictifs d'une IMS chez 338 diabétiques type2 sans antécédents coronariens. Cette étude prônait l'utilisation de méthodes non invasives pour la mise en évidence de cette athérosclérose infraclinique. C'est ainsi que tous les patients ont bénéficié d'une mesure de l'EIMc par échodoppler des carotides et d'une épreuve d'effort.

Les conclusions se résumaient en une prévalence de l'IMS de 23,1% avec une prédominance masculine. L'EIMc moyenne était de 0.6741 ± 0.034 mm (hommes : 0.684 ± 0.034 mm et femmes : 0.663 ± 0.032 mm). Un âge ≥ 50 ans, une EIMc ≥ 0.70 mm, une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie étaient des déterminants significatifs pour identifier les diabétiques asymptomatiques à risque d'IMS.(348)

Ailleurs, il a été suggéré que les mesures de l'EIMc étaient non seulement corrélées aux résultats de la scintigraphie myocardique mais également liés chez des patients diabétiques asymptomatiques au pronostic de l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et l'athérome carotidien.(351)

II.4-Index de pression systolique (IPS)

II.4.1 Historique

En 1950, à Los Angeles(USA) Winsor a comparé par pléthysmographie la pression des membres inférieurs et supérieurs de 6 patients avec AOMI et de 6 sujets sains

Ce travail princeps avait alors noté chez les sujets sains un gradient de pression de la racine vers l'extrémité de chaque membre plus élevé au niveau des membres inférieurs que supérieurs. Cette augmentation de pression systolique de l'aorte vers la distalité de ses branches est en rapport avec une amplification de l'onde de pouls, due à la réflexion de l'onde pulsatile au niveau des artères périphériques. Tout en gardant une pression moyenne stable, la pression systolique est de 20 à 30 % supérieure dans une artère distale par rapport à la racine aortique.(352)

Une bonne corrélation entre la mesure de pression par Doppler et par voie sanglante est confirmée par Stegall et al. et Kazamias et al.(353, 354)

C'est en 1969 que Carter découvre un index cheville/bras toujours anormal ($< 0,95$) en cas de sténoses artérielles.(355)

La même année Yao *et al.*démontrent qu'en cas de sténose serrée, le rapport de pression cheville/bras est inférieur à 1, diminuant proportionnellement avec la gravité des lésions. C'est ainsi que l'index de pression systolique (IPS) était né. Son intérêt s'est propagé en

quelques années, avec la généralisation des méthodes ultrasonores en pratique clinique.(356)

II.4.2-Définition

L'index de pression systolique (IPS) est défini comme le rapport pour chaque membre inférieur de la pression artérielle systolique de la cheville sur la pression artérielle systolique humérale.(357).Cet index a été intégré dans les définitions de l'artériopathie oblitérante des membres Inférieurs (AOMI) des diverses classifications hémodynamiques qui tiennent compte à la fois du retentissement clinique et hémodynamique de la lésion athéromateuse oblitérante (358)

II.4.3-Technique de mesure de l'IPS

En 1968 Carter évaluait de façon globale la pression artérielle à la cheville par pléthysmographie. (359)

Depuis sa publication princeps, les techniques de mesure ont évolué et utilisent désormais le doppler continu, méthode validée par de nombreux travaux.(357)

A-Rappel anatomique des artères des membres inférieurs et choix des sites artériels pour la technique de l'IPS

▪Rappel anatomique

Les artères qui irriguent les membres inférieurs sont représentées par l'aorte sous-rénale et ses branches de bifurcation, soit l'artère hypogastrique et l'artère iliaque externe qui elle-même se subdivise en artère fémorale profonde et en artère fémorale superficielle. Celle-ci prolonge l'axe de l'artère fémorale commune jusqu'à l'anneau du 3^{ème} adducteur. A ce niveau, elle prend le nom d'artère poplitée et donne naissance au niveau de la jambe, à l'artère tibiale antérieure, jusqu'au cou- de-pied où elle devient l'artère pédieuse (artère dorsale du pied).

Le tronc tibio-péronier, 2^{ème} branche de bifurcation de l'artère poplitée, prolonge la direction de celle-ci puis se divise rapidement en artère fibulaire qui s'épuise au tiers inférieur de la jambe et en artère tibiale postérieure qui descend légèrement en dedans sous le plan musculaire profond de la jambe jusqu'en arrière de la malléole interne. Au niveau de la plante du pied, elle se divise en artère plantaire interne et externe.(360)

▪Choix des sites artériels pour la technique de mesure de l'IPS

Le choix des sites artériels où seront effectués les enregistrements ont été discutés selon les pays. En France, les sites d'enregistrement étaient les artères tibiales postérieures, pédieuses et péronières, alors qu'aux Etats-Unis, suite aux travaux de Fronck en 1976, les mesures étaient réalisées le long des membres par des manchons gonflables adaptés. Cette technique n'a pas été appliquée en France car trop longue et source d'erreurs importantes. L'IPS est influencé par l'âge, le poids, l'ethnie et les variations anatomiques des artères concernées.(361)

Selon le *TASCII (Transatlantic inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease)*, l'IPS est basé sur la mesure de la pression artérielle systolique à la cheville de l'artère tibiale postérieure ou de l'artère pédieuse.(362-364)

Pour certains auteurs, la mesure au niveau pédieux est suffisante, car le pouls de l'artère pédieuse dorsale n'est absent « au doppler » que chez 2% de la population normale. Dans cette condition, il est conseillé l'utilisation du pouls de l'artère tibiale postérieure.(363, 364).

Pour rappel, le pouls de l'artère dorsale du pied (pouls pédieux) se palpe lorsque le pied est en légère flexion dorsale. Les pulsations sont facilement perceptibles car l'artère dorsale du pied est sous-cutanée. Son trajet suit une ligne qui s'étend du réticulum des extenseurs à un point situé juste au côté latéral du tendon du muscle long extenseur de l'hallux. Cependant, certains adultes sains présentent une absence congénitale des pulsations de l'artère dorsale du pied. Cette variante anatomique généralement bilatérale existe dans 10% des cas dans la population générale. Dans ces cas, l'agénésie de l'artère dorsale du pied est compensée par l'hypertrophie de la branche perforante de l'artère fibulaire (artère péronière antérieure).(365)

B-Matériel et technique

Pour la mesure de la pression artérielle à la cheville, le matériel nécessaire est un sphygmomanomètre avec manchon gonflable de 12 à 15 cm de largeur et une sonde de Doppler continu de 8 à 10 Mhz qui enregistre la chute de pression au gonflage et la réapparition d'un flux à la levée de la compression. Pour la prise de la pression artérielle humérale,

La sonde Doppler peut être remplacée par un stéthoscope ou par un moniteur de mesure oscillométrique non invasive de la pression artérielle (exemple :Dinamap®) sans modification significative des valeurs mesurées.

Classiquement, il est recommandé d'utiliser la même sonde Doppler pour les deux mesures afin de limiter au maximum les erreurs techniques.

L'examen se pratique chez un patient placé en décubitus après un temps de repos de 10 à 15 minutes idéalement dans une pièce où la température ambiante est de l'ordre de $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'examen commence par la mesure de la pression artérielle humérale de manière à avoir une idée de la pression que l'on devrait obtenir aux membres inférieurs en l'absence d'AOMI.

Pour mesurer la pression artérielle systolique de cheville, le manchon gonflable doit être placé juste au-dessus des malléoles et non au milieu de la jambe comme c'est souvent le cas. Le brassard est gonflé rapidement jusqu'à 20 mm Hg au-dessus du seuil d'audition des signaux Doppler puis dégonflé lentement de 2 mm Hg par seconde jusqu'à réapparition d'un signal audible. La valeur retenue équivaut à la pression artérielle systolique de cheville. Les artères enregistrées sont classiquement, pour chaque membre inférieur, l'artère tibiale postérieure dans la gouttière rétromalléolaire, l'artère pédieuse au niveau du cou-de-pied et l'artère péronière en regard du bord antérieur de la malléole externe (357)(Figure14).(366, 367)

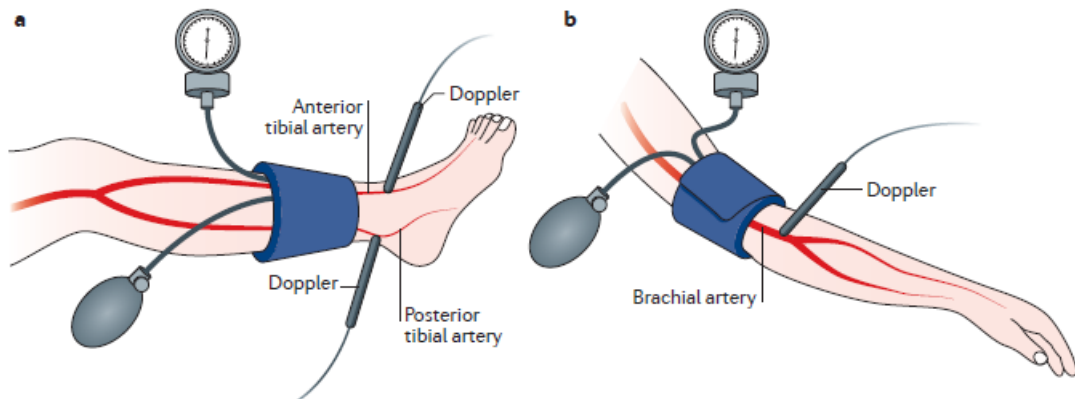


Figure 14: Mesure et calcul de l'IPS : diagnostic de l'AOMI (366, 367)

C-Méthodes de calcul de l'IPS

■ Historique et différentes méthodes de calcul de l'IPS

Avant l'année 2000, aucun consensus n'a recommandé avec précision les chiffres à retenir pour la méthode de calcul de l'IPS.(20)

Pour la mesure aux deux membres supérieurs, certains auteurs ne prennent en compte que la valeur du membre supérieur droit tandis que d'autres retiennent la moyenne des pressions systoliques humérales droite et gauche après avoir éliminé l'existence d'une sténose sous-clavière par l'examen Doppler. D'autres enfin, choisissent plutôt la valeur la plus élevée parmi les deux mesures. (méthode la plus utilisée, presque "conventionnelle")

Pour la mesure aux deux membres inférieurs, il existe aussi de nombreuses variations dans la littérature pour les valeurs de la pression artérielle systolique de cheville à retenir pour le calcul de l'IPS, ce qui rend extrêmement difficile l'analyse comparative des études publiées.

Les méthodes le plus fréquemment utilisées consistent soit à ne retenir que le chiffre de pression le plus élevé pour chaque membre inférieur entre les valeurs de l'artère tibiale postérieure et de l'artère pédieuse, soit à ne garder comme mesure que la moyenne des chiffres obtenus après trois mesures au niveau de l'artère tibiale postérieure, soit encore à calculer la moyenne sur 2 mesures de pression systolique au niveau des artères tibiales postérieures et pédieuses et à ne choisir que la valeur la plus élevée (c'est la méthode la plus utilisée en pratique conventionnelle).(357)

En 2000, les recommandations de TASC(*Trans-atlantic inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease*) puis en 2007 celles de TASCII proposaient une méthodologie de l'IPS avec l'utilisation d'une part de la pression la plus haute entre la pédieuse et la tibiale postérieure à la cheville, et d'autre part, la pression humérale la plus haute entre le bras droit et le gauche.L'IPS retenu (entre membre inférieur droit et le gauche) serait celui dont la valeur est la plus basse. (20, 362).

En 2003, Aboyans et al se sont intéressés à la variabilité inter et intra-observateurs des mesures de l'IPS afin de tenter de standardiser les protocoles de mesure. Les auteurs ont analysé quinze méthodes de mesure différentes réalisées par deux praticiens sur 194 patients suspects d'être porteurs d'une AOMI. Ces quinze méthodes de mesure ont été

définies en combinant cinq modes de calcul des pressions systoliques de cheville (pression de l'artère tibiale postérieure, pression de l'artère pédieuse, moyenne des pressions artérielles tibiale postérieure et pédieuse, valeur la plus élevée ou la plus basse des pressions systoliques tibiale postérieure et pédieuse) avec trois modes de calcul de la pression humérale (pression humérale la plus élevée, la plus basse et la moyenne entre les pressions humérales droite et gauche).

Ils concluent que la méthode la plus reproductible (coefficient de corrélation le plus élevé) était celle qui tenait compte de la moyenne des mesures des pressions systoliques des artères tibiales postérieure et pédieuse et de la moyenne des pressions humérales droite et gauche.(368)

En 2012, l'American Heart Association (AHA) publiait des recommandations sur la méthodologie de l'IPS (Annexe XXII)(369, 370)

Pour le diagnostic de l'AOMI, il était préconisé de choisir la valeur de pression artérielle systolique (PAS) humérale la plus haute entre les 2 bras pour le dénominateur et la valeur la plus haute de PAS cheville pour le numérateur.(14)

Cependant, pour prédire le pronostic cardiovasculaire dans le cadre de la prévention primaire, il était recommandé d'utiliser les valeurs les plus basses de la PAS cheville en numérateur en gardant toujours les valeurs de pressions les plus hautes de PAS humérale en dénominateur.(371)

En 2019, une étude a cependant remis en cause la valeur pronostique de l'IPS en matière de mortalité ;cette étude a conclu que la valeur pronostique intrinsèque de l'IPS pourrait être indépendante de sa méthode de calcul pour peu de modifier le seuil IPS (0,90).

Selon cette étude, lorsqu'un seuil de 0,90 est conservé dans toutes les méthodes de calcul de l'IPS (traditionnelles et non traditionnelles), certains modes de calcul non traditionnels vont alors détecter plus de cas que la méthode classique standard. Cette différence pourrait être compensée -selon ces auteurs-par l'utilisation d'un seuil plus élevé dans les modes de calcul.

Cependant les auteurs reconnaissent un point faible dans cette étude :tous les patients recrutés dans l'étude, étaient à très haut risque cardiovasculaire car tous étaient candidats à un pontage aorte-coronarien.(372)

■ Méthode "non standard "de calcul de l'IPS: IPS à pressions basses

Les recommandations de l'AHA y ont déjà fait référence en conseillant les pressions basses pour le pronostic cardiovasculaire. En effet de nombreuses études rapportent un plus grand pourcentage d'AOMI dépistées par IPS pression basse (IPSb ou ABI low : ankle brachial index low). Le fait est que la perte de la charge hémodynamique qui caractérise l'AOMI est plus accentuée, donc mieux appréciée dans ce cas de pression basse.(369, 371, 373-376).

A contrario et dans un but diagnostique d'AOMI, un IPS avec pression haute à la cheville était plutôt utilisé pour mieux estimer la pression de perfusion maximale au niveau des membres inférieurs comme rapporté par les recommandations ACC/AHA 2005.(14)

Cependant, Schröder et al ont démontré que l'utilisation des pressions les plus basses de la cheville au numérateur(IPSb) augmentait la sensibilité de l'échodoppler pour diagnostiquer l'AOMI sans perte de la spécificité.(375).

En 2021, une étude algérienne a abordé ce thème de l'utilisation de l'IPS pression basse chez les diabetiques asymptomatiques et a conclu à la supériorité de l'IPS pression basse par rapport à l'IPS pression haute en matière de dépistage de l'AOMI avec une sensibilité de 54% vs 22% ($p < 0,0001$). (377)

Pour leur part, Nead et al ont recensés plus d'AOMI avec la méthode des pressions basses. En utilisant les 2 méthodes chez 1413 participants, la méthode conventionnelle retrouve 224 AOMI ($IPS < 0,9$) contre 282 par la méthode pressions basses. (373)

Alors que les résultats de l'étude "*The AtheroGene study*" avaient révélé que l'utilisation de l'IPsb sous-estimait le risque cardiovasculaire, dans la population de l'étude finlandaise "*The Finnish Primary Health Care*", plus de patients à risque cardiovasculaire ont été dépistés avec l'utilisation de l'IPS à pressions basses qu'avec l'utilisation de l'IPS à pressions hautes. (374, 378)

Dans la grande étude *MESA study*, les auteurs ont introduit pour la première fois la notion d'IPS moyen défini par la moyenne des IPS hautes pressions et basses pressions. Le but de l'étude était de comparer les différentes méthodes de calcul de l'IPS (IPS à pressions hautes, IPS à pressions basses et IPS moyen) et leur intérêt. Les auteurs concluent que dans un cadre de diagnostic de l'AOMI, l'IPS à hautes pressions (IPSh) est plus approprié car plus sensible à la sténose luminale des artères des membres.

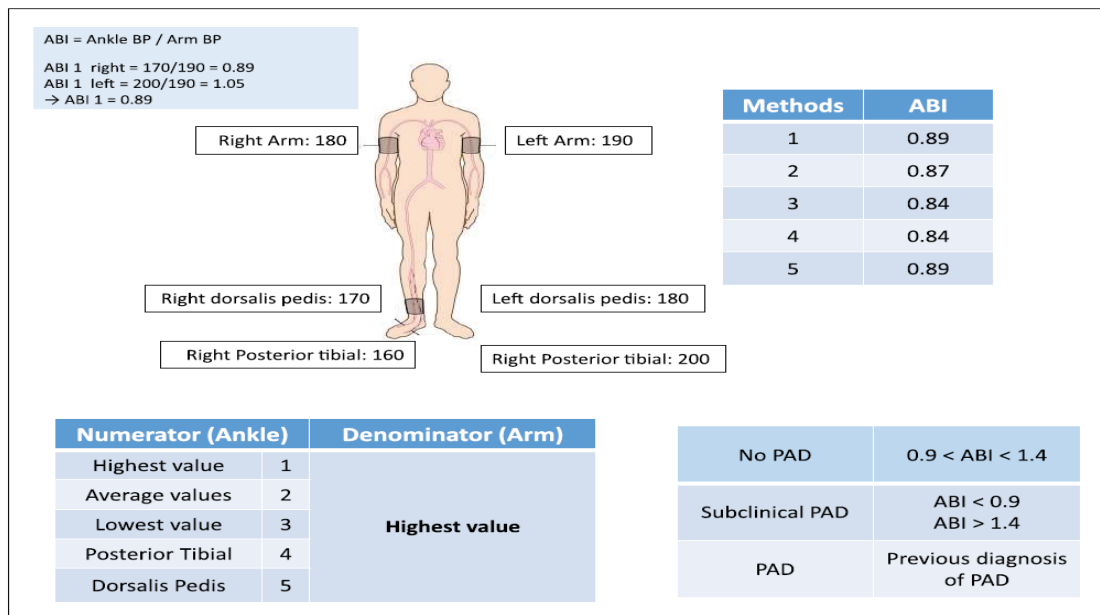
D'un autre côté pour mettre en évidence un statut atherosclereux, l'IPS à pressions basses serait plus approprié et plus précis. Les auteurs rappellent qu'en matière de tests de dépistage en général : lorsque la sensibilité est élevée, la spécificité est basse et vice versa (371).

En pratique, il convient de retenir que les recommandations de l'American Heart Association (AHA), en 2012, ont codifié la technique de mesure de l'IPS.

Il s'agit de calculer le ratio entre la pression la plus élevée à la cheville (pédieuse ou tibiale postérieure) des 2 membres en numérateur, et la PAS humérale la plus élevée en dénominateur. Pour faire le diagnostic d'une AOMI, la spécificité de l'IPS est élevée quand on utilise la pression à la cheville la plus haute. Cependant pour apprécier le pronostic cardiovasculaire une seule mesure d'IPS sur un seul membre suffit. Cette mesure choisie sera celle qui est la plus basse. (369)

Avant cette codification de la technique de l'IPS par l'AHA, de nombreuses études ont abordé différentes méthodes de calcul mais aussi de protocoles de mesure avec des sites artériels différents (tibiale postérieure seule, pédieuse seule, les 2 artères ensemble en faisant une moyenne des pressions ou en y choisissant soit la plus élevée soit la plus basse (371, 375, 378)

En 2013, après la publication des guidelines de l'AHA 2012, Nead et al ont confirmé l'intérêt d'autres méthodes de calcul pour mieux dépister les sujets à risque cardiovasculaire : par exemple, l'utilisation de l'IPS avec pressions basses (IPsb). (Figure 15)



ABI, ankle-brachial index; BP, blood pressure; PAD, peripheral artery disease.

Figure 15: Différentes méthodes de calcul de l'IPS avec exemple de calcul (372)

Avec ce type d'IPS la sensibilité devient plus élevée ce qui le rend intéressant pour le dépistage des sujets à risque cardiovasculaire. Cependant, avec cette méthode de pressions basses, l'IPS perd de sa spécificité pour le diagnostic de l'AOMI.(373)

Pour l'intérêt pronostique de l'IPS, de nombreuses publications ont démontré chez les diabétiques le rôle pronostique d'un IPS pathologique <0,9 comme cette étude espagnole de 2019 « *Sistema d'Informacio per al Desenvolupament de la Investigacio en Atencio Primaria ou SIDIAP^Q* ».

Cette étude a regroupé 58 118 sujets (diabétiques type 2 et non diabétiques, avec ou sans antécédents cardiovasculaires) issus du registre des soins primaires catalan. Elle a démontré le rôle causal d'un IPS <0,9 pour toute cause de mortalité, pour les infarctus du myocarde (IDM) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans tous les sous-groupes(379)

D-Interprétation des résultats et limites de l'IPS

■Interprétation des résultats de l'IPS

La valeur normale de l'IPS est de $1,10 \pm 0,1$, soit un seuil de normalité compris entre 0,90 et 1,30, ce qui reflète alors une perfusion distale et un état hémodynamique parfaits (tableau X). La valeur seuil admise par la plupart des équipes au-delà de laquelle le diagnostic d'AOMI peut être retenu est de 0,9 avec une sensibilité et une spécificité de l'IPS respectivement de 90 % et 95 % si une sténose de 50 % à l'artériographie est prise comme référence.(13, 20)

À l'inverse, toute mesure supérieure à 1,30 signe la présence d'une incompressibilité artérielle due à la présence d'une médiocalcose.(356, 357)

Il existe une excellente corrélation entre la valeur de l'IPS et le stade de l'AOMI (356, 357) voir (Tableau X) :

Tableau X : Classification hémodynamique- Corrélation IPS- AOMI (357)

IPS	Interprétation
1,30	Artères incompressibles (médiacalcoses)
0,9-1,3	État hémodynamique normal
< 0,9	Présence d'une artériopathie oblitérante
0,7-0,9	Artériopathie oblitérante compensée
< 0,7	Artériopathie oblitérante décompensée
Pression à la cheville < 50 mm/Hg	Ischémie critique

Par ailleurs, il est admis qu'un IPS compris entre 0,75 et 0,90 signe l'existence d'un artériopathie compensée alors que des valeurs comprises entre 0,75 et 0,40 sont en faveur d'un artériopathie décompensée.(380)

Une mesure inférieure à 0,4 s'observe en cas d'ischémie critique, mais la définition d'une ischémie critique repose sur des données cliniques associées à une pression systolique à la cheville inférieure à 50 mm/Hg.(381, 382)

■Limites de l'IPS

La mediocalcoses fréquente chez le diabétique ou encore chez les patients en insuffisance rénale chronique ou même chez le sujet âgé est responsable d'une surestimation des valeurs de l'IPS.(383)

La plupart des études soulignent le problème des IPS élevés au-delà de 1,30 ou 1,40 surtout chez les diabétiques présentant une mediocalcoses. La mediocalcoses peut masquer un IPS pathologique témoin d'une AOMI (<0,9) en surélevant ses valeurs à un seuil pseudo-normal (dans les limites de 0,9 à 1,30)(384)

En fait, la mediocalcoses n'est plus qu'une limite « technique" mais non d'interprétation, car l'interprétation d'un IPS témoignant d'artères incompressibles aurait la même valeur pronostic qu'un IPS bas ≤0,9. Un IPS supérieur à 1,30 rend compte d'une mediocalcoses qui est un marqueur indépendant de risque cardio-vasculaire et notamment chez le diabétique comme étudié sur une population du registre REACH(REDuction of Atherothrombosis for Continued Health) (385, 386)

En dehors de la mediocalcoses, tout état clinique ne permettant pas la réalisation d'une compression efficace (œdèmes des membres inférieurs, lymphœdèmes, lipodystrophies majeures, hypodermite, etc.)peuvent rendre impossible la mesure de l'IPS. Certaines sténoses proximales courtes avec bonne compliance d'aval, ou des lésions peu sténosantes sans retentissement hémodynamique peuvent ne pas modifier les valeurs de l'IPS.

Cependant, les erreurs les plus fréquentes sont liées au non-respect des conditions de mesure comme l'utilisation de manchettes gonflables inadaptées.(357)

II.4.4-IPS marqueur de risque cardiovasculaire

Dans la population générale mais aussi diabétique, de nombreuses études ont confirmé le

rôle de marqueur de risque cardiovasculaire de l'index de pression systolique, qu'il soit bas $<0,9$ ou élevé $>1,30$

Ainsi, de grandes études comme *The Strong Heart Study* ou *The Framingham Offspring Study* ou *The Honolulu Heart Program* ont montré la corrélation entre l'IPS bas et la mortalité cardiovasculaire.(387-390)

L'étude "*The Hoorn Study*", étude référence, a permis de montrer l'intérêt de l'IPS comme marqueur cardiovasculaire chez les sujets avec ou sans diabète.(391)

Cette étude a porté sur la relation IPS et toute cause de mortalité (cardiovasculaire ou autre). L'IPS pathologique étant connu comme facteur prédictif de mortalité dans la population générale, l'étude visait à le démontrer également dans la population diabétique. La population de l'étude était caractérisée par de la médiosclérose artérielle qui pourrait faussement élever l'IPS.(392)

La population était constituée de 624 sujets issus de l'étude *Hoorn*, âgés de 50 à 75 ans dont 155 étaient diabétiques et 469 non diabétiques, tous suivis sur une période moyenne de 17,2 ans.

Les conclusions étaient que l'association entre IPS et la mortalité -qu'elle soit cardiovasculaire ou de toute autre cause-était similaire aussi bien chez les diabétiques que chez les non diabétiques(391)

Dans la population gériatrique diabétique, il a été également montré que l'IPS bas $\leq 0,9$ était prédictif d'évènements cardiovasculaires et cérébrovasculaires.(393)

Un IPS élevé témoignant d'une incompressibilité des artères, est aussi considéré comme prédictif d'évènements cardiovasculaires, qu'il s'agisse de sujets diabétiques ou non diabétiques.(394, 395)

II.4.5- IPS et dépistage de l'IMS

Si dans la littérature, de nombreuses publications rapportent une corrélation entre un IPS pathologique et les évènements cardiovasculaires chez le diabétique, aucune « grande » étude n'a soulevé spécifiquement l'intérêt de l'IPS dans l'ischémie myocardique silencieuse.

Ainsi en 2014, une étude a porté sur 2 cohortes connues (n=1343) *celles de the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis(MESA) et the Heinz Nixdorf Recall Study (Heinz NR)*.(332, 396, 397)

Les patients choisis étaient diabétiques type2 .L'objectif principal de cette étude était de tester un nouveau score de risque cardiovasculaire en associant aux facteurs de risque traditionnels à d'autres facteurs à savoir l'IPS, le CAC score, la CRPus, l'EIMc. Ce nouveau score a été comparé à celui de Framingham

L'IPS a été calculé de manière traditionnelle avec les valeurs hautes de pression au numérateur .In fine, ce score s'est avéré pertinent de part la présence du CAC score et de l'IPS. Il s'est même avéré plus discriminant pour les évènements cardiovasculaires que le Framingham score, l'UKPDS score et l'ATPIII/NCEP dans cette cohorte de diabétiques type2 (140, 206, 332, 398).Dans l'étude « *the Cardiovascular Health study* », un IPS $<0,9$ était un facteur de risque indépendant d'évènements et de mortalité cardiovasculaires chez la sous-population âgée et ceci indépendamment du diabète.(292, 399)

L'étude australienne « *The FREMANTLE Diabetes Study* » (FDS) apporte des éléments techniques à l'IPS. L'analyse post hoc de l'étude a confirmé l'intérêt de l'IPS dans la prédiction du risque par décès « cardiovasculaire » chez le diabétique type2. Un seuil traditionnel inférieur à 0,9 pour l'IPS était indépendamment associé à un risque de 67% de décès d'origine cardiovasculaire et un $IPS \geq 1,40$ serait prédictif d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (400).

Après l'étude FDS, d'autres études longitudinales ont souligné l'impact de l'AOMI sur le risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques.

Il en est ainsi de l'étude *PROactive 11 (PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events)* a montré qu'une AOMI était associée à un haut risque de mortalité et de complications macrovasculaires chez 5238 diabétiques type2 sur une durée moyenne de suivi de 2,9 ans.(401)

Plus tard, l'étude *BARI 2D (the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)* portant sur 2368 diabétiques type2 suivis depuis 4,3 ans en moyenne, a rapporté qu'un IPS bas $< 1,0$ ou IPS dit incompressible $> 1,40$ était associé à un risque élevé de mortalité et d'évènements cardiovasculaires majeurs.(82)

Dans la grande étude japonaise « *the Kyushu Prevention Study for Atherosclerosis* », 3981 diabétiques type2 ont été enrôlés pour étudier l'intérêt de l'IPS dans le diagnostic de l'AOMI mais aussi dans la prédiction de la mortalité globale et cardiovasculaire. Les conclusions étaient que l'IPS en général, était prédictif de mortalité cardiovasculaire (HR : 2.16 ; 95%CI : 1.46-3.14 ; P = 0.0002) et notamment l'IPS borderline (HR : 1.78 ; 95%CI : 1.14-2.70 ; P = 0.01).(402)

Enfin en 2019, l'étude rétrospective espagnole « *SIDIAP^Q* » a conclu qu'un IPS bas $< 0,9$ chez les diabétiques type2 était prédictif d'une augmentation de la mortalité, d'infarctus aigu du myocarde, d'AVC avec la même incidence que les non diabétiques avec des antécédents cardiovasculaires.(379)

La même année, une étude chinoise confirmait l'intérêt prédictif de l'IPS pour les évènements cardiovasculaires (coronaire ou autre) par rapport à la pression pulsée chez 446 diabétiques de type2 (403)

Cependant, dans la littérature, peu d'études se sont intéressées au rôle prédictif de l'IPS dans le cadre précis de l'ischémie myocardique silencieuse du diabétique(404, 405)

En 2002, Rutter et al ont présenté la première étude qui démontre l'intérêt prédictif de l'IPS pour les évènements cardiovasculaires silencieux.

Cette étude de 86 diabétiques type 2 asymptomatiques sans histoire coronarienne avait pour objectif principal au départ de mettre en évidence le rôle de la microalbuminurie dans la prédiction de l'IMS. L'IMS était dépistés par épreuve d'effort.

Une analyse en régression univariée des facteurs potentiellement prédictifs suivants a été faite : âge, durée du diabète, tabagisme, claudication, BMI, tension artérielle, cholestérol total, HDL cholestérol, HbA1c, fibrinogène, protéinurie, microalbuminurie, épreuve d'effort positive, la mesure d'un IPS, volume échocardiographique du ventricule gauche, le nombre de tests pathologiques pour la neuropathie autonome, la variabilité de la fréquence cardiaque et le score de risque coronarien de Framingham.

La prévalence de l'IMS était de 52%. l'analyse univariée a conclu que les évènements coronariens étaient significativement associés à un IPS

pathologique $< 0,9$ ($p=0,014$), à une IMS ($p=0,020$), à une microalbuminurie ($0,046$), à un score de risque de Framingham ($p=0,035$) et au fibrinogène ($p=0,026$)

En analyse multivariée, l'IMS était un puissant facteur prédictif indépendant des événements coronariens ($p=0,008$) le risque ratio était de 21 (2 à 204) avec un intervalle de confiance de 95% (406)

Une étude espagnole a également démontré l'intérêt prédictif de l'IPS pour l'IMS chez le diabétique ; cette étude a porté sur 125 diabétiques hommes sans histoire coronaire. Ils ont tous subi une épreuve d'effort avec une éventuelle coronarographie dans le cas où l'épreuve s'avérerait positive. La prévalence de l'IMS était de 15%.

Après ajustement à l'âge, HTA, tabagisme, durée du diabète et dyslipidémie, un IPS $< 0,9$ était associé indépendamment à la présence d'une IMS (OR: 8,71; IC 95% 1,94 - 39,16) et de la présence d'une sténose coronaire significative (sténose $> 50\%$) (OR: 4,97; IC 95% 1,002-24,908) (407)

Une autre étude d'une équipe iranienne a aussi étudié l'intérêt de l'IPS et de l'EIMc dans la prédiction de l'étendue des anomalies de perfusion à la scintigraphie de stress chez 114 des diabétiques asymptomatiques. Tous ont subi une scintigraphie myocardique de stress Seul l'IPS était significativement différent entre les sujets sans IMS et ceux avec IMS avec respectivement des valeurs moyennes d'IPS de : $1,01 \pm 0,6$ et $0,91 \pm 0,16$, l'EIMc ne prédisait que le degré d'étendue de l'IMS (408)

Ailleurs, d'autres études ont démontré l'intérêt de l'IPS pathologique chez les diabétiques, dans la prédiction non pas de l'IMS mais de la sévérité de son étendue scintigraphique C'est le cas de cette étude d'Igarashi et al qui a regroupé 170 patients diabétiques asymptomatiques, un IPS bas $< 0,9$ s'est révélé prédictif de la présence scintigraphique d'une IMS étendue ($\geq 10\%$ de la surface du VG) retrouvée dans plus de 50% des cas. (405)

II.4.6- Recommandations des sociétés savantes pour l'AOMI diabétique et pour la mesure de l'IPS chez le diabétique

■ Recommandations pour l'AOMI diabétique

Chez le sujet diabétique, l'AOMI est plus fréquente (incidence 3,5 fois plus élevée chez l'homme et 6,5 fois chez la femme dans la cohorte de Framingham) et plus précoce de 10 ans en moyenne que chez le non-diabétique avec une évolution à bas bruit.

La haute autorité de santé (HAS) énonçait en 2006 qu'un dépistage systématique par échodoppler avec mesure de l'IPS est justifié chez les diabétiques âgés de plus de 40 ans, dont le diabète date de 20 ans ou plus et en cas de facteurs de risque vasculaire associés.

Ce dépistage sera répété tous les 5 ans ou plus souvent en cas de facteurs de risque associés. Une diminution de l'IPS est interprétée comme chez le sujet non diabétique. Un IPS supérieur à 1,30 rend compte d'une médiocalcose qui est un marqueur indépendant de risque cardio-vasculaire.

Tout trouble trophique chez le sujet diabétique devrait faire rechercher une AOMI, et le cas échéant la quantifier par la mesure des pressions distales de cheville et d'orteil, l'inventaire des lésions en écho-Doppler et la pression transcutanée en oxygène du gros orteil (TcPO₂).

L'usage des produits de contraste iodés étant souvent limité, voire contre-indiqué chez le diabétique, l'écho-Doppler et l'angio-IRM sont les principaux instruments de l'exploration morphologique artérielle.

L'*European Society of Cardiology* (ESC) en 2011, mettait l'IPS en première ligne pour le dépistage et le diagnostic de l'AOMI (grade I niveau B). En cas d'artères incompressibles au niveau des chevilles ou d'un $IPS > 1,40$, d'autres méthodes alternatives seront alors utilisées (index orteil-bras ou l'analyse des courbes doppler) (367, 409, 410)

En 2012, les guidelines de « *The American Heart Association* » (AHA) pour la mesure et l'interprétation de l'IPS ont décrété la valeur d'IPS la plus basse entre les 2 chevilles comme marqueur pronostique de morbidité cardiovasculaire. (Annexe XXII) (369)

Selon les recommandations ESC 2019, la recherche d'une AOMI chez le diabétique doit se faire annuellement, cliniquement et/ou par IPS (classe I, niveau C)

La constatation d'un $IPS < 0,90$ pose d'emblée le diagnostic d'AOMI même si le patient est asymptomatique. En cas de symptômes d'AOMI, une analyse des courbes doppler est indiquée (classe I, niveau C).

Si $IPS > 1,40$, d'autres tests non invasifs sont indiqués tels l'analyse des courbes doppler ou l'index orteil-bras (classe I, niveau C) (Annexe XXIII) (50)

■ **Recommandations pour la mesure de l'IPS chez le diabétique**

Pour l'AOMI diabétique, les recommandations de la HAS et de l'ESC de 2011 se rejoignent pratiquement dans la technique et l'interprétation de l'IPS.

La mesure de l'IPS est indiquée en tant qu'exploration non invasive en première ligne pour le diagnostic de l'AOMI. En cas d'artères incompressibles au niveau des chevilles ou un $IPS > 1,40$, des méthodes alternatives comme l'index orteil/bras ou l'analyse des courbes Doppler doivent être utilisées (grade I niveau B) (367, 409, 410)

Les recommandations actualisées de l'ESC 2019 ont considéré l'IPS comme facteur « modificateur » du risque cardiovasculaire chez les diabétiques asymptomatiques (classe IIb, niveau B) (Annexe XXIV) (50)

Cela signifie que l'évaluation du risque avec marqueurs d'athérosclérose infraclinique (modificateurs de risque cardiovasculaire), dont le score calcique, les plaques athéromateuses carotidiennes ou fémorales mais aussi l'IPS, permet de moduler le risque chez des diabétiques asymptomatiques classés à bas risque ou à risque modéré et de là, permettre de faire un dépistage de l'IMS.

En résumé un dépistage systématique de l'IMS n'est pas recommandé chez les diabétiques asymptomatiques sauf en cas de score calcique > 400 UA ou > 100 chez les sujets de moins de 60 ans, un athérome périphérique (carotidien ou fémoral) et un $IPS < 0,9$ (50)

CHAPITRE III

**OBJECTIFS DE L'ETUDE
PATIENTS ET METHODES**

III.1 - Objectifs de l'étude

III.1.1- Objectif principal

Evaluer, en tenant compte du niveau de risque cardiovasculaire, le degré de contribution de la mesure de l'EIMc et de l'IPS, dans le dépistage de l'IMS type1 chez des diabétiques type 2 à Epreuve d'effort maximale négative et à risque cardiovasculaire

III.1.2- Objectifs secondaires

A -Essayer d'élaborer un protocole de dépistage de l'IMS type1 intégrant des valeurs seuils à caractère prédictif d'IPS et d'EIMc, chez les diabétiques type 2 à risque cardiovasculaire

B -Comparer les sensibilités diagnostiques de notre protocole éventuel avec celui de l'ALFEDIAM/SFC 2004

III.2- Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique transversale menée au service de Médecine Interne du CHU Benbadis de Constantine, de 2013 à 2016

III.2.1- Patients

L'étude a concerné une population de 90 patients diabétiques de type 2, résidants dans la ville de Constantine.

A- Critères d'inclusion

- Diabète de type 2 connu et traité
- Âge entre 35 et 75 ans
- Durée du diabète supérieure à 5 ans
- Quel que soit le traitement du diabète
- Existence d'au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire associés

B-Critères d'exclusion

- Diabètes type 1
- Diabète gestationnel
- maladie coronarienne connue
- AVC de moins de 6 semaines ou radiothérapie cervicale ou chirurgie carotidienne

- Insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, valvulopathie
- insuffisance rénale terminale en dialyse.
- Handicap moteur

III.2.2- Méthodes

III.2.2.1-Recrutement

Les patients ont été recrutés à partir des différents centres de Diabétologie de la ville de Constantine dans le cadre d'un complément de bilan des complications vasculaires.

Tous les patients ont été préalablement informés du déroulement de l'étude et de ses objectifs, et leur recrutement s'est opéré sur la base d'un consentement libre et éclairé.

III.2.2.2-Protocole d'étude

A-Formulaire pour le protocole d'étude

Un formulaire d'étude nominatif a été rempli pour chaque patient. Dans ce dernier, ont été consignés des paramètres d'ordre anamnestique personnels et familiaux, cliniques, paracliniques et thérapeutiques (Annexe XXV).

B- Définition des variables

- **Facteurs de risque cardiovasculaire**

Sont considérés comme facteurs de risque cardiovasculaire les conditions suivantes : Obésité ou obésité abdominale, hypertension artérielle, dyslipidémie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique ou asymptomatique ou athérome carotidien, néphropathie, tabagisme, sédentarité, accidents cardiovasculaires familiaux précoces

- **Obésité/Obésité abdominale**

Le diagnostic d'obésité a été retenu sur la base d'un indice de masse corporelle (IMC) ou body mass index (BMI) égale ou supérieur à 30 kg/m²

Le diagnostic d'obésité abdominale a été retenu selon les critères définis par the National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII 2001)(398) : soit un tour de taille élevé ≥ 102 cm chez les hommes et ≥ 88 cm chez les femmes

- **Hypertension artérielle**

ont été considérés comme hypertendus les sujets déjà sous traitement antihypertenseur, quels que soient leurs chiffres tensionnels à leur admission dans l'étude.(77)

➤ **Épaisseur intima-média carotidienne (EIMc)**

La mesure de l'épaisseur intima media (EIM) a été réalisée grâce à un écho-doppler en mode B au niveau de la paroi postérieure des artères carotides primitives dont l'accès aisé facilite l'obtention des images : Echodoppler General Electric Logic E9 de 15 MHz.

L'épaisseur intima media correspond à un liseré régulier visible en échographie sur les 2 parois de l'artère carotide commune en coupe longitudinale (Consensus Mannheim 2004-2006) (274)

La mesure de l'EIM carotidienne a été réalisée selon ce consensus de Mannheim : le patient étant en décubitus dorsal, la carotide commune est mesurée des deux côtés, à au moins 5 mm sous la bifurcation. La mesure s'effectue en longitudinal et porte sur la paroi distale et en dehors de la présence d'une plaque. La longueur du segment mesuré est au moins égale à 10 mm. Le risque vasculaire élevé est défini par l'existence d'une valeur moyenne d'EIM des carotides primitives (droite et gauche) >75^{ème} percentile pour l'âge et le sexe (Consensus American society of echocardiography 2008) (276, 277)

Les valeurs normales étant de 0.712 ± 0.122 mm chez l'homme et de 0.682 ± 0.105 mm chez la femme (Etude Française PARC 2003) (9)

La présence de plaques d'athérome au niveau des carotides primitives ou de la bifurcation a été également notée en dehors de la mesure de l'épaisseur intima-media.

La plaque d'athérome correspond à une lésion focale réalisant un décrochage d'au moins 0.5 mm ou de 50% par rapport à la paroi adjacente ou enfin d'au moins 1.5 mm lorsqu'elle est mesurée de l'interface media-adventice à l'interface intima-lumière vasculaire (Consensus Mannheim 2004-2006)(274)

l'EIMc maximale a été calculée. Elle correspond à la mesure la plus élevée entre l'EIMc de la carotide commune gauche et celle de la carotide commune droite(274, 277)

➤ **Neuropathie Autonome Cardiaque (NAC)**

Après 10 minutes en décubitus dorsal : une première mesure de la pression artérielle est notée. Après passage à la position debout, une deuxième mesure de la pression artérielle est effectuée après 1 minute d'orthostatisme. Une chute de la pression systolique supérieure à 30 mm Hg et/ou de la pression diastolique supérieure à 20 mm Hg témoigne de la présence d'une NAC.(411)

➤ **Neuropathie Périphérique**

La recherche d'une neuropathie diabétique s'appuyait sur de signes fonctionnels (paresthésies, douleurs), une évaluation des réflexes achilléens et une évaluation des sensibilités par le test au monofilament de Nylon de calibre 5,07 correspondant à l'application d'une force de 10 grammes(412)

➤ **Néphropathie**

La néphropathie diabétique est classée en 5 stades ; après les stades I et II correspondants respectivement à la néphropathie fonctionnelle et au stade de lésions rénales histologiques sans traduction clinique, Le stade III ou néphropathie incipiens est définie par la présence d'une microalbuminurie. La recherche de cette microalbuminurie a été faite sur un

échantillon urinaire issu d'une collecte des urines des 24h ; Une microalbuminurie est positive si elle est située entre 30-300mg/24h

Une albuminurie supérieure à 300mg reflète une macroalbuminurie correspondant au stade IV ou néphropathie clinique

Le stade V (insuffisance rénale terminale) ne faisait pas partie de nos critères d'inclusion. (258, 413-415)

➤ **Tabagisme**

Etaient considérés comme non fumeurs : les sujets n'ayant jamais consommé de tabac ou les anciens tabagiques sevrés depuis plus de 3ans (416-418)

➤ **Sédentarité**

Ont été considérés comme sédentaires ceux qui consacrent moins de 30 minutes d'activité physique continue par semaine hors de leur travail ou activité quotidienne (419)

➤ **Antécédents cardiovasculaires précoces**

Etaient considérés comme ayant des antécédents cardiovasculaires précoces : les patients avec accidents coronaires (IDM, décès d'origine coronaire) chez le père ou un parent du premier degré de sexe masculin à un âge <55ans, chez la mère ou un parent du premier degré de sexe féminin à un âge <65ans. (420-422)

• **Paramètres biologiques**

➤ **Glycémie à jeun**

Les normes sont de 0,70-1,10 g/l avec un équilibre glycémique à jeun <1,30 g/l selon les recommandations EASD ADA 2012(423)

➤ **Hémoglobine glyquée**

Une hémoglobine glyquée ≤7% a été considérée comme la cible de normalité (423)

➤ **Creatininémie**

Les normes que nous avons choisies sont les normes standards de la littérature avec une moyenne de 6,4 à 12,7 mg/l quelque soit le sexe ; Les normes varient selon le poids, l'âge et le sexe : entre 50 et 90 µmol/l chez la femme soit 5,68 et 10,23mg/l; et entre 80 et 115 µmol/l chez l'homme soit 9,09 et 13,07mg/l

Les normes varient aussi d'un laboratoire à un autre.(424, 425) Au laboratoire du CHU de Constantine, elles se situent entre 6 et 13 mg/l

➤ **Cholestérol total, HDL et LDL-cholestérol**

Ont été considérés comme normales les valeurs de cholestérol total ≤2g/l ,de HDLc>0,40 g/l chez la femme et >0,50g/l chez l'homme

Un LDLc<0,70 g/l a été considéré comme la norme à atteindre chez les sujets à très haut risque cardiovasculaire comme les patients de notre population (ESC/EASD 2013) (77, 426)

➤ **Non HDL Cholestérol (non HDLc=CT-HDLc)**

Un non HDLc < 1g/l est en général préconisé chez les patients à très haut risque (426, 427)

➤ **Triglycérides(TGL)**

Était considéré comme normal un taux de triglycérides < 1,50 g/l (426)

➤ **Indice d'Athérogénicité:(CT/HDLc)**

Comme dans la plupart des études dans la littérature, le ratio cholestérol total/HDLc a été considéré comme normal s'il était inférieur à 5 (CT/HDLc < 5) chez les hommes et inférieur à 4 (CT/HDLc < 4) chez les femmes.

Ces valeurs ont été calculées selon les normes seuils internationales du cholestérol total et de l'HDL cholestérol chez la femme (200mg/50mg=4) et chez l'homme (200mg/40mg=5) (428-433)

➤ **Fibrinogène**

Était considéré comme normal un taux de fibrinogène entre 2 et 4g/l (434)

➤ **Protéine C (CRP)**

Une CRP < 6 mg/l était considérée comme normale(435)

➤ **Indice de Masse Corporelle (IMC) ou Body Mass index (BMI)**

Il est calculé selon la formule : poids(Kg)/taille² (m²)

Nous avons appliqué la classification de l'OMS pour étayer nos résultats. Ainsi, le surpoids est défini par un BMI ≥ 25kg/m² et l'obésité par un BMI ≥ 30kg/m². La norme étant de 18,5-24,99 (436)

C-Bilan paraclinique

- **Bilan biologique**

Tous les patients ont été soumis à un bilan biologique comprenant le dosage des paramètres suivants :

- Créatininémie
- Glycémie à jeun
- HbA1c
- HDLc, LDLc, cholestérol total, triglycérides
- Acide urique
- Fibrinogène
- Micro et macro albuminurie

La clearance de la créatinine a été calculée selon la formule de Cockcroft & Gault.

Equation Cockcroft-Gault (ml/min)=

$(140 - \text{Age}) \times \text{poids (kg)} \times [0.85 \text{ si femme}] / 72 \times [\text{Créatinine sérique (mg/dl)}]$

En effet les formules clearance les plus utilisées et recommandées sont la formule de Cockcroft-Gault, simple mais serait biaisée car elle estime la clairance de la créatinine comme proportionnelle au poids, et l'équation de la MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease study group*), plus précise mais qui sous-estime les débits de filtrations glomérulaires normaux car elle a été établie à partir d'une population d'insuffisants rénaux. La sous-estimation serait moindre avec les équations plus récentes (*Mayo Clinic Quadratic*, CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration*)) qui ont été établies à partir de populations incluant des sujets sans insuffisance rénale (437-439) Cependant certaines études prônent la formule Cockcroft chez les diabétiques en surpoids ou obèses : or dans notre population un total 82,2% présente un BMI pathologique dont 42,2% en surpoids et 40% obèses ; C'est cette particularité dans notre population qui nous a amené à choisir plutôt cette équation qu'une autre pour le calcul de la clearance.(440)

- **Explorations cardio-vasculaires**

- **Électrocardiogramme de repos(ECG)**

L'ECG de repos doit s'avérer sans anomalies selon les normes du code Minnesota : c'est un critère d'inclusion obligatoire de nos patients(441)

- **Épreuve d'Effort (EE)**

L'EE a été réalisée sur tapis roulant selon le protocole de Bruce ; Elle devait être démaquillée .Les dérivés nitrés ou les antagonistes calciques de brève durée d'action n'étaient pas pris le jour de l'examen. Les antagonistes calciques de plus longue durée d'action étaient interrompus 48 heures avant l'épreuve d'effort. Les bêtabloquants étaient diminués progressivement et cessés pendant les 48 heures précédant l'examen.

Pour être interprétable, l'épreuve d'effort devait être maximale, c'est à dire que la fréquence cardiaque du sujet devait atteindre la fréquence maximale théorique (selon la formule d'Astrand : $FMT = 220 - \text{âge} \pm 10$ bat/mn) . L'EE était classée positive, litigieuse, non concluante ou négative :

-EE fortement positive : EE 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.

-EE faiblement positive dite litigieuse ou douteuse : EE positive au-delà du seuil de 75 W et sans aucun critère de gravité

-EE non concluante ou sous-maximale :EE avec incapacité de fournir un effort supérieur à 440 secondes (442)

- **Scintigraphie myocardique au Technétium Sestamibi (99mTc-MIBI)**

Elle a été réalisée chez tous les patients quel qu'ait été le résultat préalable de l'ECG d'effort.Le Traceur d'étude de la perfusion myocardique est le Technétium 99 Sestamibi (Tc 99 m –MIBI) en mode SPECT

C'est une scintigraphie à l'effort pharmacologique sous dipyridamole et après arrêt des médicaments anti-ischémiques (épreuve démaquillée)

Le protocole consiste à injecter en IVL : 0,56mg/kg de dipyridamole

La durée du test est de 7 minutes

In fine, des coupes tomographiques représentant la perfusion myocardique à l'effort maximal et au repos sont enregistrées.

Tout defect dépassant 10% de la surface du VG est considéré comme IMS étendue.(443)

➤ **Angi coronarographie**

Elle a été envisagée chez les seuls patients à épreuve d'effort positive et à scintigraphie myocardique positive.

L'angi coronarographie aura pour finalité de valider nos résultats et éventuellement d'analyser les corrélations des différents marqueurs d'athérosclérose (IPS, EIMc, pression pulsée) avec d'éventuelles sténoses coronariennes occlusives (occlusion > 75 %)(444)

➤ **Mesure de la Pression Pulsée (PP)**

réalisée à l'aide d'un sphygmomanomètre standard aux 2 bras, le patient étant au repos depuis 10 minutes. La PP est la différence entre la pression systolique et la pression diastolique (ESH/ESC2003)

Des valeurs ≥ 65 mmHg ont été considérées comme pathologiques reflétant un haut risque cardiovasculaire et notamment coronarien (445-449)

➤ **Mesure de l'index de pression systolique (IPS)**

Elle a été réalisée à l'aide d'un Doppler continu de 8 MHz LifeDop L150R (doppler de poche) et d'un sphygmomanomètre standard sur le patient en décubitus dorsal, au repos depuis 10 min. L'IPS correspond au ratio pression artérielle systolique (PAS) cheville sur PAS humérale

Le brassard du sphygmomanomètre est positionné pour le bras 2 cm au-dessus du pli du coude (PAS humérale) et pour la jambe (PAS cheville) au-dessus des malléoles, posé sans striction.

Pour la PAS humérale, est toujours retenu le chiffre systolique le plus élevé des 2 bras
A la jambe, le brassard est gonflé jusqu'à interruption du signal de la sonde doppler : cela correspond en général à 30 mm Hg au-dessus de la pression artérielle systolique (PAS) humérale. Puis, le brassard est dégonflé et la PAS de cheville correspond à la pression de réapparition du signal.

La PAS de cheville retenue est soit tibiale postérieure (sonde de doppler placée au niveau malléole interne), soit pédieuse (sonde de doppler placée au niveau du dos du pied sur la ligne du 2^{ème} espace interorteil)

Pour la PAS cheville : est retenu le chiffre le plus élevé (IPS « pression haute » IPS_h) ;

Nous avons également retenu le chiffre le plus bas de la pression cheville pour calculer l'IPS a « pression basse » (IPS_b) considéré comme plus pertinent en matière de pronostic cardiovasculaire (369, 373, 374, 378)

Les valeurs de l'IPS obtenues ont été interprétées selon TASC (*Transatlantic inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease*)(20, 362) :

-> 1.30(ou 1,40) : non compressible

-0,91– 1.30(ou 1,40) : normal

- ≤ 0.90 : anormal

Elles ont été aussi interprétées selon l’American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association (ACCF/AHA2011)(8):

- > 1.40 : non compressible
- 1.00 – 1.40 : normal
- 0.91 – 0.99 “Borderline”
- ≤ 0.90 : anormal

Dans notre étude, ont été considérées comme pathologiques les valeurs de l’IPS ≤ 0,90 (8, 20, 362) . L’IPS moyen est la moyenne de la somme des 2 IPS à hautes pressions et à basses pressions $IPS_{moy} = (IPSh + IPSb) / 2$ (371, 450, 451)

➤ **Mesure de l’épaisseur intima-media carotidienne (EIMc)**

Elle a été réalisée à l’aide d’un écho-doppler en mode B au niveau de la paroi postérieure des artères carotides primitives dont l’accès aisé facilite l’obtention des images (Écho doppler General Electric Logic E9 de 15 MHZ).

Le patient étant en décubitus dorsal, la carotide commune est mesurée des deux côtés, à au moins 5 mm sous la bifurcation. La mesure s’effectue en longitudinal, et porte sur la paroi distale et en dehors de la présence d’une plaque. La longueur du segment mesuré est au moins égale à 10 mm. L’épaisseur intima media correspond à un liseré régulier visible en échographie sur les 2 parois de l’artère carotide commune en coupe longitudinale (Consensus Mannheim 2004-2006)

Les valeurs normales étant de 0.712 ± 0.122 mm chez l’homme et de 0.682 ± 0.105 mm chez la femme (Etude Française PARC 2003) (9, 274). Le risque vasculaire élevé est défini par l’existence d’une valeur moyenne d’EIM des carotides primitives (droite et gauche) >75^{ème} percentile pour l’âge, et le sexe (Consensus American society of echocardiography 2008) (276, 277)

La présence de plaques d’athérome au niveau des carotides primitives ou de la bifurcation est également notée en complément de la mesure de l’épaisseur intima-media.

La plaque d’athérome correspond à une lésion focale réalisant un décrochage d’au moins 0.5 mm ou de 50% par rapport à la paroi adjacente ou enfin d’au moins 1.5 mm lorsqu’elle est mesurée de l’interface media-adventice à l’interface intima-lumière vasculaire (Consensus Mannheim 2004-2006) (274)

➤ **Radiographie des pieds**

Elle a été réalisée en complément du bilan, à la recherche d’une médiacalcosé (452)

D-Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par logiciel SPSS 20. Le seuil de significativité est une valeur de probabilité $p < 0,05$. Les statistiques sont basées sur une analyse bivariée. Les principales analyses sont les analyses descriptives, les effectifs, les tableaux croisés avec test chi deux, test de corrélations et test du risque, les courbes ROC, test T de Student et tests non paramétriques : test de U de Mann-Whitney, test de Moses, test Z de Kolmogorov-Smirnov

Suite aux résultats des courbes ROC, nous avons calculé les VPP (valeur prédictive positive), VPN (valeur prédictive négative) correspondantes des outils étudiés (EIMc, IPS). Pour cela la formule des VPP VPN nécessite une prévalence de l'IMS déjà admise dans la littérature. Ainsi, nous avons choisi une grande étude connue :the DIAD study ou une prévalence globale des anomalies de perfusion myocardique (IMS+infarctus silencieux) était de 21,6% avec une prévalence pour les IMS seules de type1 de 13,98% soit environ 14%.

Dans DIAD, cette IMS de type 1 est en plus une IMS dite *clandestine ischemia* ou *true silent ischemia* ;cette variété est définie par des défauts perfusionnels sans douleur angineuse ni épreuve d'effort positive (106).Comme notre étude porte exclusivement sur l'IMS de ce type et non pas sur l'infarctus silencieux : c'est cette dernière prévalence de 14% qui a été utilisée pour les calculs de VPP et VPN de nos résultats (106, 154, 155)

Chapitre IV

RESULTATS

IV.1-Description de la population totale

IV.1.1-Sexe

Cette population de 90 diabétiques type2 est constituée de 54 femmes et 36 hommes, soit un sex-ratio H/F de 0,67 (Figure1)

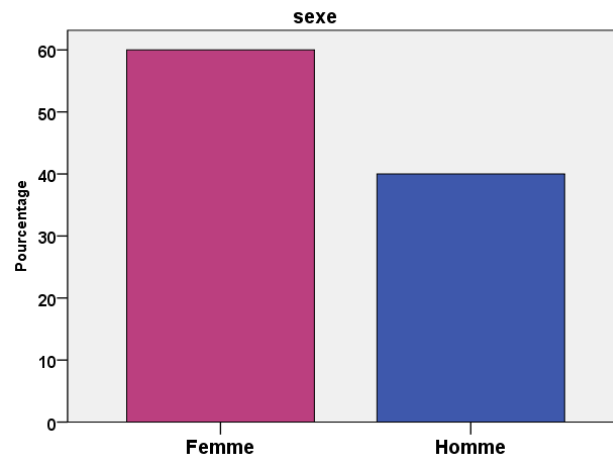


Figure 16: Distribution de la population totale en fonction du sexe

IV.1.2-Age des patients

Les patients sont âgés de 40 à 75 ans avec une moyenne de $59,92 \pm 6,68$ ans. La médiane des âges est de 61 ans. Le mode -soit l'âge le plus fréquemment retrouvé- est de 63 ans (Figure17)

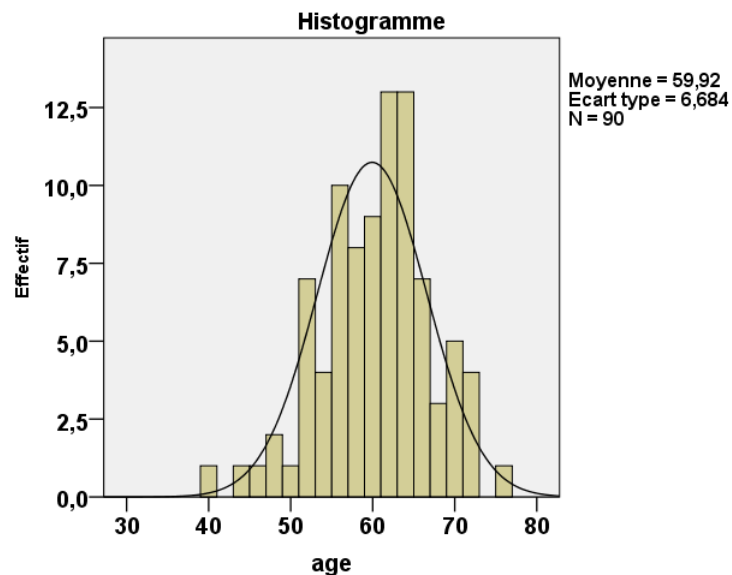


Figure 17: Distribution de la population totale en fonction de l'âge

IV.1.3-Durée du Diabète Sucré de la population étudiée

La durée du Diabète oscille entre 5 et 33 ans avec une moyenne de $13,07 \pm 6,20$ ans. La médiane est de 10,50 ans et la période la plus fréquemment rapportée par nos patients est de 10 ans d'ancienneté du diabète (Figure18)

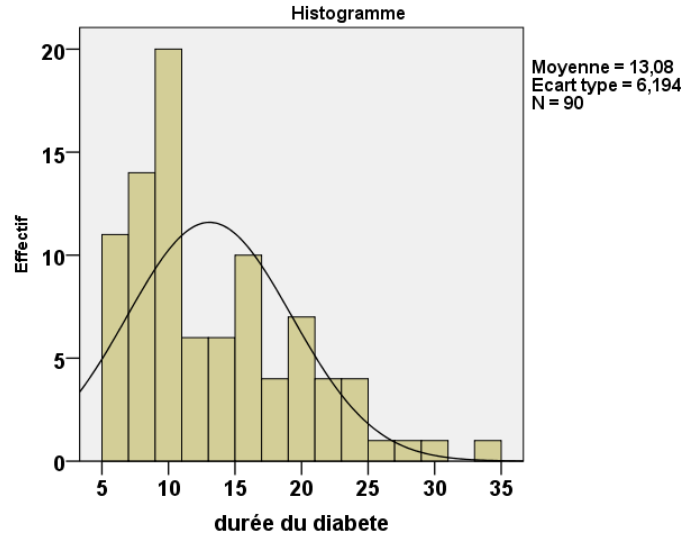


Figure 18: Distribution de la population totale en fonction de la durée du diabète

IV.1.4-Facteurs de risque cardiovasculaire de la population

En accord avec l'un des critères d'inclusion, tous les patients recèlent au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire. La fréquence individuelle de ces facteurs de risque est portée dans le tableau XI.

Si on exclut l'artériopathie des membres inférieurs recherchée à l'échodoppler chez seulement 12 patients, les facteurs de risque le plus fréquemment retrouvés sont la dyslipidémie (93 %), l'obésité abdominale (80 %, dont 100 % des femmes) et la sédentarité (70 %).

Tableau XI: Fréquence des facteurs de risque

Facteur de risque	Hommes	Femmes	Total	%
Tabagisme	09/36	00/54	09	10
Sédentarité	17/36	46/54	63	70
Obésité abdominale	18/36	54/54	72	80
Hypertension artérielle	20/36	27/54	47	52,22
Dyslipidémie	34/36	50/54	84	93,33
Athérome carotidien	22/36	21/54	43	47,78
Artériopathie des MI	05/7	04/5	09/12	75
Néphropathie(microalb)	13/36	16/54	29	32,22
Antécédents familiaux CV précoces	11/36	22/54	33	36,67

Le nombre de facteurs de risque cumulé par patient varie de 2 à 6. La majorité des patients a au moins 4 facteurs de risque, le nombre moyen pour l'ensemble de la population étant de 4. Un nombre maximal de 6 facteurs cumulés est retrouvé chez 12 patients, 10 femmes et 2 hommes soit 19 % de la population féminine contre 6 % de la population masculine (figure 19)

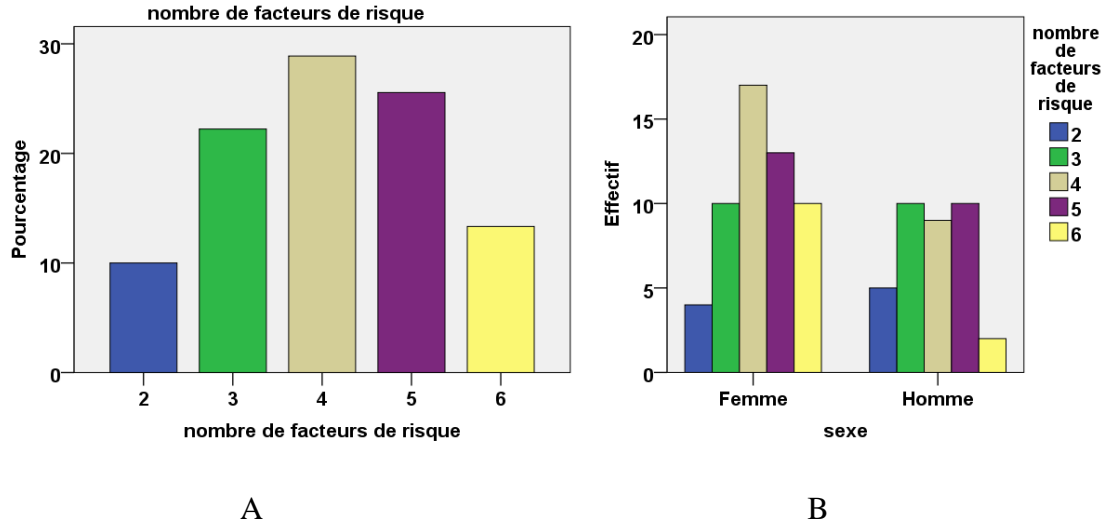


Figure 19: Pourcentage des différents groupes de la population totale en fonction de leur nombre de facteurs de risque (A: population complète et B: population en fonction du sexe)

IV.1.5- Description des Paramètres Biologiques de la Population

A- Glycémie

La glycémie à jeun moyenne de l'ensemble de la population est de $1,61 \pm 0,59$ g/l. Les valeurs extrêmes constatées sont respectivement de 0,75g/l et 3,61g/L.

La majorité de la population est en déséquilibre glycémique à jeun : 78,9% sont en hyperglycémie ; seuls 21,1% sont en normoglycémie. Les patients présentant une hyperglycémie à jeun sont majoritairement des femmes à 60,56% (Figure 20)

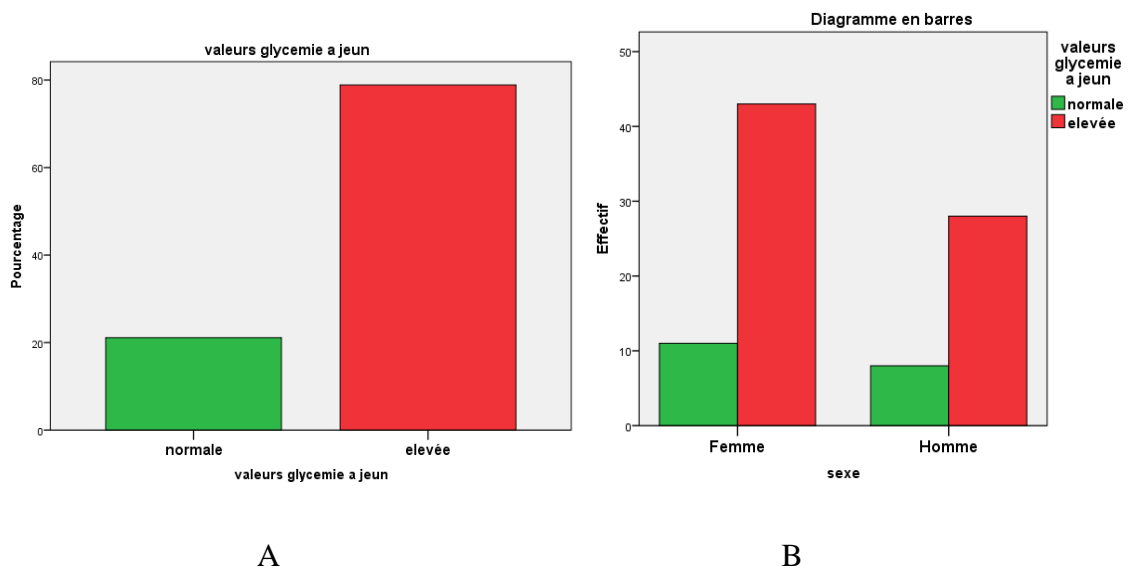


Figure 20: Distribution de la population totale en fonction de la glycémie à jeun (A : population complète et B: population en fonction du sexe)

B- Hémoglobine Glyquée (HbA1c)

L'hémoglobine glyquée moyenne est de $7,68 \pm 1,61\%$, les valeurs extrêmes rapportées étant respectivement de 4,60% et 13,90%

Plus de la moitié de la population globale (55,6%) présente un taux d'hémoglobine glyquée élevée. Cette anomalie est prédominante dans la population féminine (62%) (Figure 21)

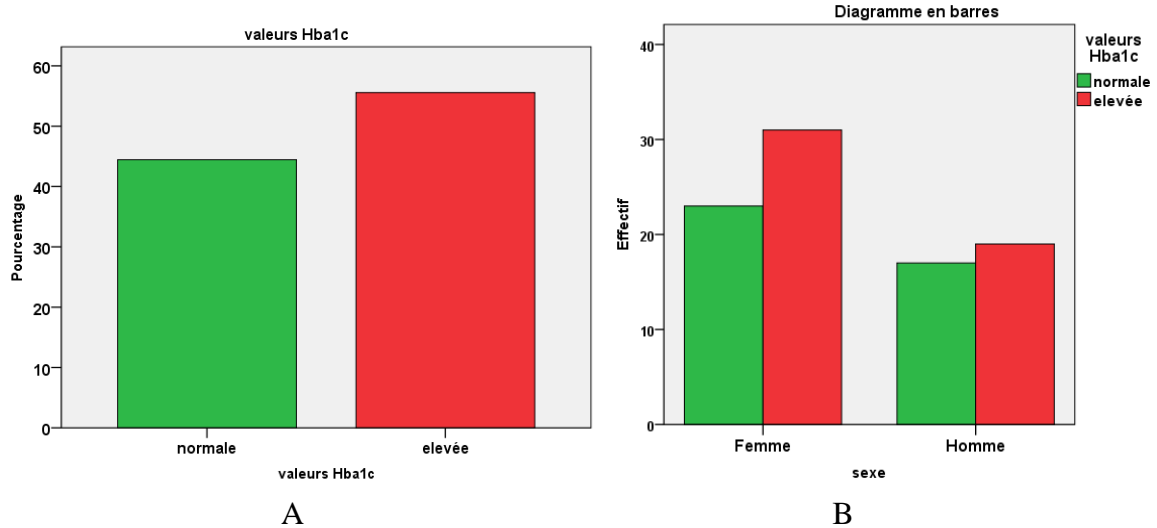


Figure 21: Distribution de la population totale en fonction de l'HbA1c (A :population complète et B :population en fonction du sexe)

C-Créatininémie

La creatininémie est normale chez l'ensemble de la population. La creatininémie moyenne est de $8,30 \pm 1,83 \text{mg/l}$

D- Lipidogramme

➤ Cholestérol Total:

La valeur moyenne du cholestérol total est de $1,52 \pm 0,35 \text{g/l}$, les valeurs extrêmes rapportées étant respectivement de 0,91 g/l et 2,58 g/l.

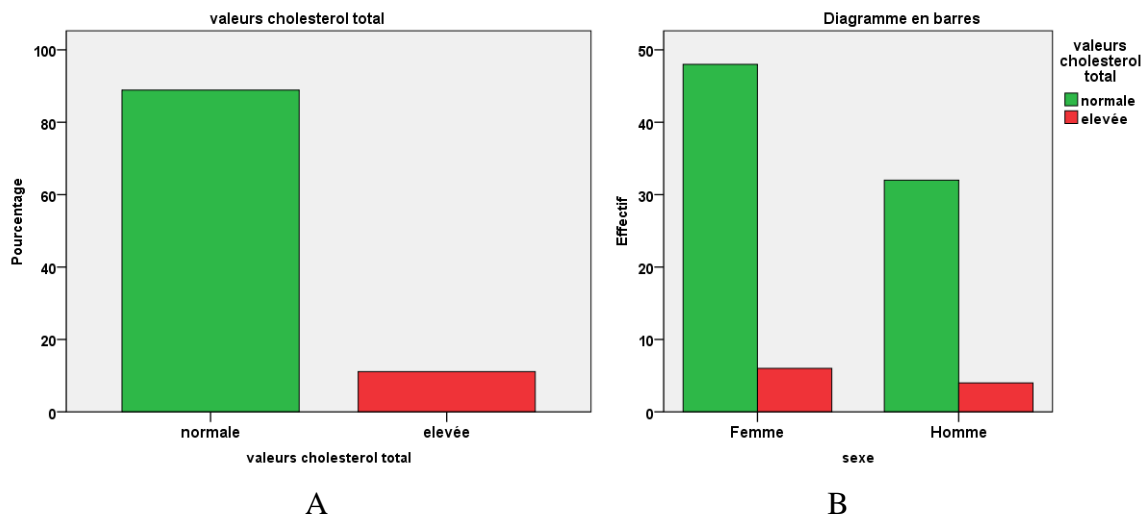


Figure 22: Distribution de la population totale en fonction du cholestérol total (A :population complète et B : population en fonction du sexe)

Les patients avec hypercholestérolémie totale élevée représentent 11,1% de l'ensemble de la population:60% sont des femmes (n=6).(Figure 22)

➤ **HDL Cholestérol (HDLc)**

La valeur moyenne du HDL cholestérol est de $0,44 \pm 0,12$ g/l, les valeurs extrêmes rapportées étant respectivement de 0,21g/l et 0,94g/l.Cinquante-deux patients(57,77%) ont un taux d'HDLc bas. Parmi eux, 36 sont de sexe féminin. L'Odds Ratio (femme/homme) pour un HDL bas est de 1,50(IC de 95%:0,99-2,26).(Figure 23)

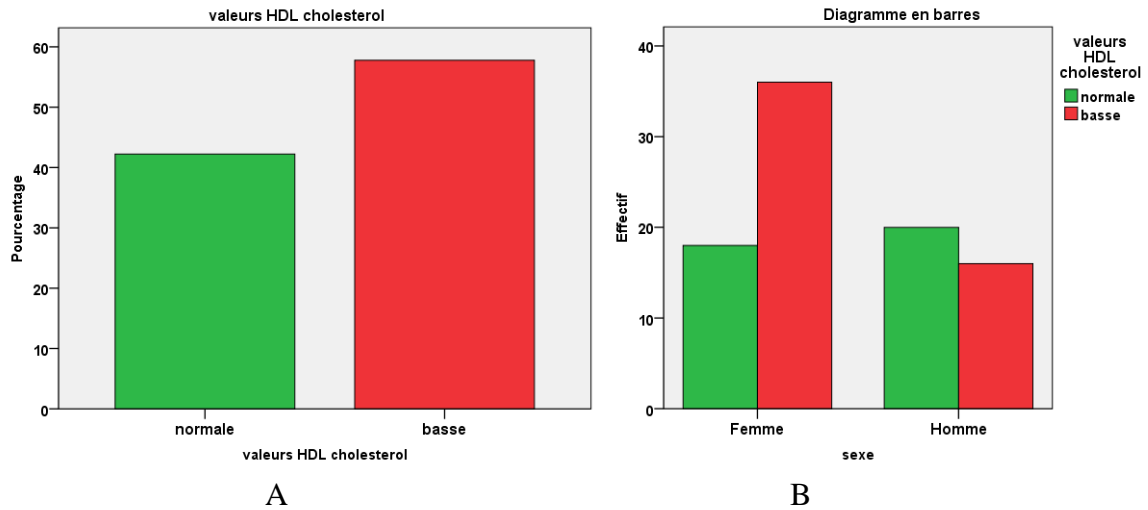


Figure 23: Distribution de la population totale en fonction du HDLc (A : population complète et B : population en fonction du sexe)

➤ **LDL Cholestérol (LDLc)**

La valeur moyenne du LDL cholestérol est de $0,86 \pm 0,32$ g/l, les valeurs extrêmes rapportées étant respectivement de 0,20 g/l et 1,80 g/l.Soixante patients (66,66%) ont un taux de LDLc élevé. Parmi eux, 35 sont de sexe féminin L'Odds Ratio Femme/Homme pour un LDL élevé est de 0,93(IC de 95% 0,69-1,25)(Figure24)

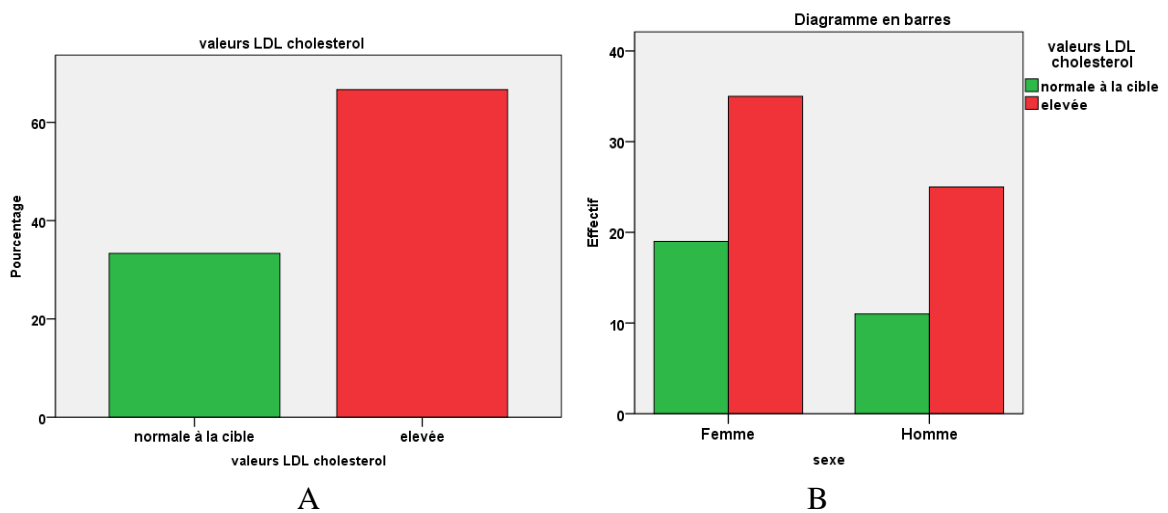


Figure 24: Distribution de la population totale en fonction du LDLc (A : population complète et B : population en fonction du sexe)

➤ **Triglycérides (TGL)**

La valeur moyenne des triglycérides est de $1,26 \pm 0,60 \text{ g/l}$, les valeurs extrêmes rapportées étant respectivement de $0,39 \text{ g/l}$ et $3,34 \text{ g/l}$. Vingt-deux patients (24,44%) ont un taux de TGL élevé. Parmi eux : 13 sont de sexe féminin. L'Odds Ratio Femme/Homme pour des TGL élevés est de 0,96 (IC de 95% 0,46-2,01) (Figure 25)

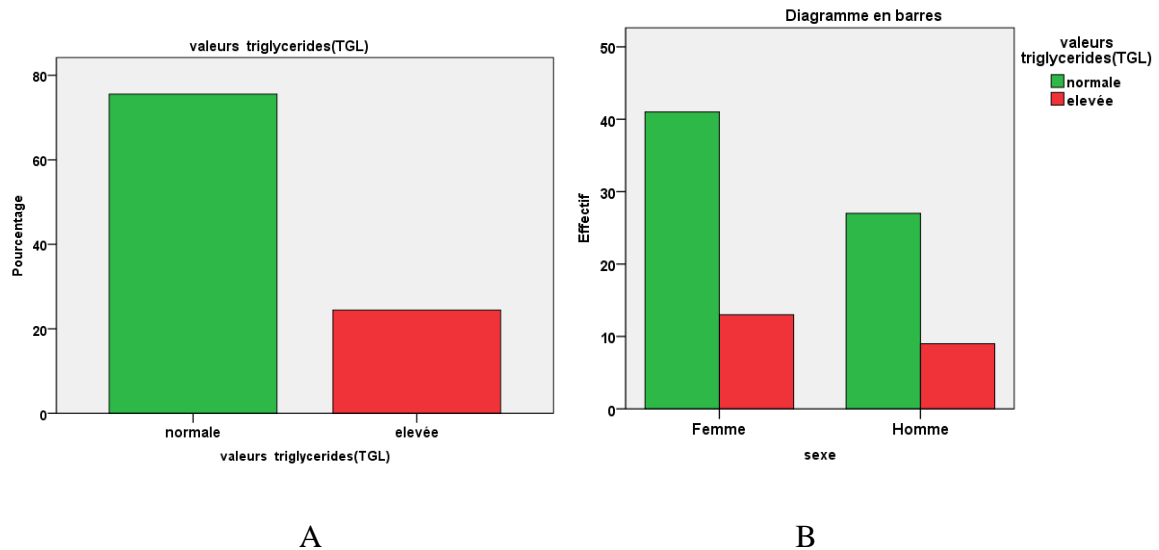


Figure 25: Distribution de la population totale en fonction des TGL (A :population complète et B:population en fonction du sexe)

➤ **Non HDL Cholestérol (non HDLc)**

La valeur moyenne du non-HDLc est de $1,07 \pm 0,33 \text{ g/l}$, les valeurs extrêmes rapportées étant respectivement de $0,42 \text{ g/l}$ et $2,14 \text{ g/l}$.

Quarante-huit patients (52,87%) ont un taux de non-HDLc élevé. Parmi eux, 31 sont de sexe féminin. L'Odds Ration est de 1,21 (IC de 95% 0,80-1,84).(Figure 26)

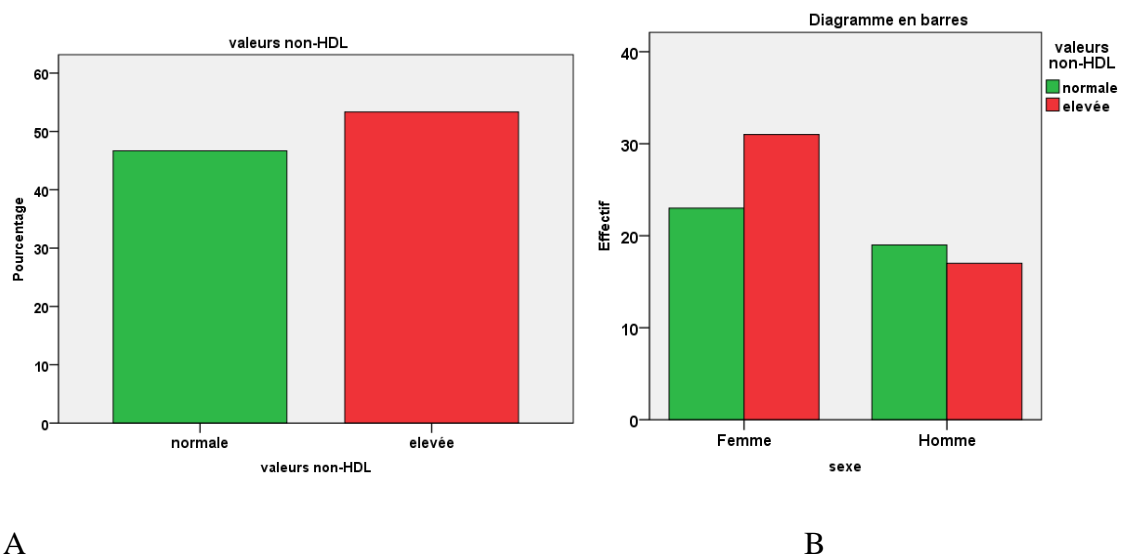


Figure 26: Distribution de la population totale en fonction du non-HDLc (A :population complète et B :population en fonction du sexe)

E- Indice d'Athérogénicité:(cholestérol total/HDLc)

La valeur moyenne de l'indice d'atherogenicité est de $3,55 \pm 1,08$, les valeurs extrêmes retrouvées étant respectivement de 1,50 et 7,10.

Seize patients (17,77%) ont un indice d'atherogenicité élevé. Parmi eux, 12 sont de sexe féminin .L'Odds Ratio est de 2,00(IC de 95% 0,700-5,71) (Figure 27)

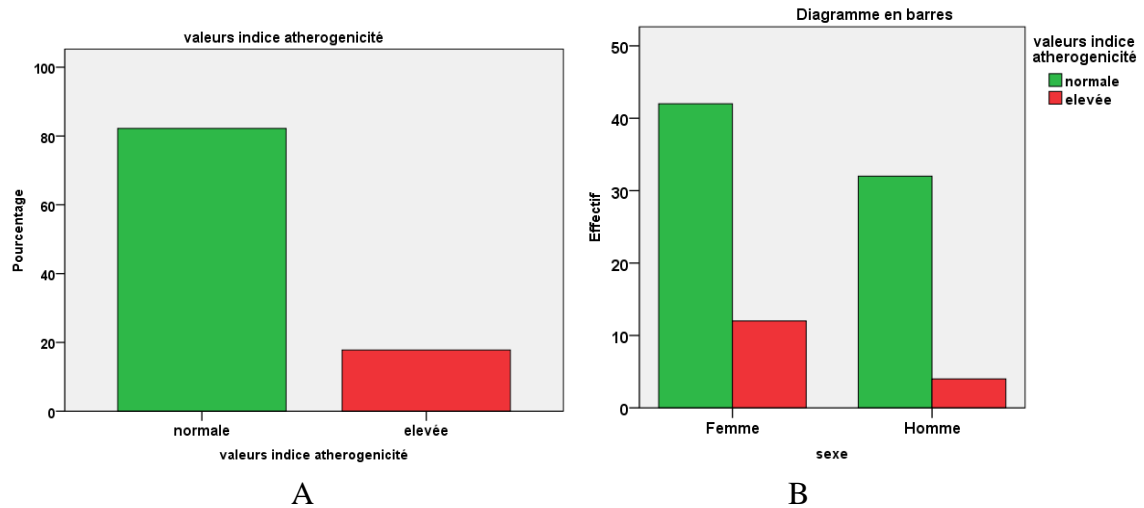


Figure 27: Distribution de la population totale en fonction de l'indice d'atherogenicité (A: population complète et B: population en fonction du sexe)

F- Fibrinogène

La valeur moyenne de la fibrinémie est de $3,24 \pm 0,76$ g/l, les valeurs extrêmes rapportées étant respectivement de 1,63 g/l et 6,34 g/l. Treize patients (14,44%) ont un taux de fibrinogène sérique élevé .Parmi eux, 7 sont des femmes. L'Odds Ratio Femme/Homme est de 0,77(IC de 95% 0,28-2,12) (Figure 28)

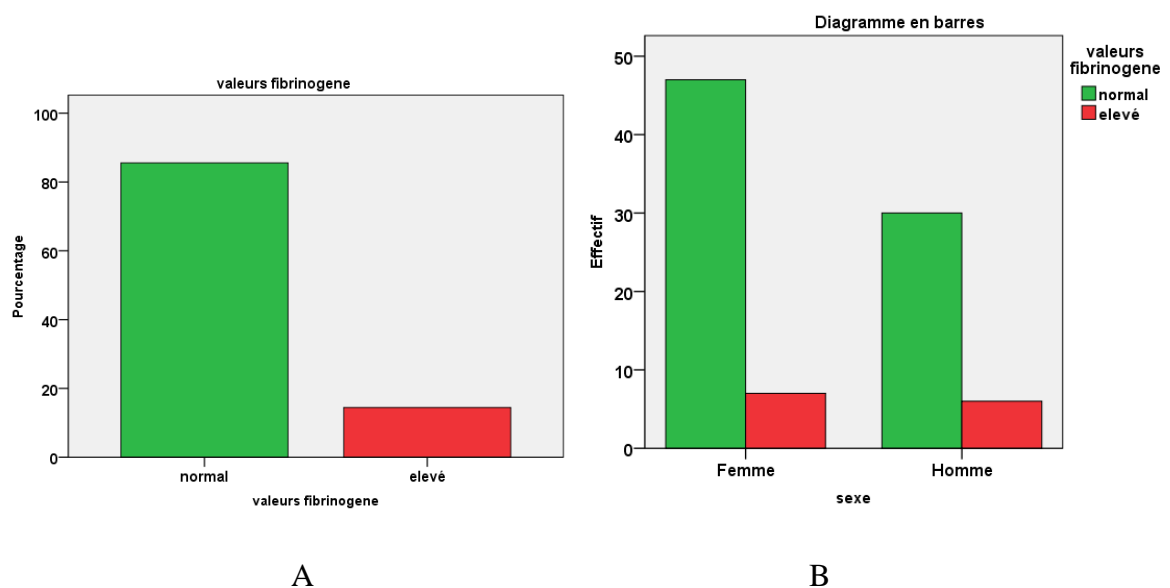


Figure 28: Distribution de la population totale en fonction du fibrinogène (A :population complète et B : population en fonction du sexe)

G- Protéine C-Réactive (CRP)

Seulement 33 patients parmi les 90 ont réalisé une CRP soit 36,66%. Seuls 3 d'entre eux présentent une valeur pathologique (2 femmes et 1 homme) (Figure 29)

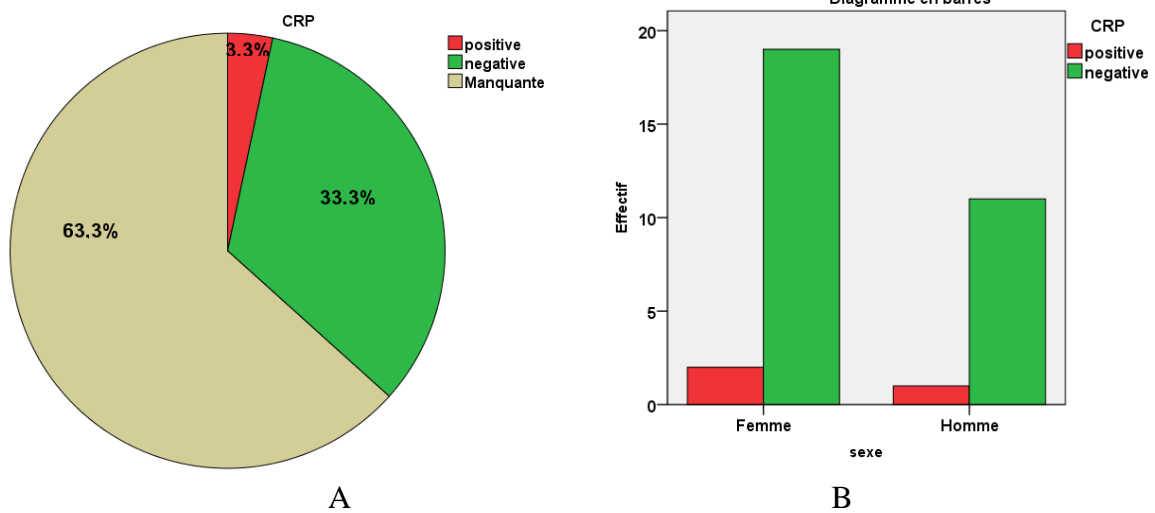


Figure 29: Distribution de la population totale en fonction de la CRP (A : population complète et B : population en fonction du sexe)

H-Body Mass Index (BMI)

Le BMI moyen de notre population est de $29,44 \pm 4,34 \text{ kg/m}^2$, les valeurs extrêmes retrouvées sont respectivement de 19,70 et $41,50 \text{ kg/m}^2$. Un BMI pathologique, surpoids et obésité, est retrouvé chez 74 patients (82,2%).

Des valeurs correspondant à une obésité sont retrouvées chez 36 patients (40%), en grande majorité des femmes (n=30). (Figure 30)

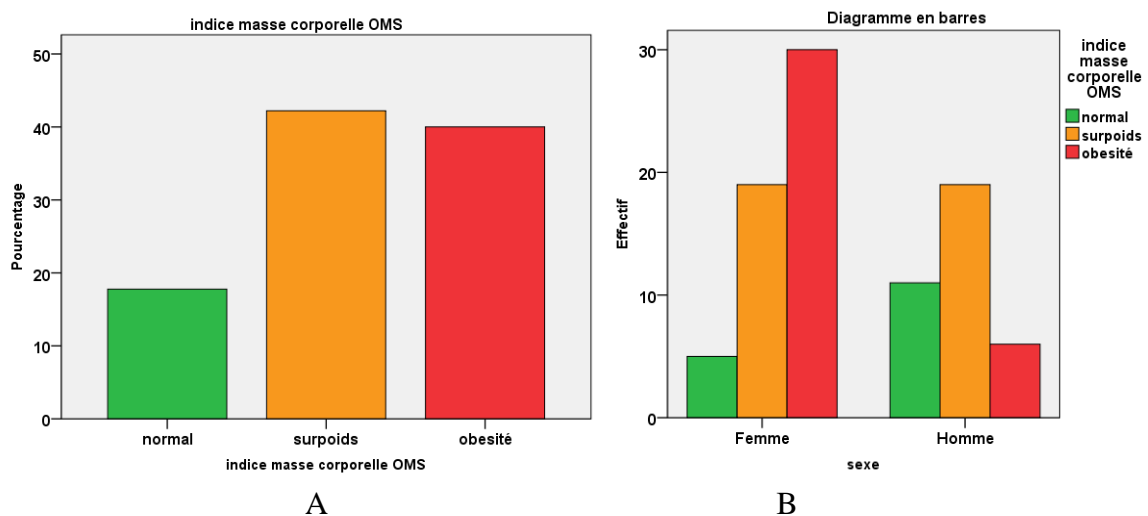


Figure 30: Distribution de la population totale en fonction du BMI (A : population complète et B : population en fonction du sexe)

IV.1.6- Complications Dégénératives du Diabète

A- Rétinopathie

Sur les 90 patients, 84 ont subi un examen du fond d'œil. Une rétinopathie diabétique est retrouvée chez 16 d'entre eux, soit 19,04 %. Il s'agit de 9 femmes et de 7 hommes (Odds Ratio : 0,91 (IC95% 0,37-2,23)) (Figure 31)

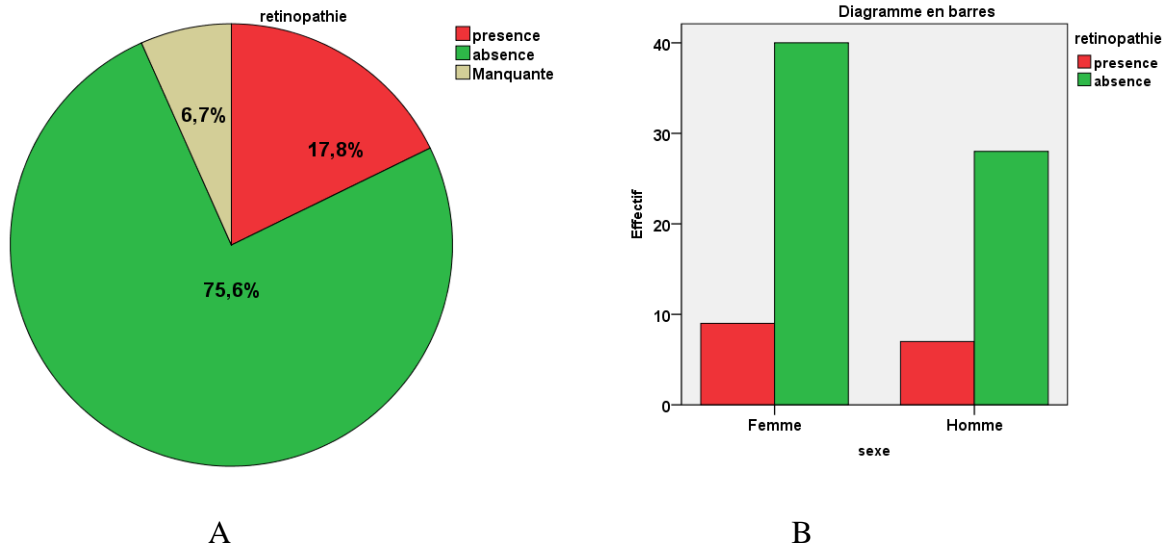


Figure 31: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une rétinopathie (A :population complète et B :population en fonction du sexe)

B- Neuropathie Autonome Cardiaque (NAC)

La recherche d'une NAC a été effectuée chez 83 patients sur 90. Vingt-cinq d'entre eux, soit 30,12%, en sont affectés. Il s'agit de 14 femmes et de 11 hommes (Figure 32)

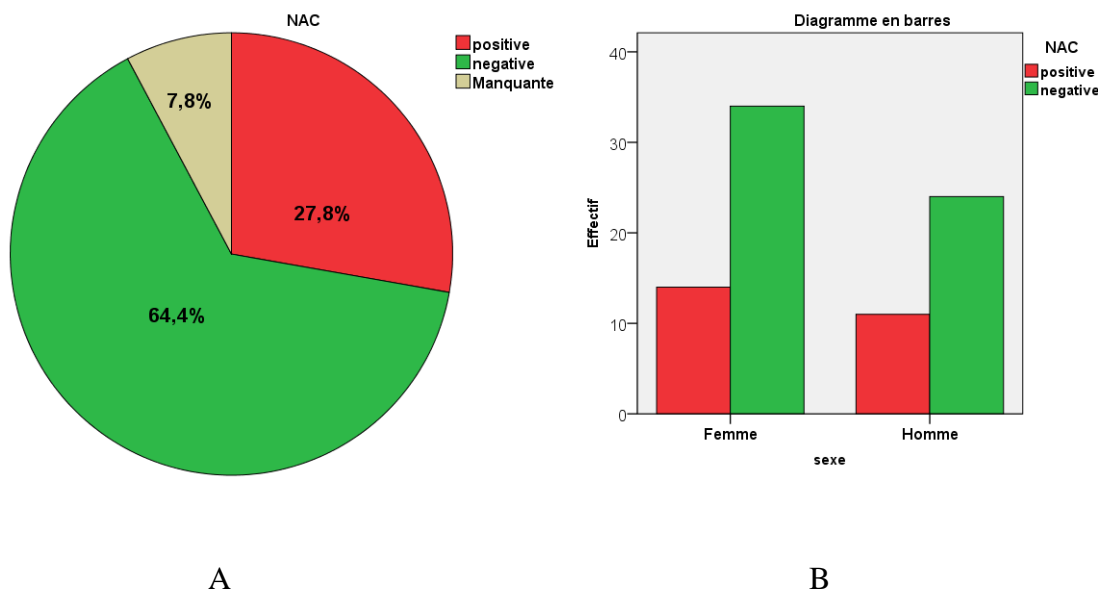


Figure 32: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une NAC (A :population complète et B :population en fonction du sexe)

Il y a 25 patients avec NAC (soit 27,77% sur les 90 patients et 30,12% sur les 83 patients) dont 14 sont des femmes (Odds Ratio : 0,92 (IC95% 0,48-1,79))

C- Neuropathie Périphérique

La neuropathie périphérique a été recherchée chez 84 patients. Elle a été retrouvée chez 20 d'entre eux, soit 23,81 % des cas, répartis entre 10 hommes et 10 femmes. (Odds Ratio 0,71 (IC95% 0,33-1,53)) (Figure 33)

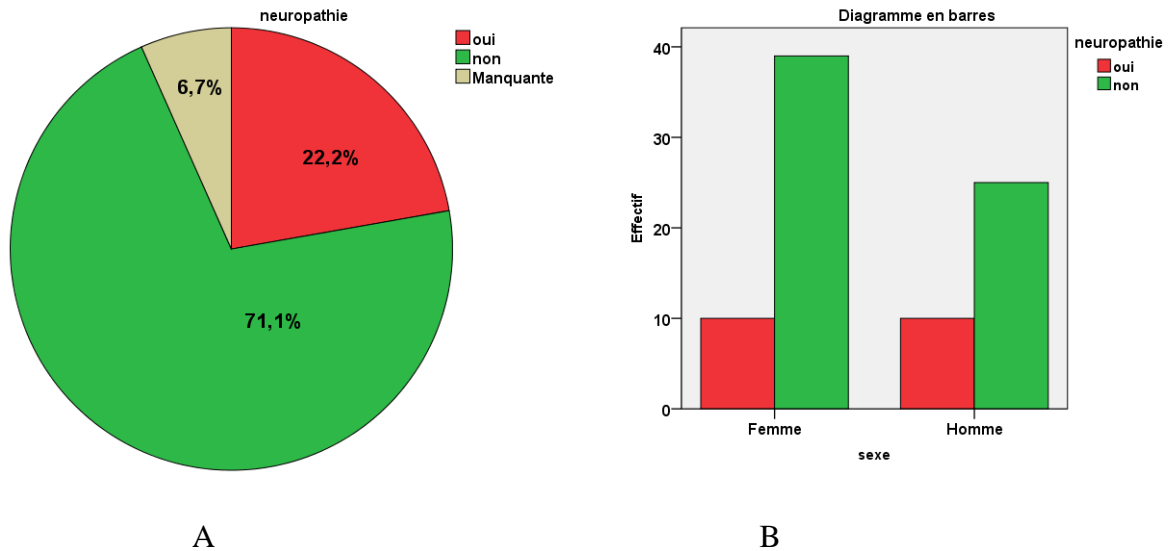


Figure 33: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une neuropathie périphérique (A :population complète et B :population en fonction du sexe)

D-Dysfonction érectile

Une dysfonction érectile est retrouvée chez 8 patients sur 36 . Cette donnée est manquante chez 22 patients (Figure 34)

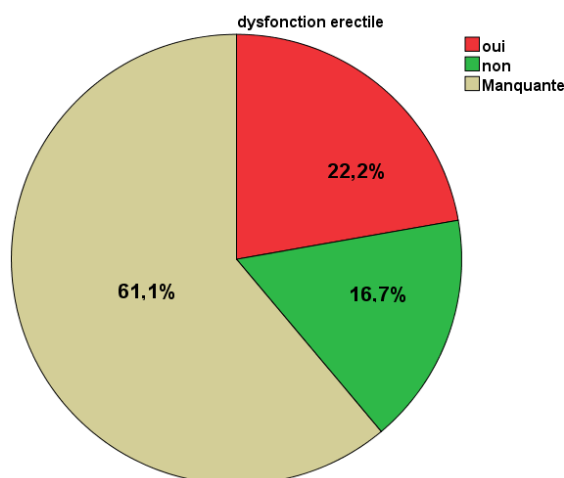


Figure 34: Distribution de la population hommes en fonction de la présence d'une dysfonction érectile

E-Néphropathie diabétique

La créatininémie et la clairance de la créatinine sont normales chez l'ensemble de la population. Une microalbuminurie est retrouvée chez 29 patients sur 87 explorés soit 32,2%. Selon le sexe, sa fréquence est de 55,17 % chez les femmes et de 44,82% chez les hommes. Aucun patient ne présente une macro albuminurie (Figure 35)

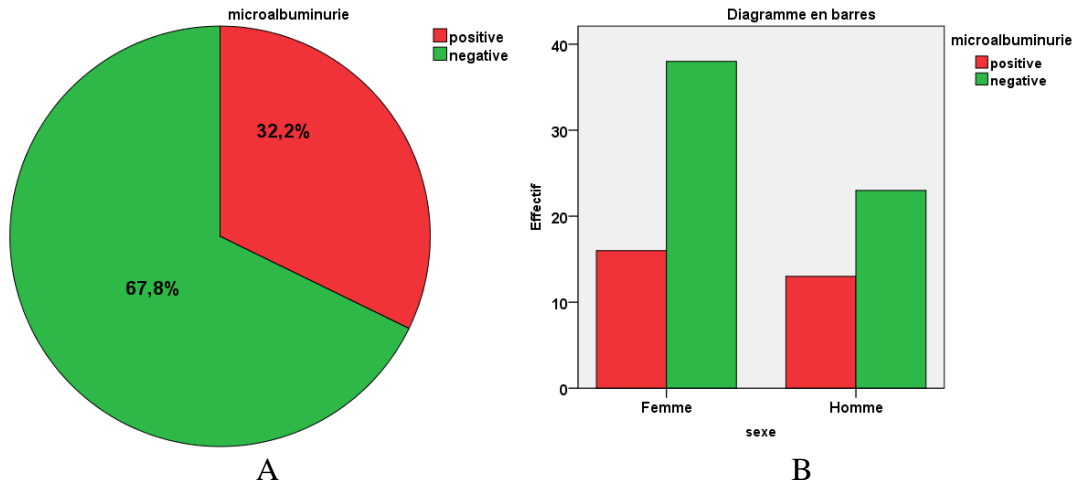


Figure 35: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une microalbuminurie (A : population complète et B:population en fonction du sexe)

IV.1.7- Complications Macroangiopathiques: Etude des différents axes vasculaires

A-Artères Carotides : Mesure de l'Épaisseur Intima-Media carotidienne (EIMc)

Tous nos patients ont bénéficié d'un échodoppler des carotides avec appréciation de l'épaisseur intima media selon le protocole du consensus de Mannheim 2004-2006 (274)

➤ Surcharge Athéromateuse Carotidienne

Une surcharge athéromateuse carotidienne est retrouvée chez 43 patients, soit 47,8 % des cas, répartis entre 22 hommes et 21 femmes. (Figure 36)

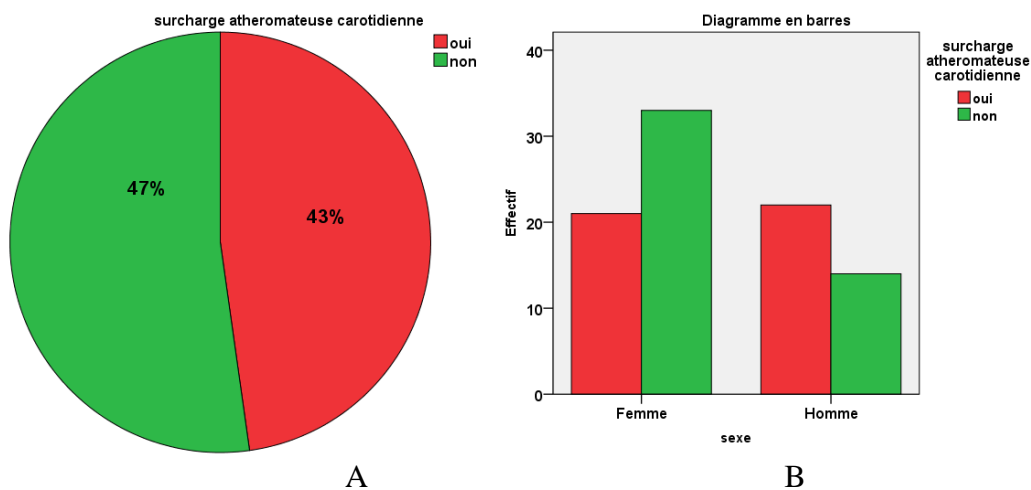


Figure 36: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une surcharge athéromateuse carotidienne(A: population complète et B: population en fonction du sexe)

➤ **Mesure et interprétation EIMc moyenne**

-Descriptif du Paramètre de Mesure: EIMc moyenne (EIMc moy)

La valeur de l'EIMc moyenne minimale est de 0,49 mm et celle de l'EIMc moyenne maximale est de 1,35mm. La valeur moyenne de l'EIMc moyenne est de $0,75 \pm 0,178$ mm (Figure 37)

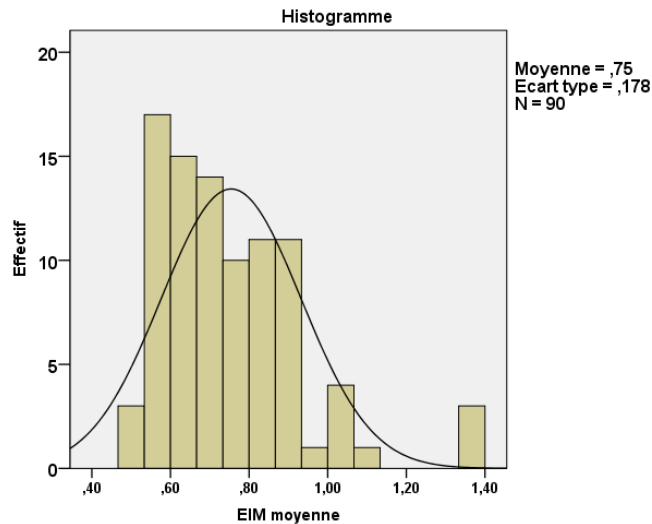


Figure 37: Distribution de la population totale selon l'EIMc moyenne

-Interprétation des mesures d'EIMc moyenne:

Une EIMc moyenne élevée est retrouvée chez 65 patients (72,2%) selon les normes de AXA study, chez 58(64,4%) selon les normes de PARC study et chez 52 (57,8%) selon les normes algériennes (Foudad et al 2016) (9, 296, 297, 300) (Figure 38)

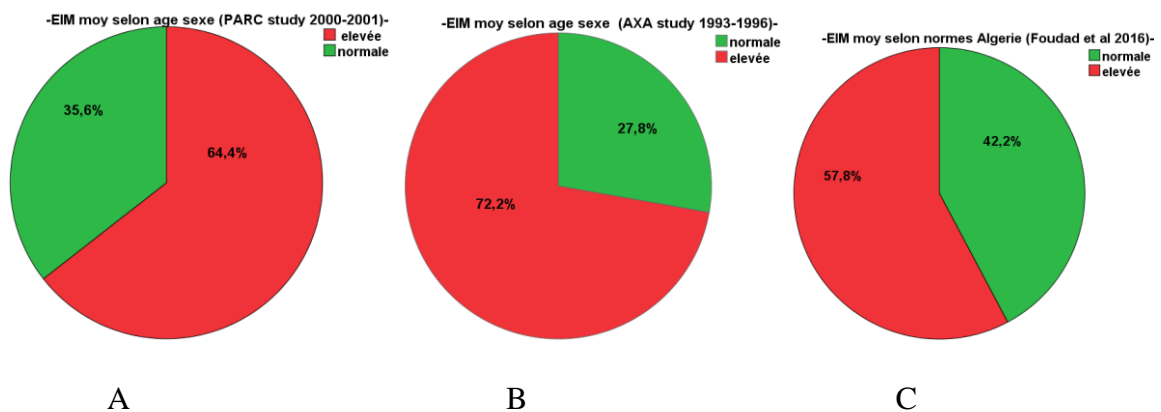


Figure 38: Interprétation des valeurs de l'EIMc moy de la population totale selon les 3 référentiels :A :PARC study, B :AXA study et C : normes Algérie (9, 296, 297, 300)

Les fréquences des EIMc moyennes élevées selon le sexe et le référentiel figurent dans le tableau XII

Tableau XII : EIMc moyennes élevées : Fréquence en fonction du sexe et du référentiel

(9, 296, 297, 300)

Sexe \ Référentiel	AXA Study -n=65		PARC Study-n=58		Algérie-n=52	
	n	%	n	%	n	%
Hommes (36)	23	63,88	21	58,33	20	55,55
Femmes (54)	42	77,77	37	68,51	32	59,25

➤ **Mesure et interprétation EIMc maximale**

-Descriptif du Paramètre de Mesure:EIMc maximale (EIMc max)

Les valeurs de l'épaisseur intima-média maximale des carotides primitives sont de 0,51 mm pour la valeur minimale et de 1,60mm pour la valeur maximale. La valeur moyenne est de 0,80±0,207mm.(Figure 39)

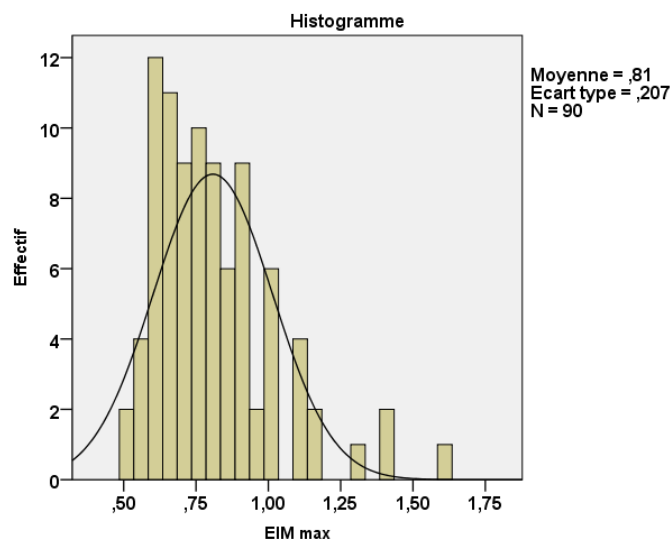


Figure 39: Distribution de la population totale selon l'EIMc maximale

-Interprétation des mesures d'EIMc maximale

Une EIM maximale élevée est retrouvée chez 72 patients, soit 80%(vs 72,2 % pour EIM moyenne) selon les normes de AXA Study, chez 43 patients, soit 47,8% (vs 64,4% % pour EIM moyenne) selon les normes de PARC Study et chez 58 patients, soit 64,4% % (vs 57,8% pour EIM moyenne)selon les normes algériennes (9, 296, 297, 300) (Figure40)

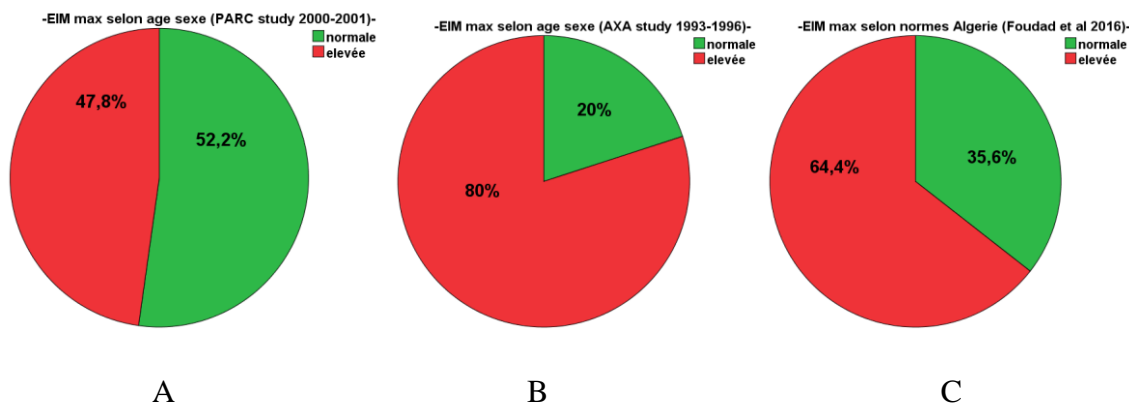


Figure 40: Interprétation des valeurs EIMc max de la population totale selon les 3 référentiels A :PARC study, B :AXA study et C :normes Algérie (9, 296, 297, 300)

Les fréquences des EIMc maximales élevées selon le sexe et le référentiel figurent dans le tableau XIII.

Tableau XIII : EIMc maximales élevées. Fréquence en fonction du sexe et du référentiel (9, 296, 297, 300)

Sexe	Referentiel		AXA Study- n= 72		PARC Study-n=43		Algérie - n=58	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes (36)	29	80,55	18	50	21	58,33		
Femmes (54)	43	79,62	25	46,29	37	68,51		

➤ Plaques Athéromateuses Carotidiennes

Des plaques athéromateuses carotidiennes calcifiées ou non calcifiées ont été retrouvées chez 22 patients, soit 24,44% de la population globale.

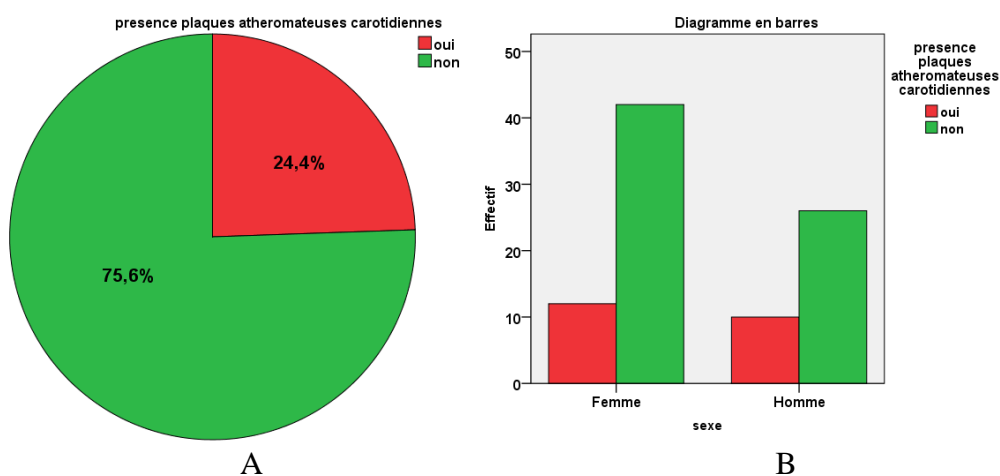


Figure 41: Distribution des plaques athéromateuses carotidiennes dans la population totale (A : population complète et B :population en fonction du sexe

Le nombre maximal retrouvé est de 2 plaques et constitue la condition la plus fréquente. Ces plaques ont concerné 22,22 % de la population féminine et 27,77 % de la population masculine (Figure 41)

B- Artères coronaires: Dépistage IMS par épreuve d'effort sur tapis et scintigraphie myocardique au Dipyridamole

➤ Epreuve Effort démaquillée sur Tapis

Tous nos patients ont subi une épreuve d'effort sur tapis. Celle-ci s'est révélée positive chez 22 patients, soit 24,4%. Elle est négative dans 55,6% des cas, litigieuse dans 7,8%, et non concluante dans 12,2%.

Parmi les cas positifs, il s'agit de 7 femmes soit 12,96% de la population féminine et de 15 hommes soit 41,66% de la population masculine (Figure 42)

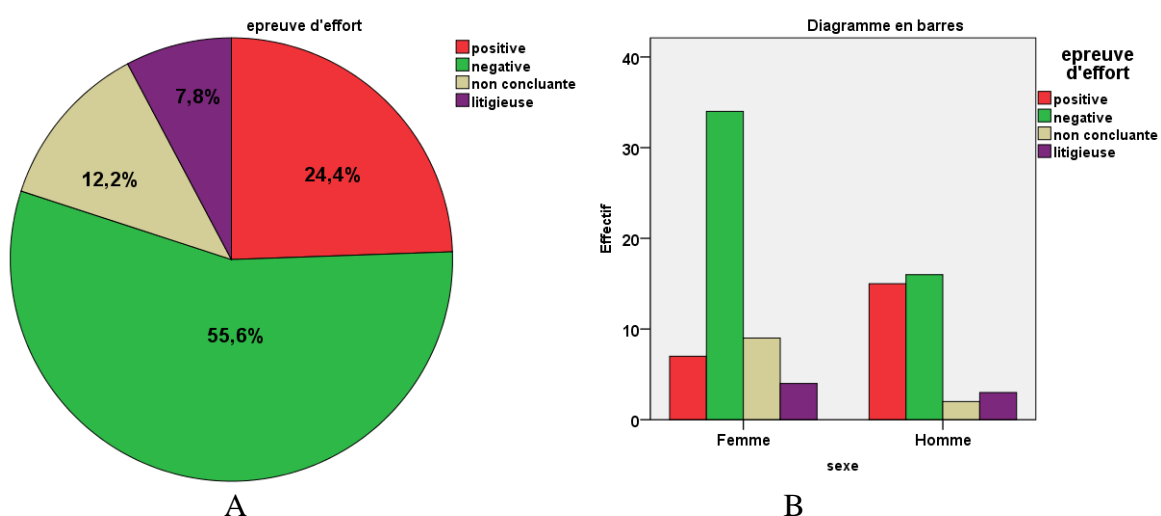


Figure 42: Distribution de la population totale en fonction des résultats de l'épreuve d'effort (A : population complète et B : population en fonction du sexe)

➤ Scintigraphie Myocardique au Dipyridamole

Une exploration scintigraphique stimulée au Dipyridamole a été conduite chez l'ensemble de la population quels qu'aient été les résultats de l'épreuve d'effort. Une ischémie myocardique silencieuse et un infarctus silencieux ont été retrouvés respectivement dans 38,9% et 2,2% des cas, soit un pourcentage cumulé de 41,1%. Parmi les patients dépistés IMS positifs, il s'agit de 15 femmes soit 27,77 % de la population féminine et de 20 hommes soit 55,55 % de la population masculine (Tableau XIV, Figure 43)

Tableau XIV : Fréquence de l'IMS selon le mode de dépistage EE ou scintigraphie myocardique (infarctus exclu)

Sexe	EE		Scintigraphie myocardique	
	n	%	n	%
Femmes N= 54	7	12,96	15	27,77
Hommes N=36	15	41,66	20	55,55
Population Globale N=90	22	24,4	35	38,9

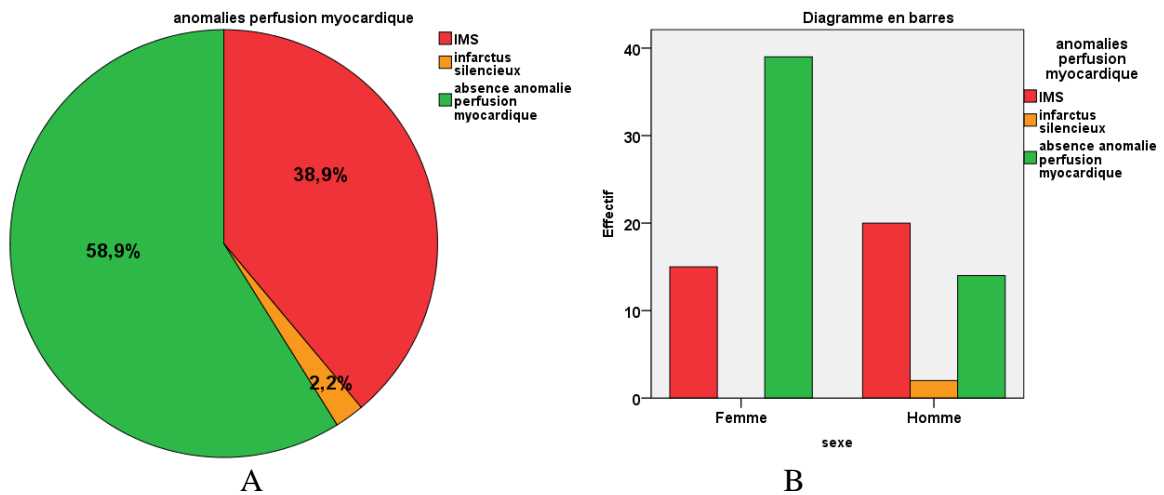


Figure 43 : Frequence des anomalies de perfusion myocardique à la scintigraphie myocardique chez la population totale (A: population complète et B: population selon le sexe)

➤ **Anomalies de perfusion myocardique, Sévérité des lésions et Coronarographies réalisées**

Selon les différents degrés d'atteinte de la perfusion myocardique:62,2% sont d'étendue modérée et 37,8% d'étendue sévère.Sur les 37cas d'IMS positive, incluant les 2 infarctus, 14 patients (6 femmes et 8 hommes) avaient une forme d'étendue sévère et 23 (9 femmes et 14 hommes) avaient une forme d'étendue modérée. (Figure 44)

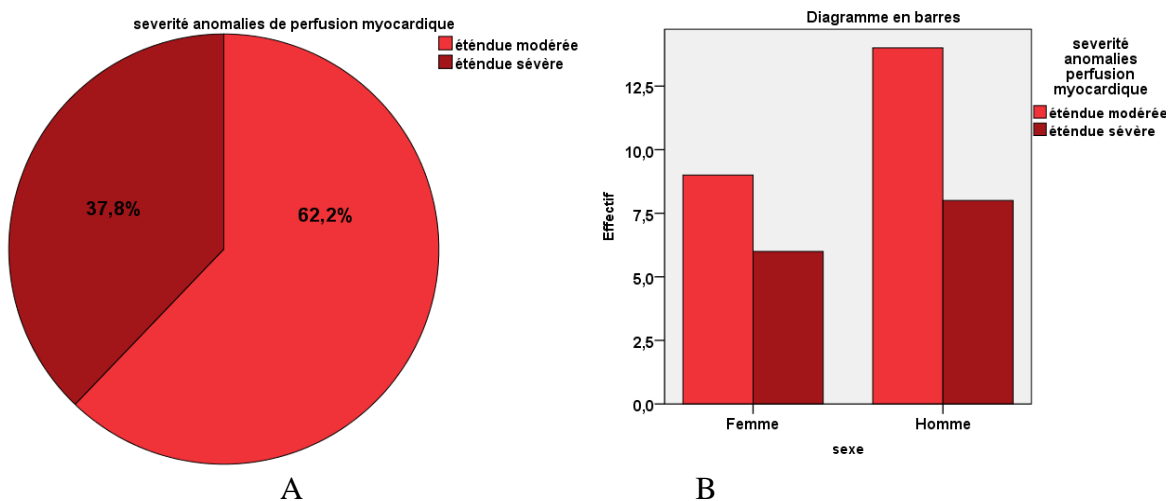


Figure 44: Distribution selon la severité des anomalies de perfusion myocardique chez la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe)

Tous les patients à IMS positive devaient selon le protocole de notre étude subir une coronarographie.Si on considère les 35 IMS;33 données de coronarographies ont été colligées ,2 sont manquantes dans nos résultats.Sur ces 33 données:10 coronarographies

sont positives(10/35 soit 28,57%),12 négatives et 11 non faites ; les 10 coronarographies positives sont retrouvées chez 7 hommes et 3 femmes (Figure 45)

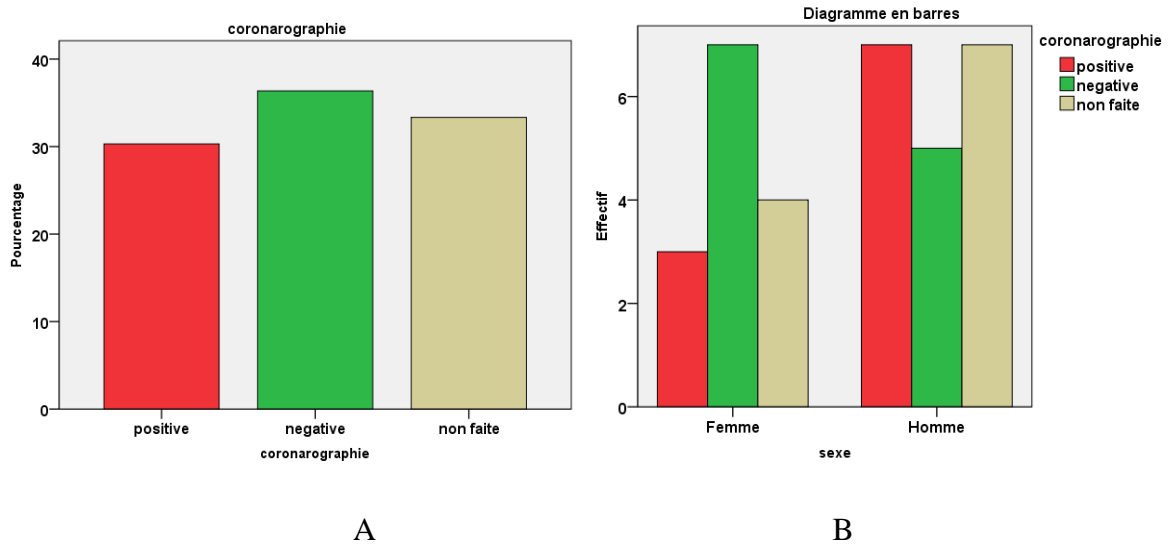


Figure 45: Resultats des coronarographies chez les patients à IMS positive de la population totale (A: population complète et B : population selon le sexe)

C- Artères des membres inferieurs: Dépistage de l'AOMI par la mesure de l'IPS et l'echodoppler des artères des membres Inferieurs

➤ **Echodoppler des Artères des Membres Inferieurs**

Les données concernant l'echodoppler artériel des membres inferieurs sont résumées dans le tableau suivant (tableau XV) et sur la Figure 46

Tableau XV : Resultats echodoppler des arteres des membres inferieurs de la population totale

	echodoppler membres inferieurs							Total
	normal	non fait	AOMI	atherome	mediacalcosé	mediacalcosé+ AOMI	Mediacalcosé + plaques	
sexe Femme	1	49	2	1	1	0	0	54
sexe Homme	2	29	3	0	0	1	1	36
Total	3	78	5	1	1	1	1	90

12 patients (5 femmes et 7 hommes) soit 13,33% de la population totale ont réalisé un echodoppler des arteres des membres inferieurs

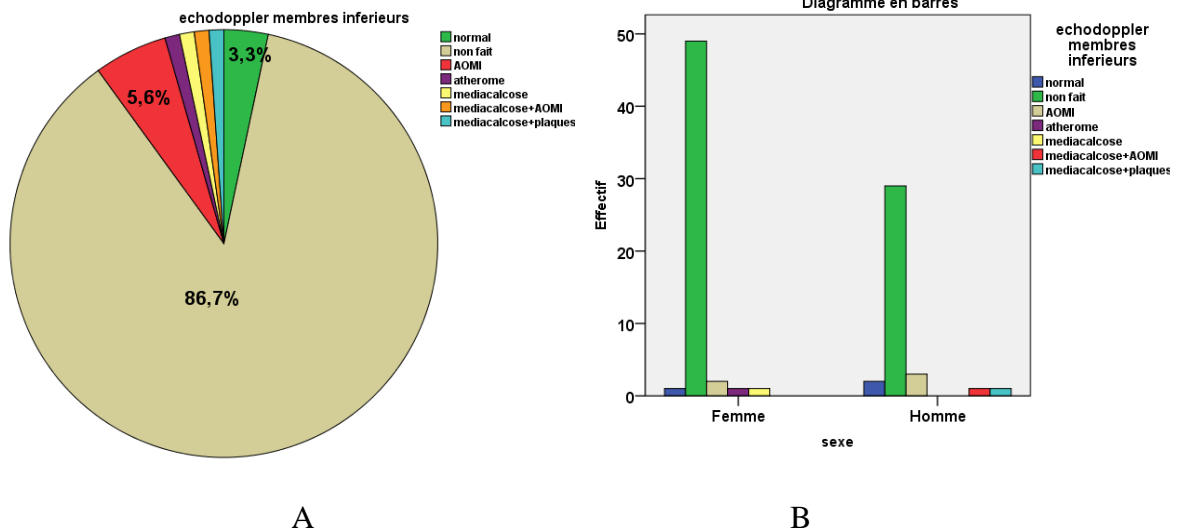


Figure 46 : Résultats de l'échodoppler des artères des membres inférieurs dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe)

En effet, nous n'avons pas pu faire d'échodoppler artériel des membres inférieurs au CHU (faute technique). Ainsi peu de patients l'ont réalisé en ambulatoire, préférant faire les 2 principaux examens ambulatoires : scintigraphie myocardique et mesure de l'EIMc par échodoppler des carotides.

➤ **Mesure de l'Index de Pression Systolique(IPS)**

- Mesure de l'Index de Pression Systolique (IPS) à pressions hautes

Les valeurs des indices de pression systolique à pression haute retrouvées se situent entre 0,84 et 1,72. La valeur moyenne de l'indice pour l'ensemble de la population est de $1,16 \pm 0,198$, la valeur médiane étant de 1,13. (Figure 47)

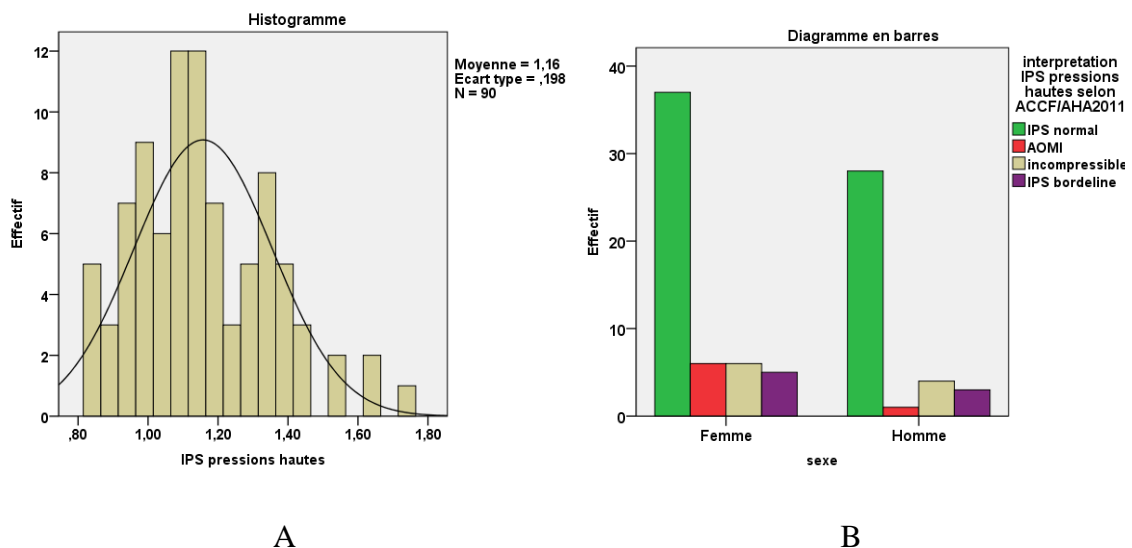


Figure 47: Distribution des résultats de la mesure de l'IPSh dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe)

➤ **IPS à pression haute dans les normes (1-1,40)**

Soixante-cinq patients soit 72,22 % de l'ensemble de la population, ont un IPS à pression haute dans les normes, avec une moyenne globale de $1,16 \pm 0,12$.

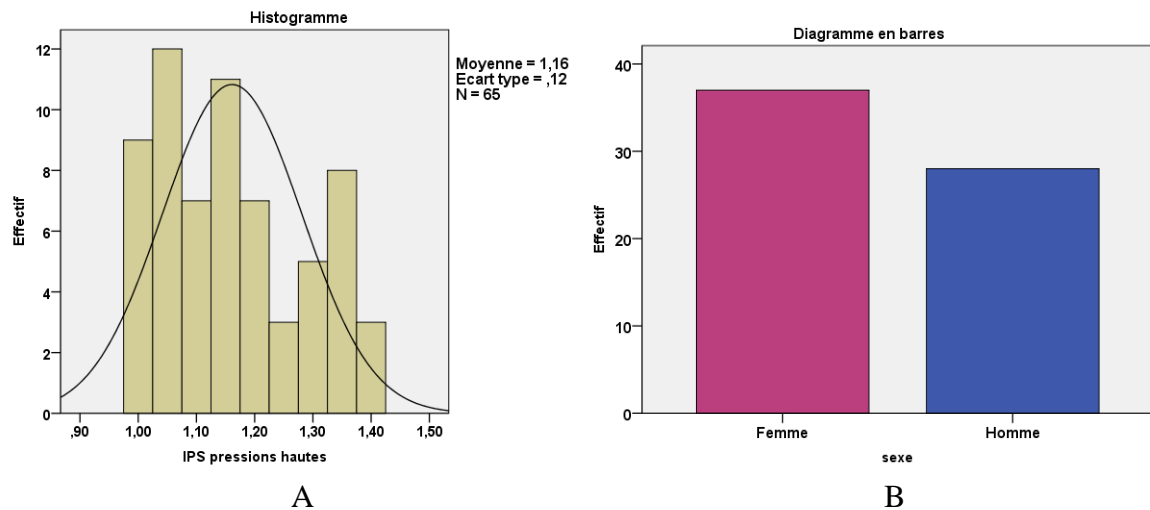


Figure 48: Distribution de l'IPSh avec résultat normal dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe)

Cette sous population à IPS à pression haute normale est constituée de 37 femmes correspondant à 68,5 % de la population féminine totale et de 28 hommes correspondant à 77,77 % de la population masculine totale (Figure 48)

➤ **IPS pression haute pathologique (AOMI, borderline ou incompressible)**

Vingt cinq patients soit 27,77% de la population générale ont un IPS haut pathologique (AOMI, borderline ou incompressible) avec une moyenne globale de $1,15 \pm 0,33$.

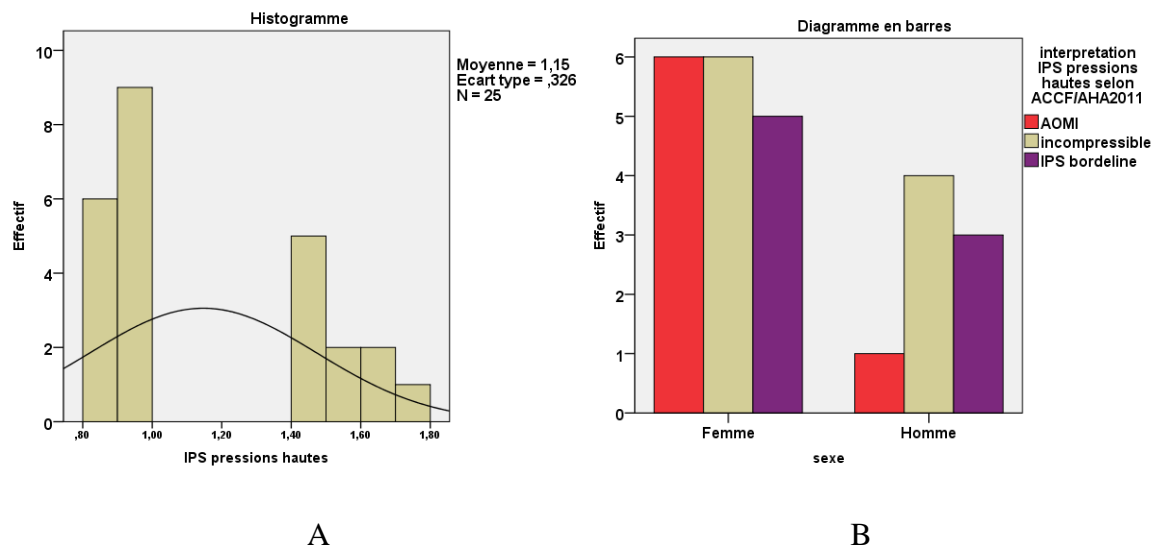


Figure 49: Distribution des résultats de la mesure l'IPSh pathologique dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe)

Cette sous population à IPS à pression haute pathologique est faite de 17 femmes soit 31,48 % de la population féminine totale et de 8 hommes soit 22,22 % de la population masculine totale (Figure 49)

➤ **Mesure de l'Index de Pression Systolique (IPS) à pressions basses**

Les valeurs des indices de pression systolique à pression basse retrouvées se situent entre 0,70 et 1,63. La valeur moyenne de l'indice pour l'ensemble de la population est de $1,03 \pm 0,192$, le mode étant de 1. (Figure 50)

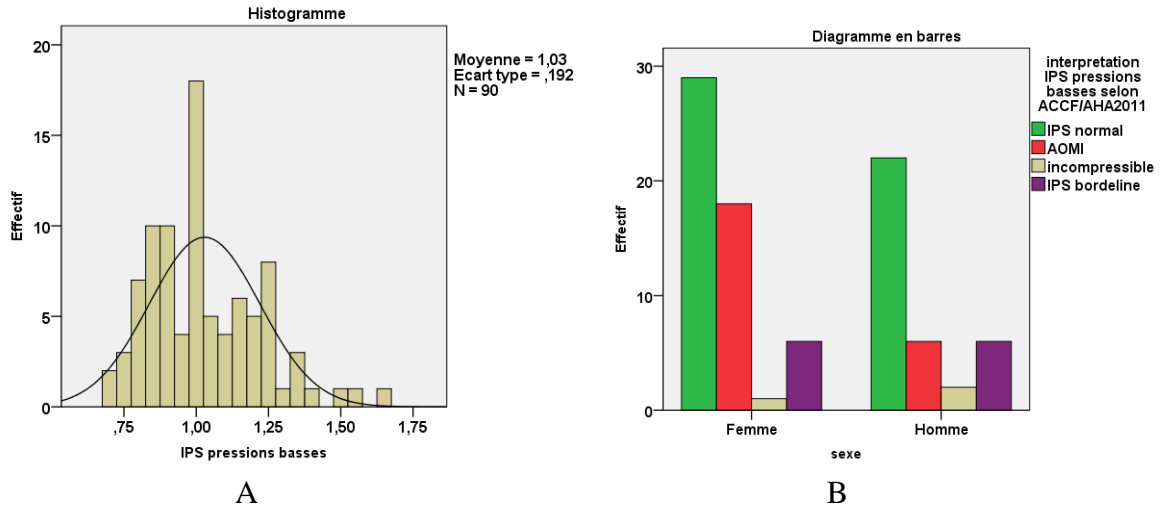


Figure 50: Distribution des résultats de la mesure de l'IPSb dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe)

➤ **IPS à pression basse dans les normes (1-1,40)**

Cinquante et un patients soit 56,66 % de l'ensemble de la population, ont un IPS à pression basse dans les normes, avec une moyenne globale de $1,12 \pm 0,119$.

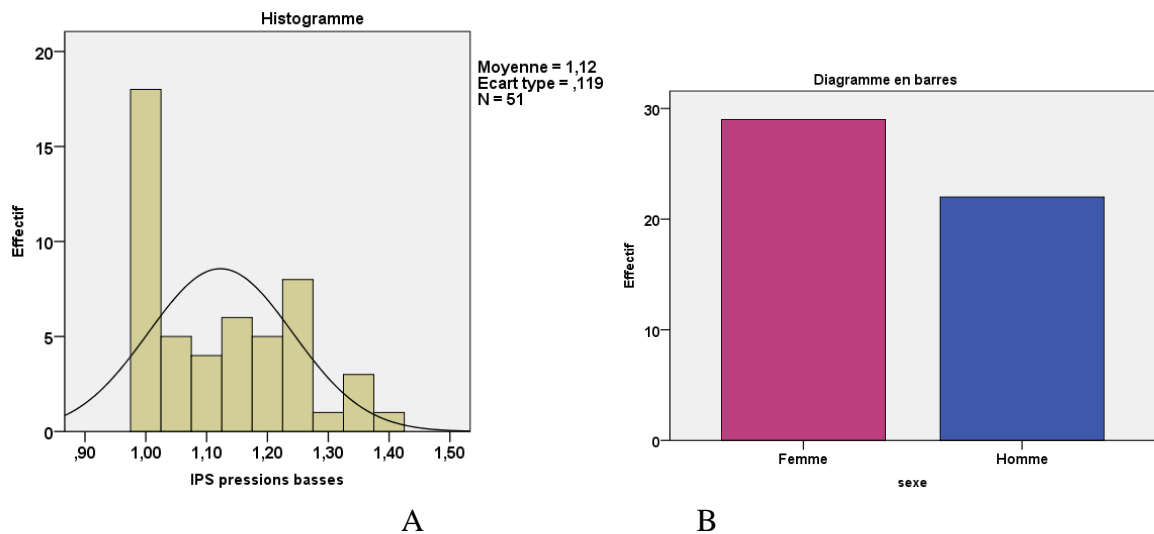


Figure 51: Distribution de l'IPSb avec résultat normal dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe)

Cette sous population à IPS à pression basse normale est fait de 29 femmes correspondant à 53,70% de la population féminine et 22 hommes correspondant à 61,11% de la population masculine (Figure 51)

➤ **IPS pression basse pathologique (AOMI, borderline ou incompressible)**

39 patients soit 43,33% de la population totale ont un IPS pressions basses pathologique (AOMI, borderline ou incompressible) avec une moyenne globale de $0,91 \pm 0,20$.

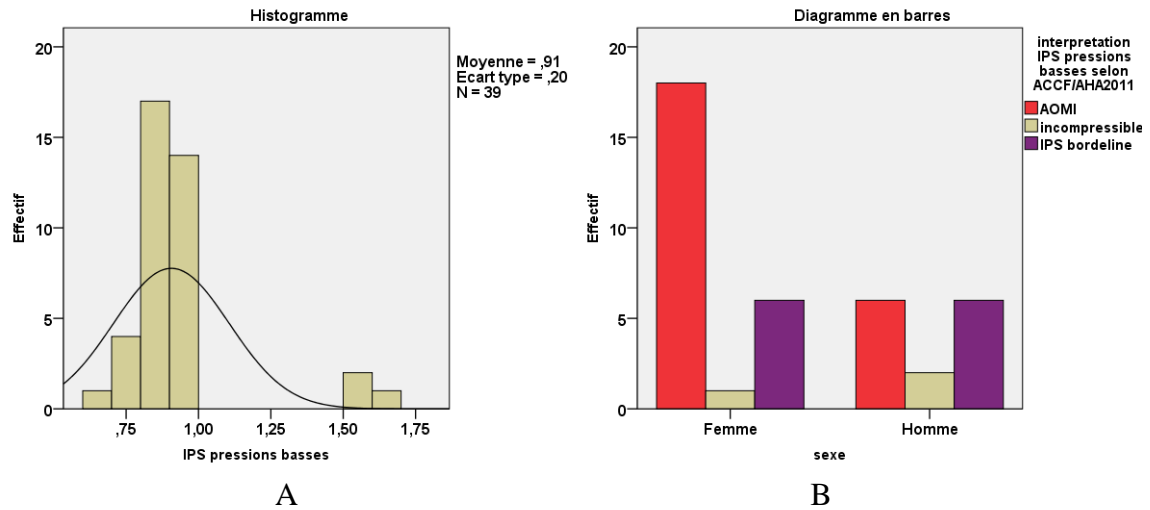


Figure 52: Distribution des résultats de la mesure de l'IPSb pathologique dans la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe)

Cette sous population à IPS à pression basse pathologique est constituée de 25 femmes correspondant à 46,30 % de la population féminine et de 14 hommes correspondant à 38,89% de la population masculine.(Figure 52)

➤ **Mediocalcose Radiologique (Radiographie des Pieds)**

Soixante-huit patients soit 75,55% de la population complète ont une mediocalcose découverte à la radiographie des pieds. Il s'agit de 38 femmes soit 70,37% de la population féminine et 30 hommes soit 83,33% de la population masculine.(Figure 53)

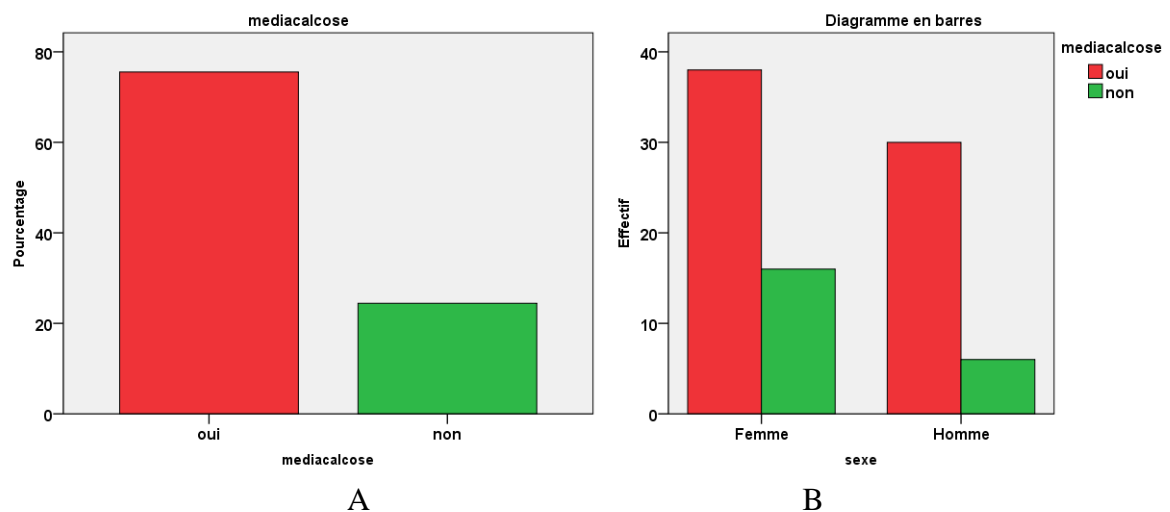


Figure 53: Distribution de la population totale en fonction de la présence d'une mediocalcose radiologique (A : population complète et B : population selon le sexe)

IV.1.8 –Traitement des patients à IMS positive (quelque soit le résultat de l'EE) sur la population complète

Le traitement de ces 35 patients se résume comme suit sur la figure 54:

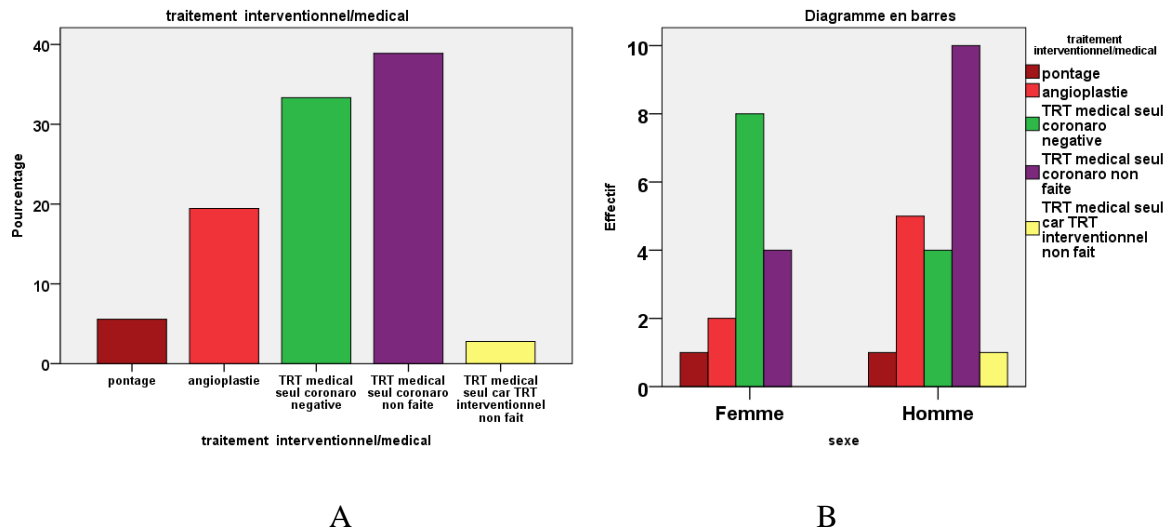


Figure 54: Traitements des patients à IMS positive de la population totale (A : population complète et B : population selon le sexe)

Sur les 35 patients avec IMS nous recensons 2 pontages coronariens, 7 angioplasties, un patient pour qui une technique interventionnelle (angioplastie) a été réfutée après analyse bénéfique/ risque; nous comptons donc 26 patients mis sous traitement médical adapté voire renforcé (beta bloquants, antiagrégants plaquettaires, IEC et statines)
 Tout ceci représente les résultats des traitements d'IMS sur la population complète de 88 patients (90 -2 infarctus) quelque soit le résultat de l'épreuve d'effort
 Pour les 2 infarctus silencieux (2 hommes) : un patient a été perdu de vue et le second n'a pas pu faire de coronarographie (faute technique) et il lui a été prescrit un traitement médical renforcé (bêtabloquants, antiagrégants plaquettaires en plus des statines, IEC)

IV.2 -Description de la population « cible » de l'étude

Il s'agit de la sous-population de patients avec épreuve d'effort maximale négative

IV.2.1- Age, sexe et durée du diabète

Cette population est composée de 50 patients (34 femmes et 16 hommes). L'âge moyen est de 59,4±6,8 ans avec des extrêmes de 40 à 71ans. La durée du diabète varie de 6 à 27 ans (Figures 55,56 et 57)

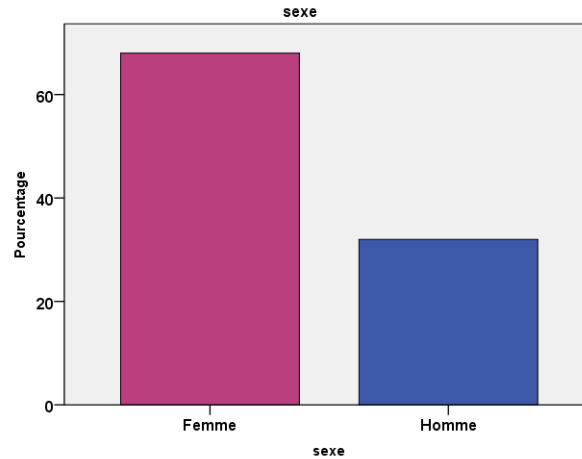


Figure 55: Distribution de la population cible selon sexe

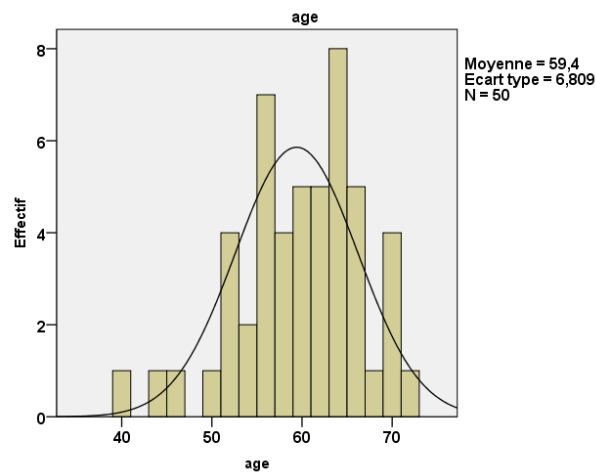


Figure 56: Distribution de la population cible selon l'âge

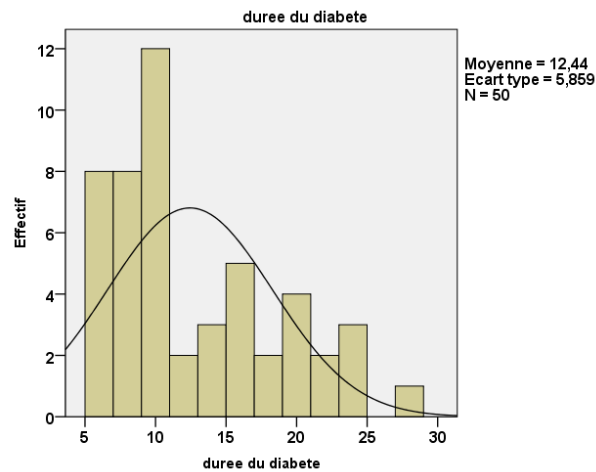


Figure 57: Distribution de la population cible selon la durée du diabète

IV.2.2-Facteurs de risque cardiovasculaire

Les patients ont été recrutés comme étant à haut risque cardiovasculaire avec au moins 2 facteurs de risque. Ces facteurs sont représentés par : obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique ou

asymptomatique ou athérome carotidien, néphropathie (micro ou macroalbuminurie), tabagisme, sédentarité, antécédents cardiovasculaires familiaux précoces. Le nombre de facteurs de risque le plus répandu dans cette population est de 4 facteurs. Ce nombre est retrouvé chez 18 patients dont 13 femmes. Quant au nombre maximal de 6 facteurs de risque, il est retrouvé uniquement chez 5 femmes. (Figure 58)

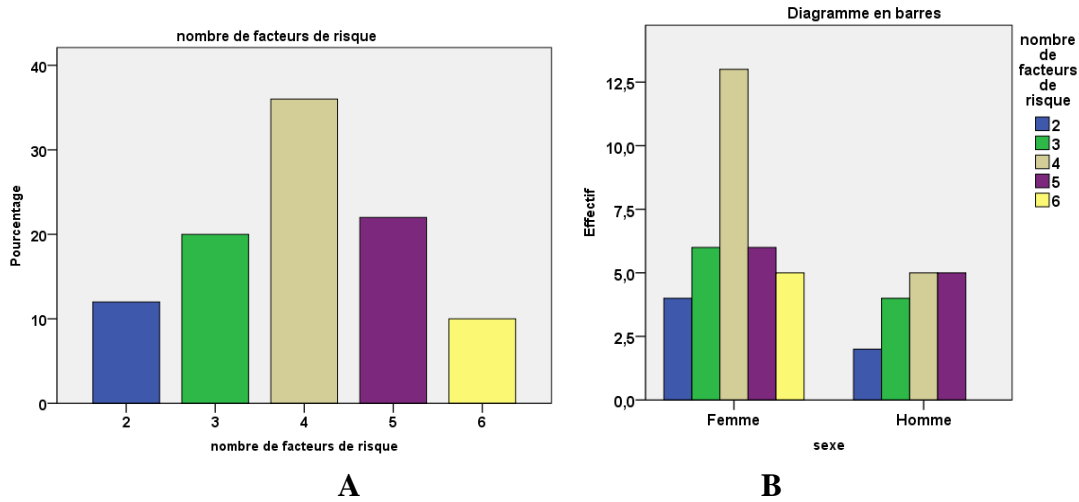


Figure 58: Distribution de la population cible en fonction du nombre de facteurs de risque (A : population complète et B : population selon le sexe)

A-BMI, tour de taille, rapport tour taille sur tour Hanches (RTH)

Le BMI est en moyenne de $29,24 \pm 4,45 \text{ kg/m}^2$. Son analyse révèle: 38% de surpoids, 44% d'obésité et 18% seulement ont un BMI normal. Pour l'obésité : 19 femmes sont obèses contre 3 hommes dans cette sous-population. (Figure 59)

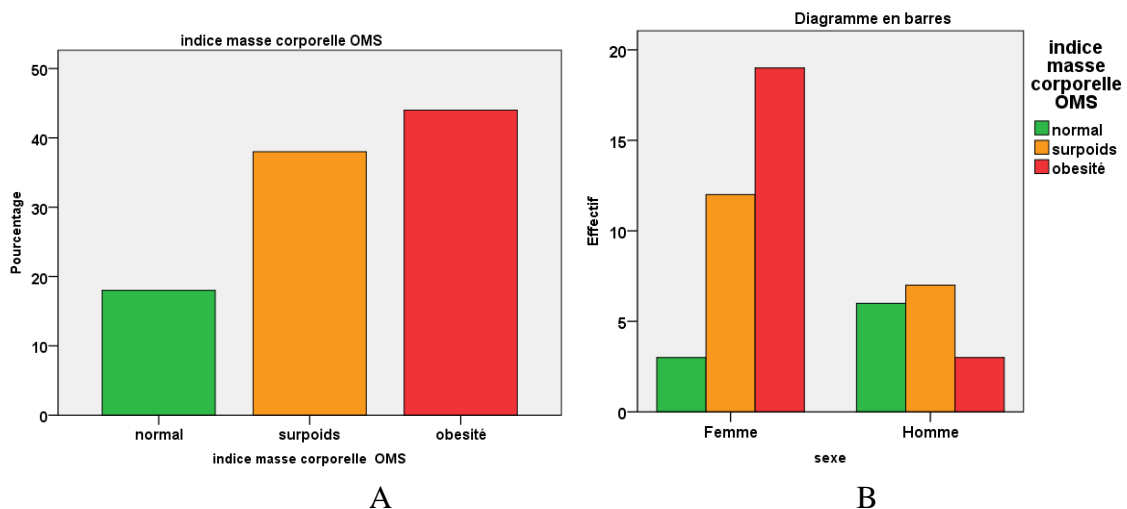


Figure 59: Distribution de la population cible selon le BMI (A : population complète et B : Population selon le sexe)

Le tour de taille des patients varie de 93 à 134 cm. On note 80% d'obésité abdominale dont fait partie la totalité des femmes (n=34)

Le rapport tour de taille sur tour de hanches(RTH) varie de 0,76 à 1,18 .Ce ratio est retrouvé élevé chez 94% de la population (32 femmes et 15 hommes) (Figures 60 et 61)

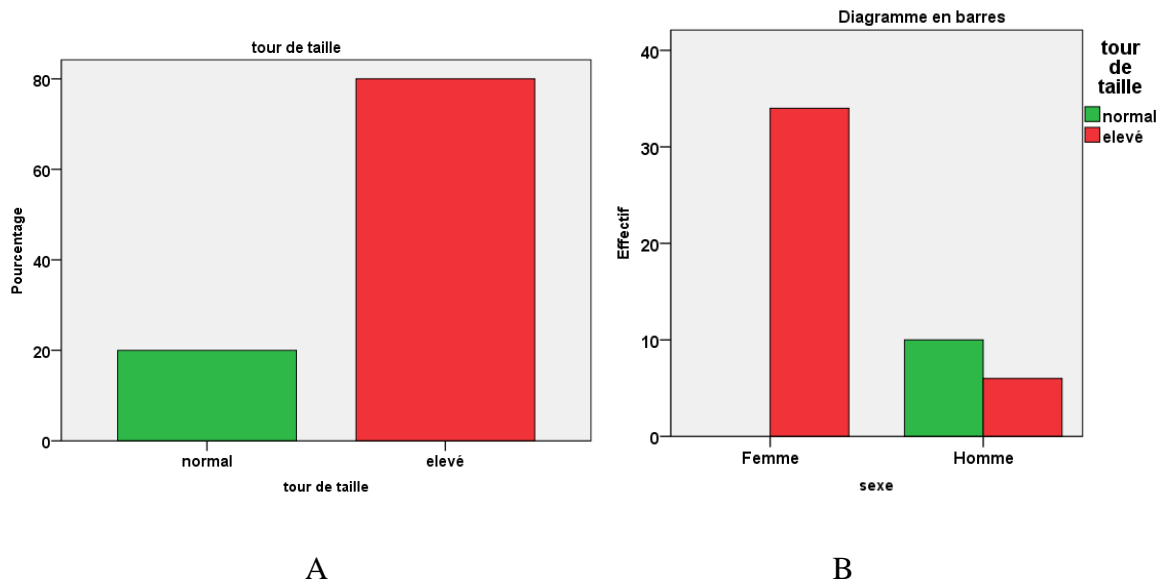


Figure 60: Distribution de la population cible selon le tour de taille (A : population complète et B : population selon le sexe)

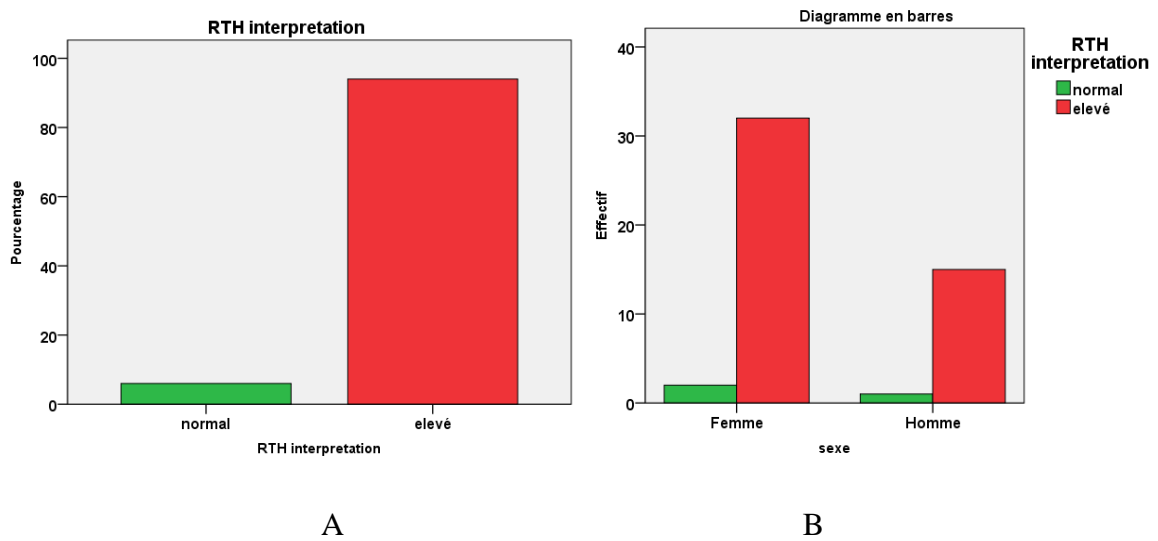


Figure 61: Distribution de la population cible selon le rapport tour de taille/tour de hanches(RTH) (A : population complète et B : population selon le sexe)

B-Tabagisme

Sur les 50 patients, 4 hommes seulement sont fumeurs soit 8% de la population (Figure 62)

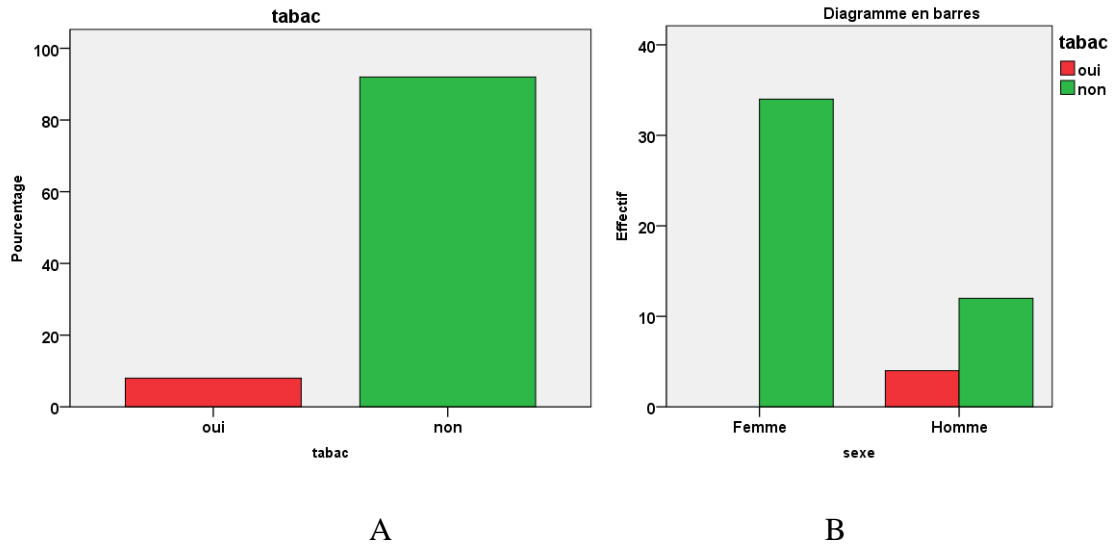


Figure 62: Distribution de la population cible selon la notion de tabagisme (A : population complete et B: population selon le sexe)

C- Hypertension Artérielle (HTA)

27 patients (17 femmes et 10 hommes) soit 54% présentent une hypertension artérielle (Figure 63)

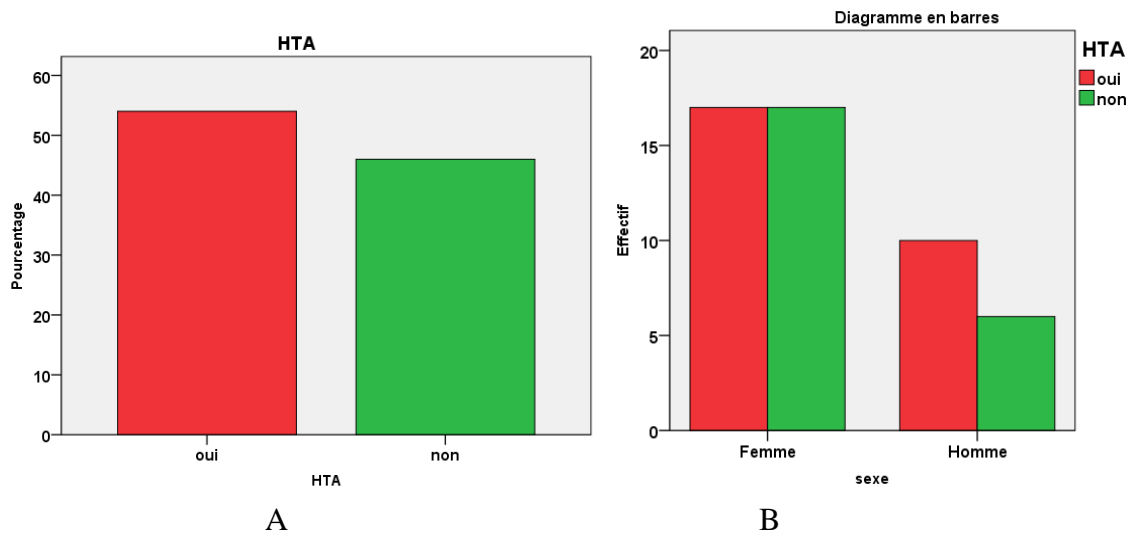


Figure 63: Distribution de la population cible selon l'existence d'une HTA (A : population complete et B : population selon le sexe)

D- Sédentarité

72% de ces patients sont sédentaires : 28 femmes et 8 hommes (Figure 64)

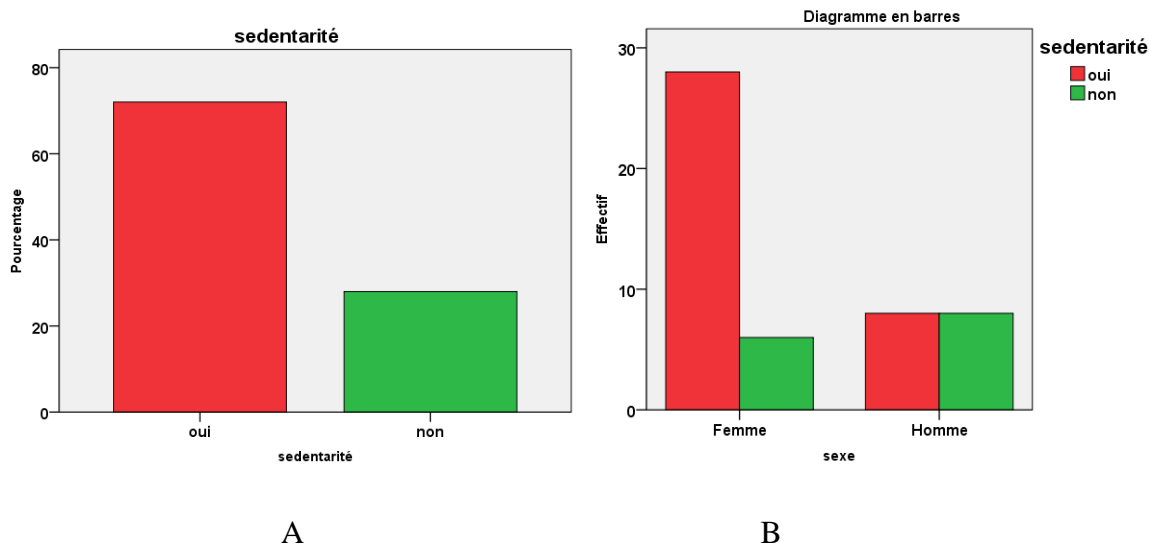


Figure 64: Distribution de la population cible selon l'existence d'une sédentarité (A : population complète et B : population selon le sexe)

E-Antécédents cardiovasculaires familiaux précoces

34% de la population soit 12 femmes et 5 hommes avaient des antécédents cardiovasculaires familiaux précoces. (Figure 65)

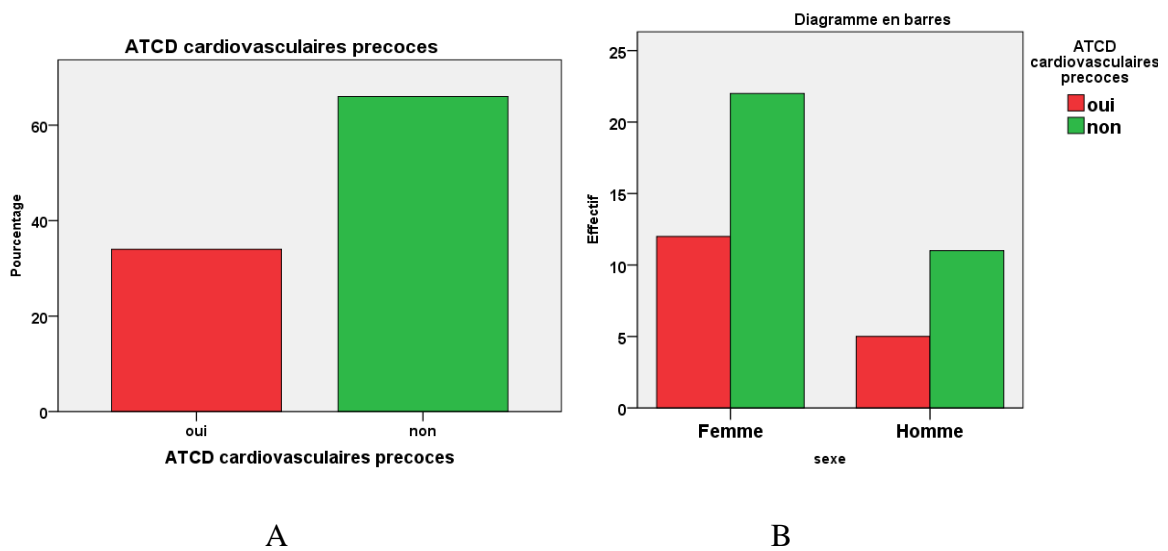


Figure 65: Distribution de la population cible selon l'existence d'antécédents cardiovasculaires précoces (A : population complète et B : population selon le sexe)

F-Athérome Carotidien

11 femmes et 8 hommes soit 38% de la population, présentent une surcharge athéromateuse carotidienne (Figure 66)

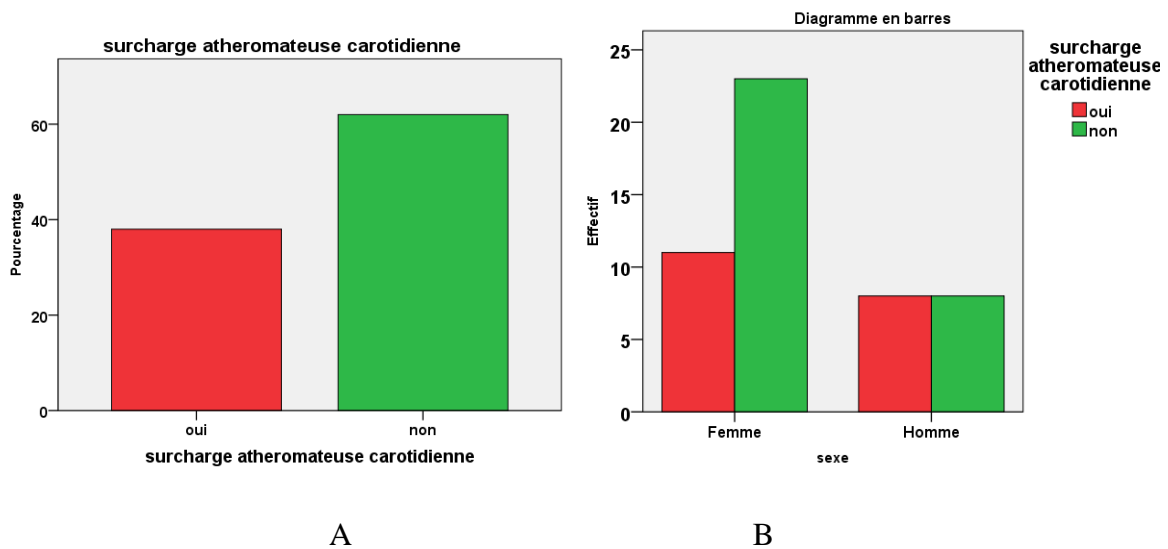


Figure 66: Distribution de la population cible selon l'existence d'une surcharge athéromateuse carotidienne(A : population complète et B :population selon le sexe)

G- Atherome des arteres des membres inferieurs selon l'echodoppler des membres inferieurs

Seuls 2 patients parmi les 50 ont réalisé un echodoppler artériel des membres inferieurs soit 4% de cette population cible. Une AOMI a été retrouvée chez ces 2 patients (1 homme et 1 femme) à l'echodoppler. (Figure 67)

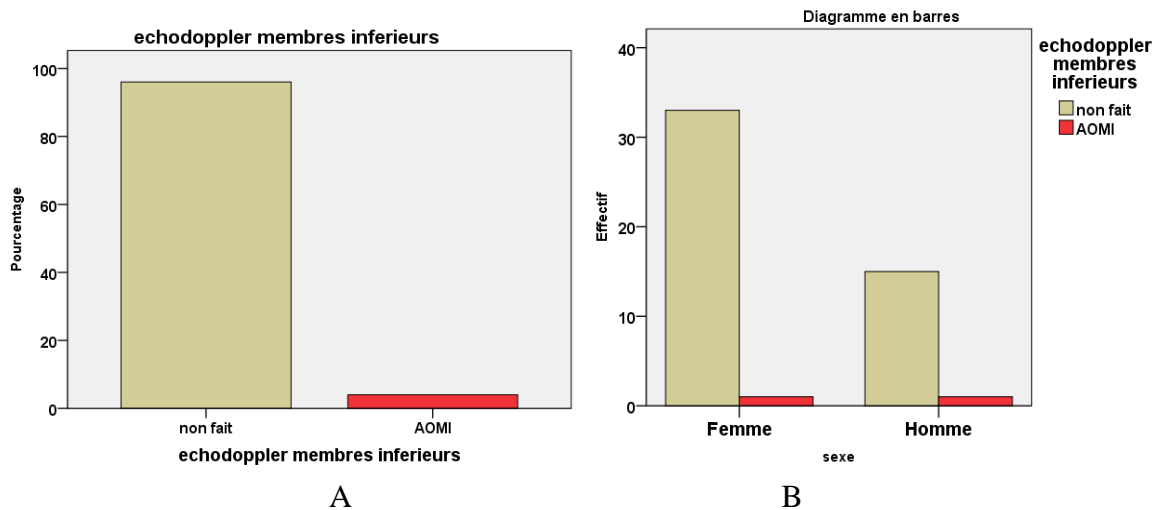


Figure 67: Distribution de la population cible selon l'existence d'un atherome des arteres des membres inferieurs à l'echodoppler (A : population complète et B :population selon le sexe)

H-Dyslipidémie

94% de la population ont une dyslipidémie : 32 femmes et 15 hommes (Figure 68)

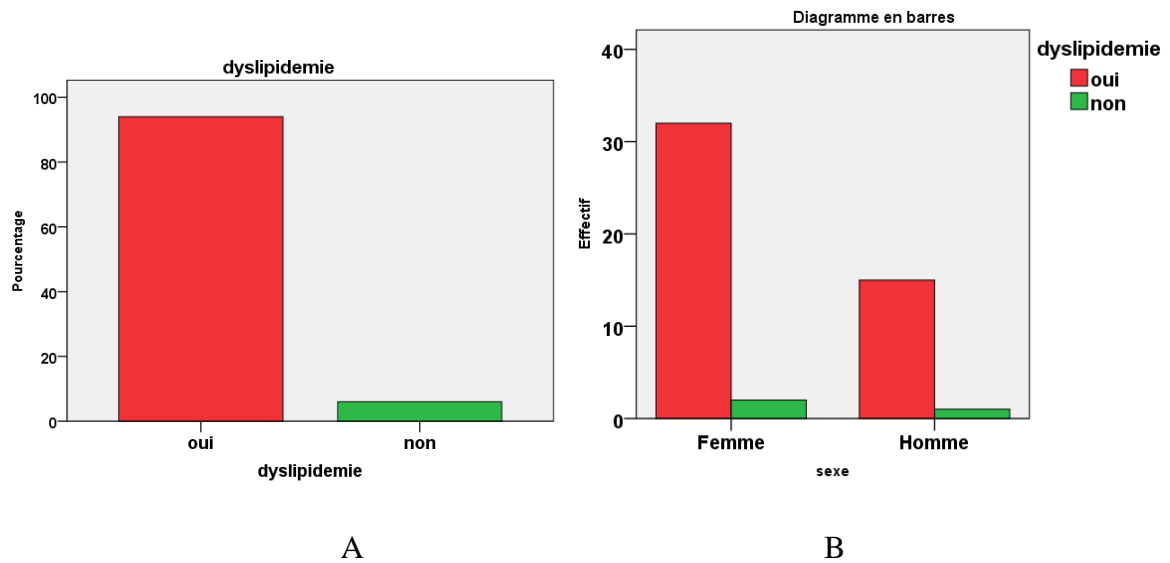


Figure 68: Distribution de la population cible selon l'existence d'une dyslipidémie (A : population complete et B : population selon le sexe)

I- Microalbuminurie

30% de la population (8 femmes et 7 hommes) présentent une microalbuminurie (Figure 69)

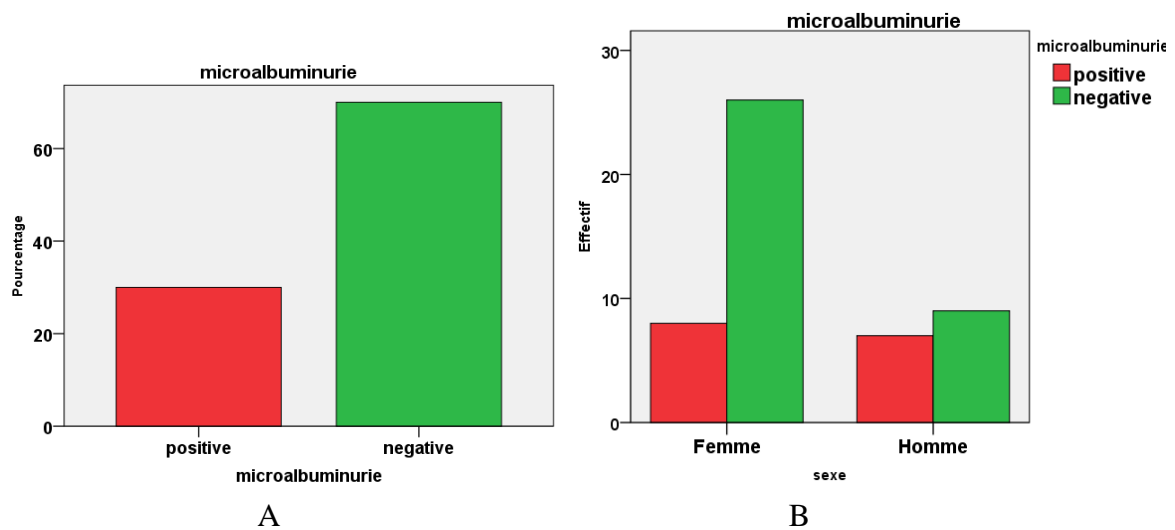


Figure 69 : Distribution de la population cible selon l'existence d'une microalbuminurie (A : population complete et B : population selon le sexe)

IV.2.3-Paramètres biochimiques de la population cible

A-Glycémie à jeun

Des valeurs de 0,75 à 3,61g/l sont notées. La moyenne est de 1,56±0,57g/l. Une hyperglycémie à jeun est retrouvée dans 78% des cas. Cette hyperglycémie à jeun est retrouvée chez 60,56% des cas chez les femmes (Figure 70)

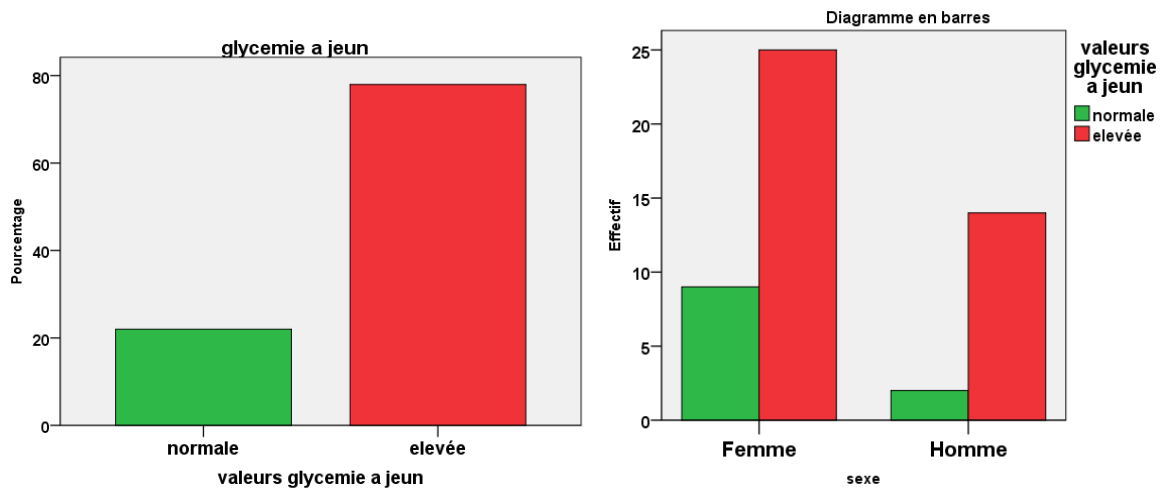


Figure 70: Distribution de la population cible selon l'existence d'une hyperglycémie à jeun (A : population complete et B : population selon le sexe)

B- Hémoglobine glyquée (HbA1c)

La moyenne de l'HbA1c est de $7,58 \pm 1,74\%$. Les valeurs vont de 4,60 à 13,90%. 50% de la population présente une élévation de l'HbA1c (17 femmes et 8 hommes) (Figure 71)

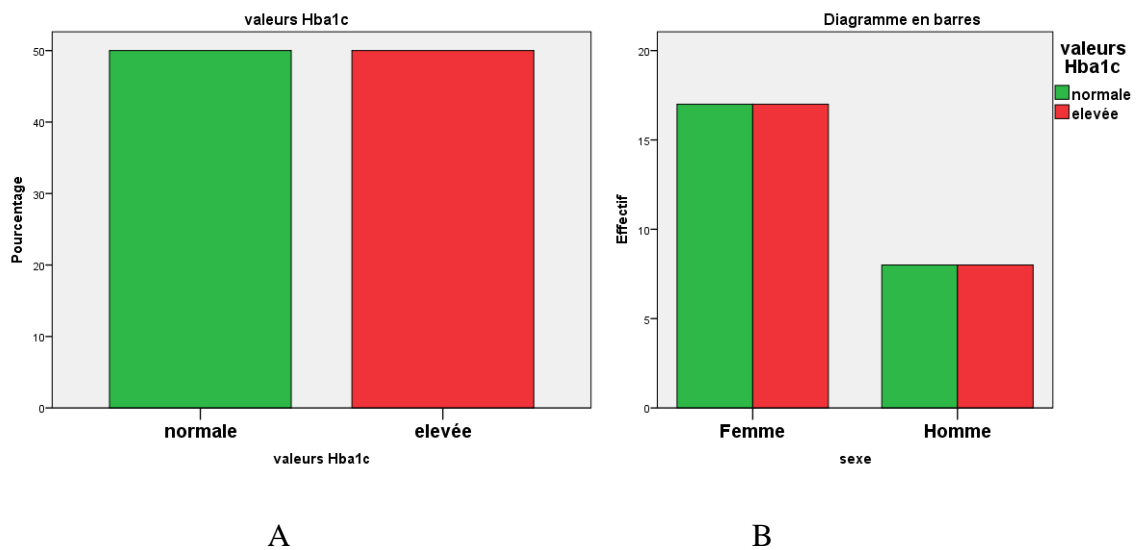


Figure 71: Distribution de la population cible selon l'HbA1c (A : population complete et B : population selon le sexe)

C-Creatininémie et Uricémie

Pour ces 2 paramètres, des valeurs normales sont notées chez tous les patients avec une moyenne de la créatininémie de $8,10 \pm 1,93 \text{ mg/l}$, et de l'uricémie de $42,30 \pm 10,05 \text{ mg/l}$ (Figure 72)

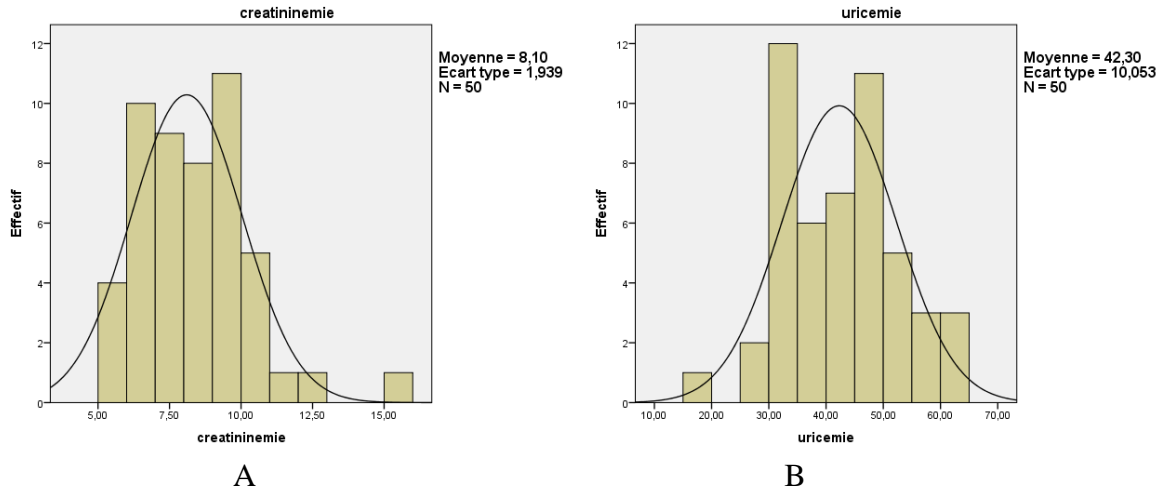


Figure 72: Distribution de la population cible selon la creatininemie (A) et selon l'uricemie (B)

D-Bilan lipidique

➤ Cholestérol total

Les valeurs du cholestérol total se situent entre 0,91 à 2,58 g/l avec une moyenne de $1,56 \pm 0,37$ g/l. Une hypercholestérolémie est notée dans 16% des cas dont 62,5% sont des femmes. (Figure 73)

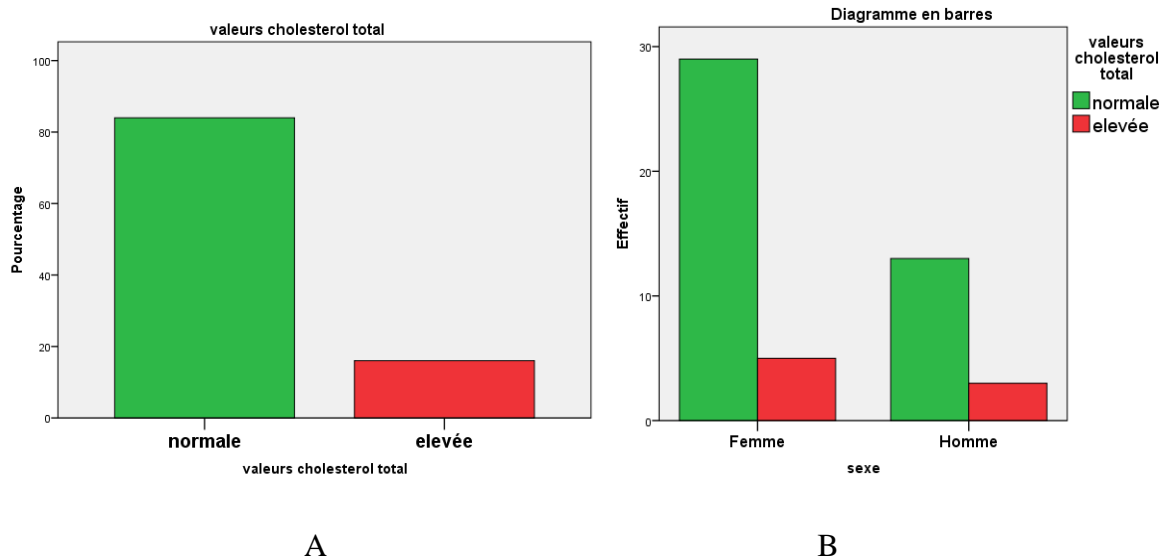


Figure 73: Distribution de la population cible selon le taux sérique du cholestérol total (A : population complete et B : population selon le sexe)

➤ HDL cholestérol (HDLc)

La moyenne de l'HDLc est de $0,45 \pm 0,13$ g/l. une hypoHDLemie est retrouvée chez 58% de la population dont 79,31% sont de sexe féminin (Figure 74)

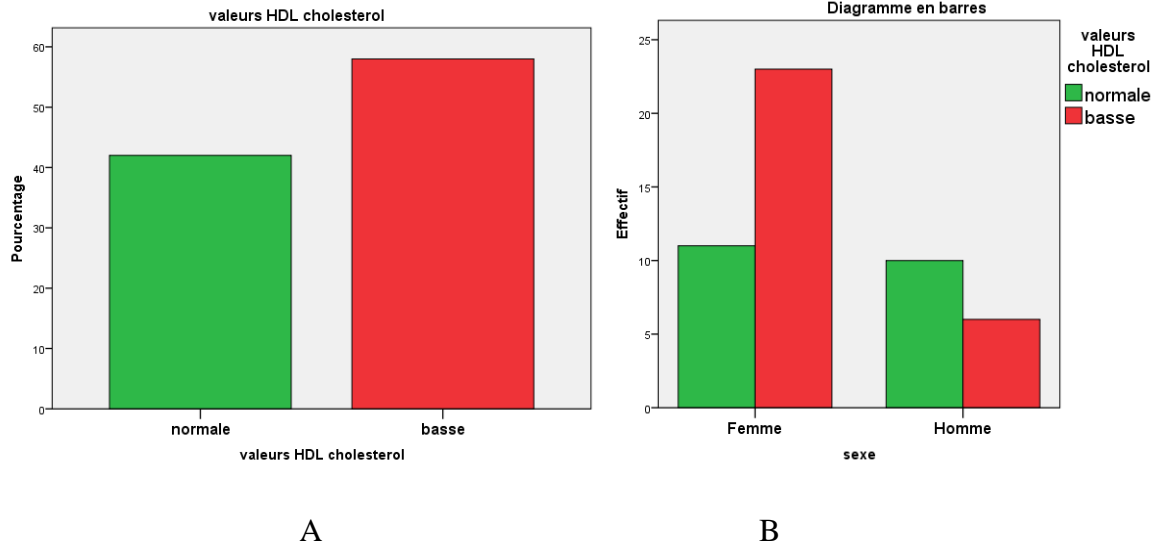


Figure 74: Distribution de la population cible selon le taux sérique du HDLc (A : population complète et B : population selon le sexe)

➤ **LDL cholestérol (LDLc)**

La moyenne du LDLc est de $0,90 \pm 0,33$ g/l avec des valeurs allant de 0,40 à 1,80g/l. Une hyperLDLémie est retrouvée dans 70% des cas dont 65,71% sont de sexe féminin (Figure 75)

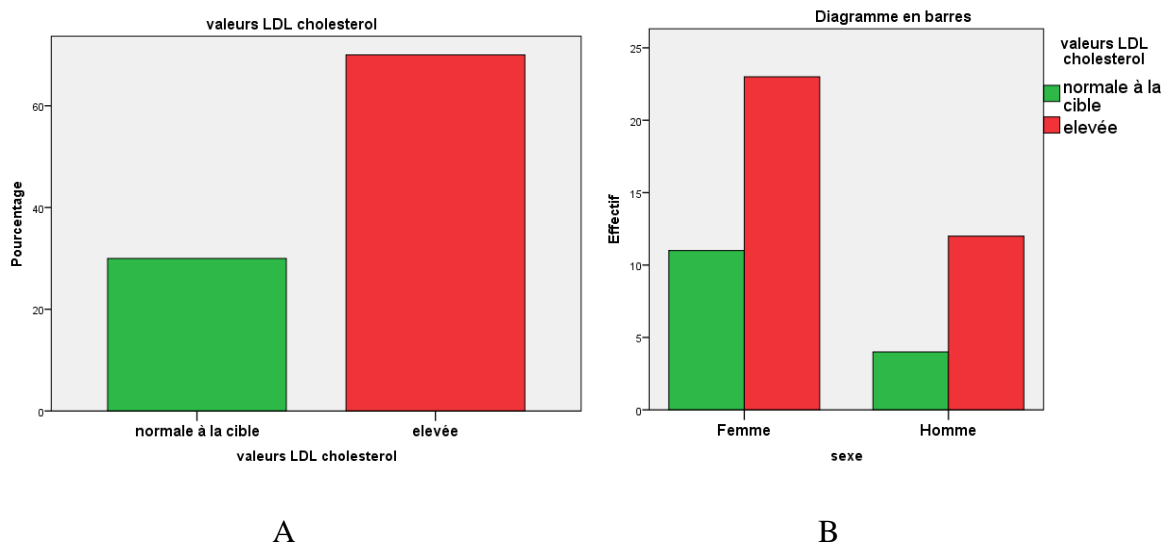


Figure 75: Distribution de la population cible selon le taux sérique du LDLc (A : population complète et B : population selon le sexe)

➤ **Non HDLc**

Il est à noter qu'un non-HDLc élevé est retrouvé chez 58% des patients. Les valeurs sont de 0,42 à 2,14g/l. La moyenne est de $1,08 \pm 0,36$ g/l. La majorité avec non HDLc élevé sont des femmes soit 72,41% (Figure 76)

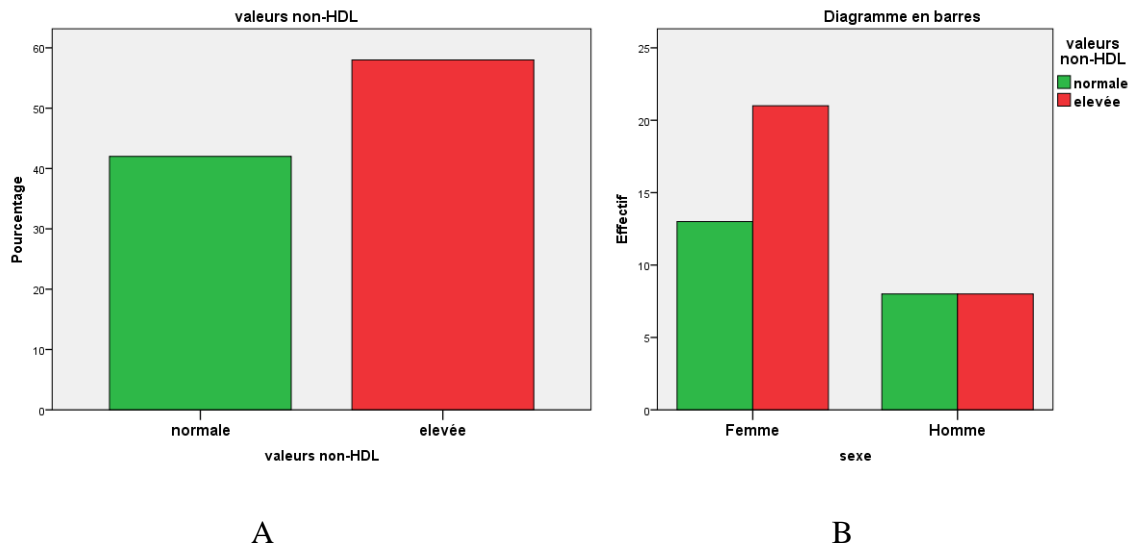


Figure 76: Distribution de la population cible selon le taux sérique du non HDLc (A : population complete et B : population selon le sexe)

➤ **Triglycérides(TGL)**

La moyenne des TGL est de $1,25 \pm 0,61$ g/l .Une hypertriglyceridemie est retrouvée dans 24% de la population dont 66,66% sont des femmes (Figure 77)

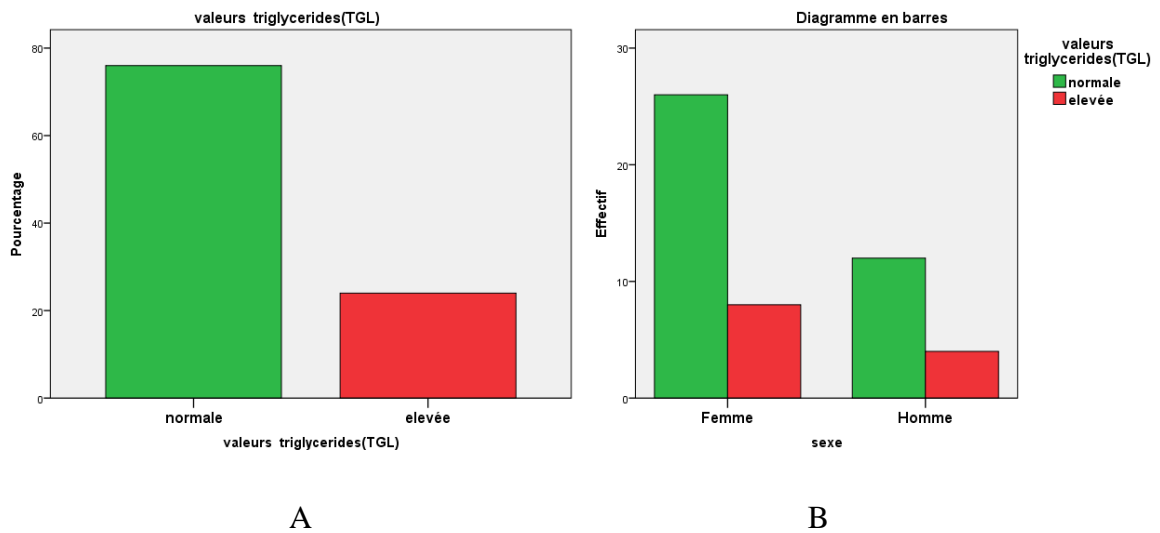


Figure 77: Distribution de la population cible selon le taux sérique des TGL (A : population complete et B : population selon le sexe)

E- Indice d'atherogenicité (cholestérol total/HDLc)

Il est élevé chez 20% des patients dont 70% sont de sexe féminin.(Figure 78)

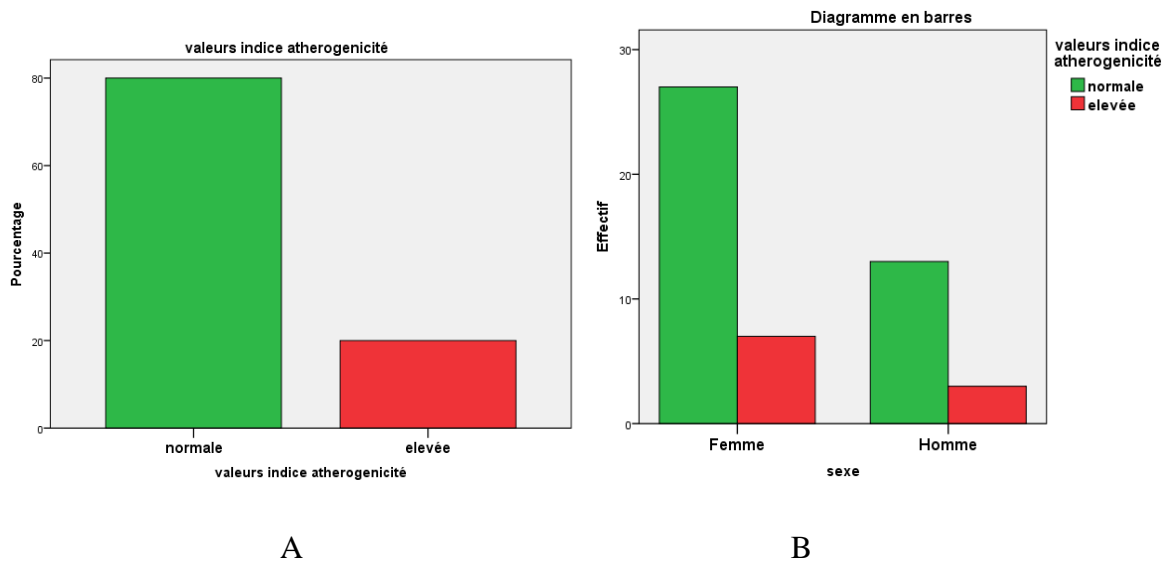


Figure 78 : Distribution de la population cible selon l'indice d'atherogenicité (A : population complète et B : population selon le sexe)

F- Fibrinogène

Le fibrinogène est élevé dans 16% des cas. Cette hyperfibrinémie est retrouvée surtout chez les femmes dans une proportion de 75% (Figure 79)

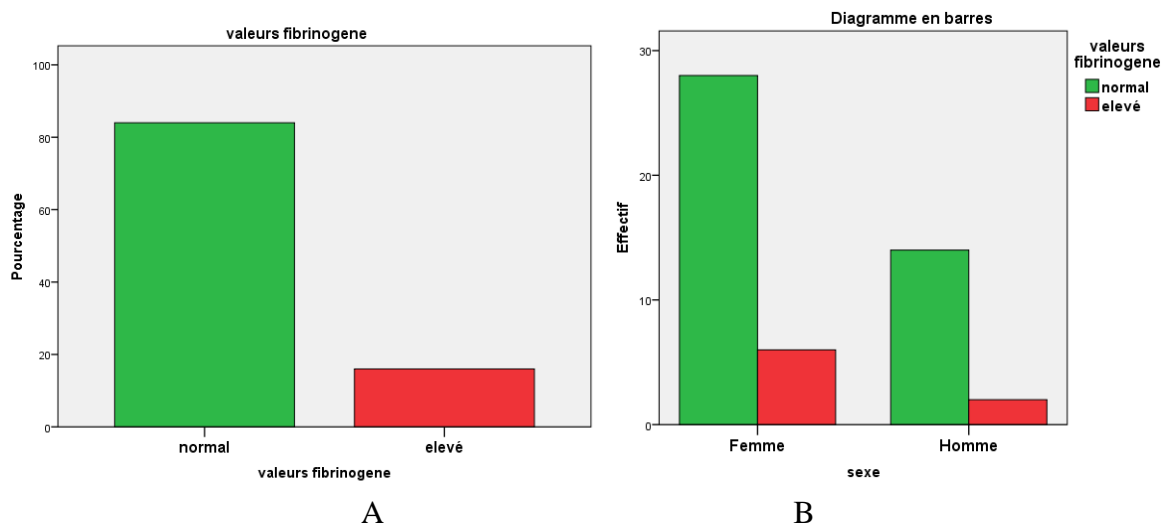


Figure 79 : Distribution de la population cible selon le taux sérique du fibrinogène (A : population complète et B : population selon le sexe)

G- CRP

Sur 50 patients, 19 dosages seulement ont été faits : 3 CRP se sont révélées positives chez 2 femmes et 1 homme. (Figure 80)

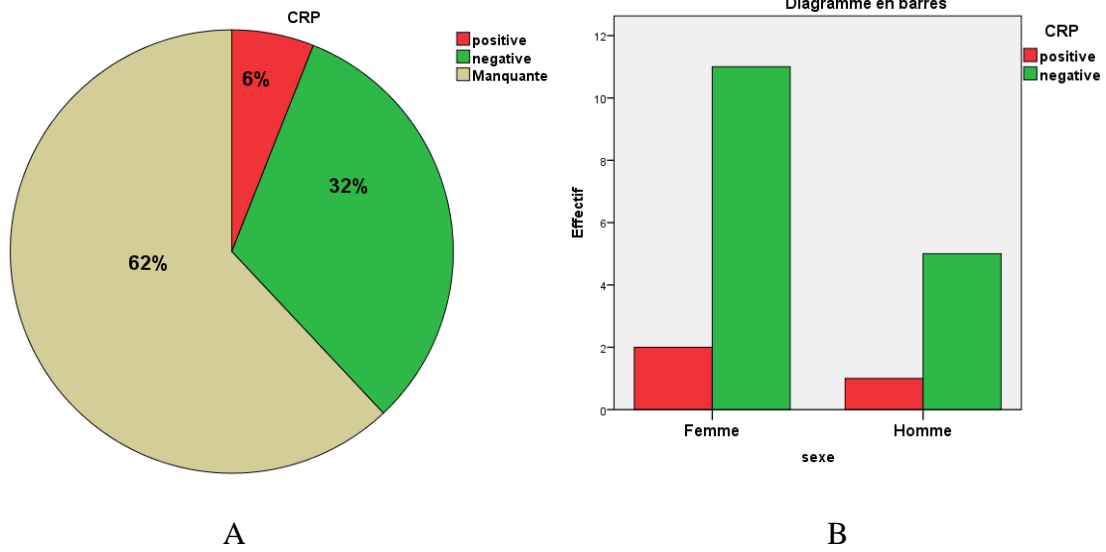


Figure 80: Distribution de la population cible selon la CRP (A : population complète et B : population selon le sexe)

IV.2.4-Complications macro et microangiopathiques

A-Rétinopathie

Sur les 50 patients de cette population cible : 8% des patients n'ont pas réalisé de fond d'œil, 12% des patients présentent une rétinopathie, et 80% ont un fond normal . L'odds ratio femme/homme est de 1,067(IC 95% 0,219-5,206) (Figure 81).

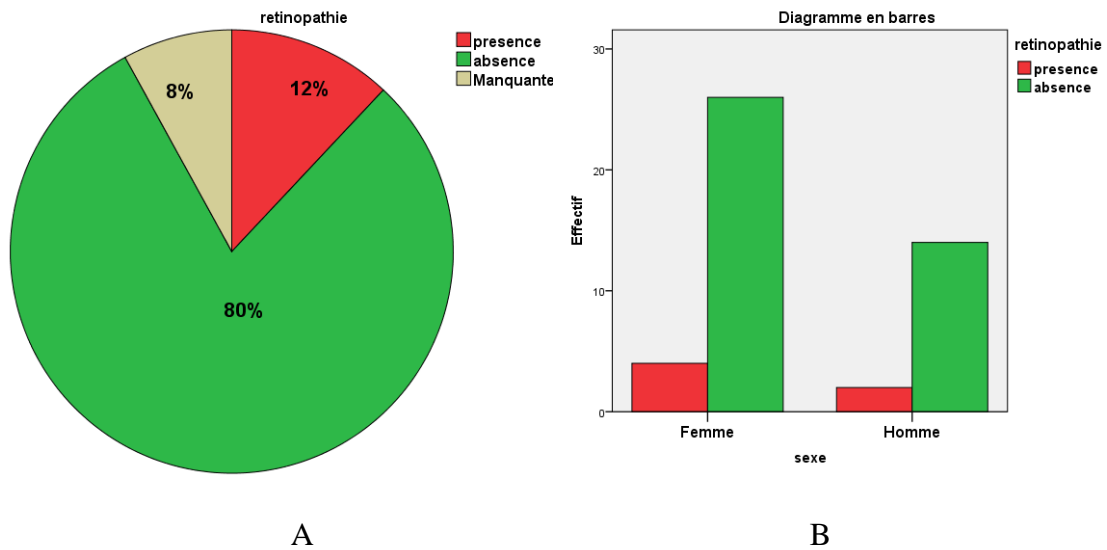


Figure 81: Distribution de la population cible selon la présence d'une rétinopathie (A : population complète et B : population selon le sexe)

B- Neuropathie Autonome Cardiaque (NAC)

La NAC a été retrouvée chez 20% des patients. Dans 70% des cas, elle est absente. Les données chez 5 patients sont absentes. L'odds ratio femme/homme est de 0,828 (IC 95% 0,273-2,507) (Figure 82)

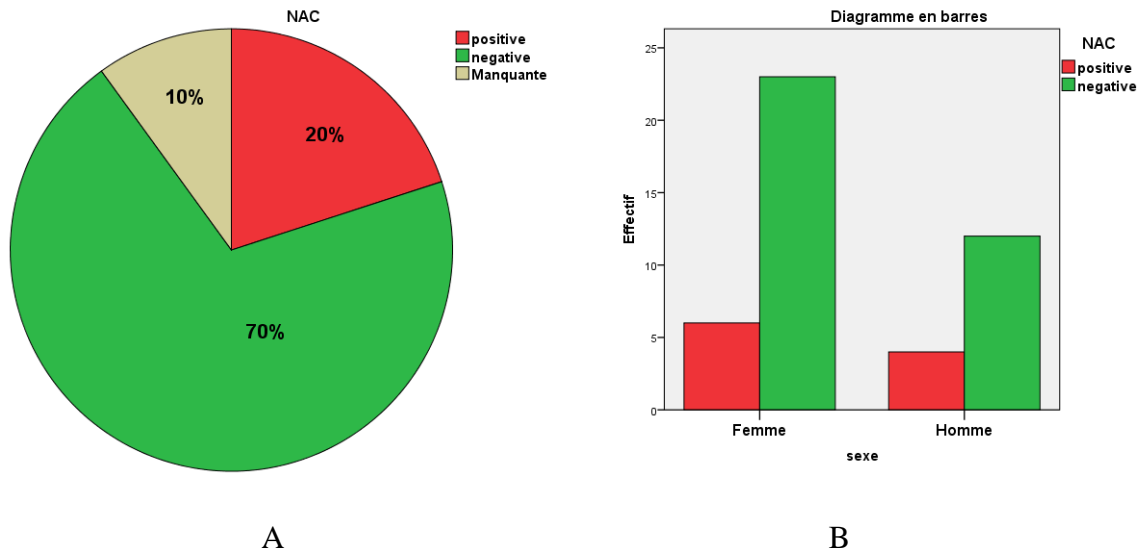


Figure 82 : Distribution de la population cible selon la présence d'une NAC (A : population complète et B :population selon le sexe)

C- Neuropathie périphérique (NP)

Elle est retrouvée dans 22% des cas. Les données de 5 patients sont absentes. L'odds ratio femme/homme est de 0,933(IC 95% 0,321-2,716) (Figure 83)

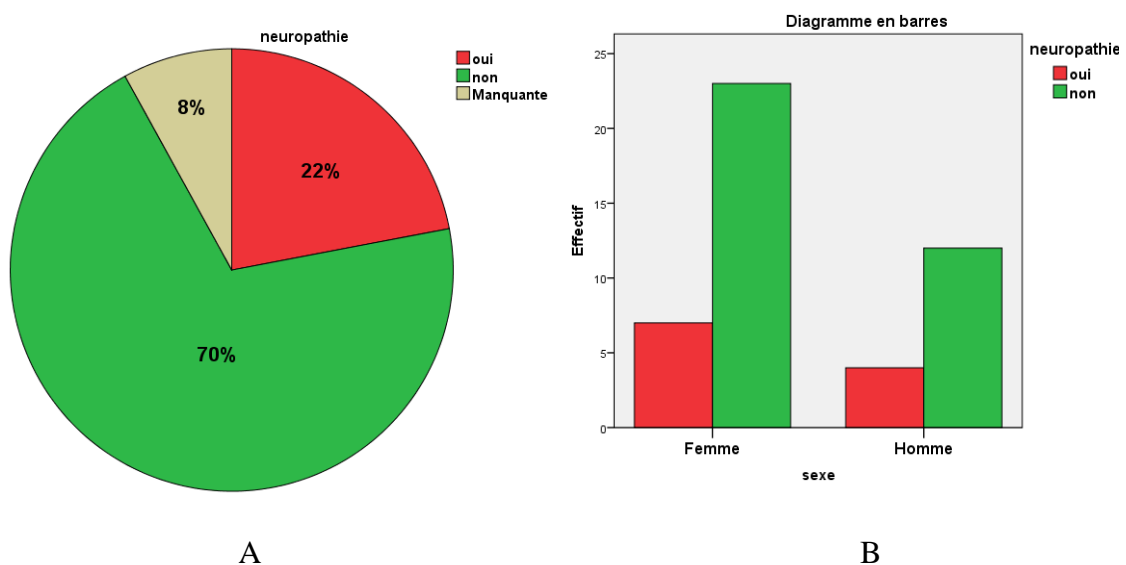


Figure 83: Distribution de la population cible selon la présence d'une neuropathie périphérique (A : population complète et B : population selon le sexe)

D-Athérome Carotidien : Mesure de l'EIMc

➤ EIMc moyenne

○ Descriptif du Paramètre de Mesure: EIMc moy

Les valeurs de l'EIMc moyenne vont de 0,49 à 1,35mm. La moyenne est de $0,75 \pm 1,67$ mm (Figure 84)

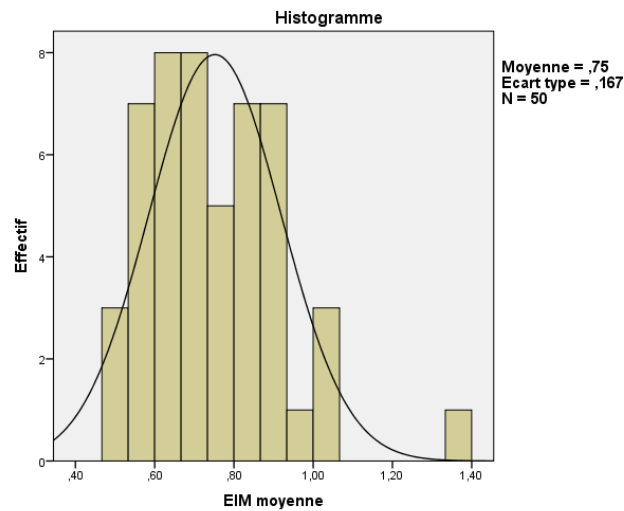


Figure 84 : Distribution de la population cible selon les résultats de mesure de l'EIMc moyenne

○ Interprétation des mesures de l'EIMc moyenne

En Algérie selon l'étude de Foudad de 2016 :60% des EIMc sont élevées ; selon les normes AXA 2000 le risque vasculaire serait élevé chez 76% et enfin selon PARC 2003 l'EIMc moyenne était élevée chez 60% (Figure 85)

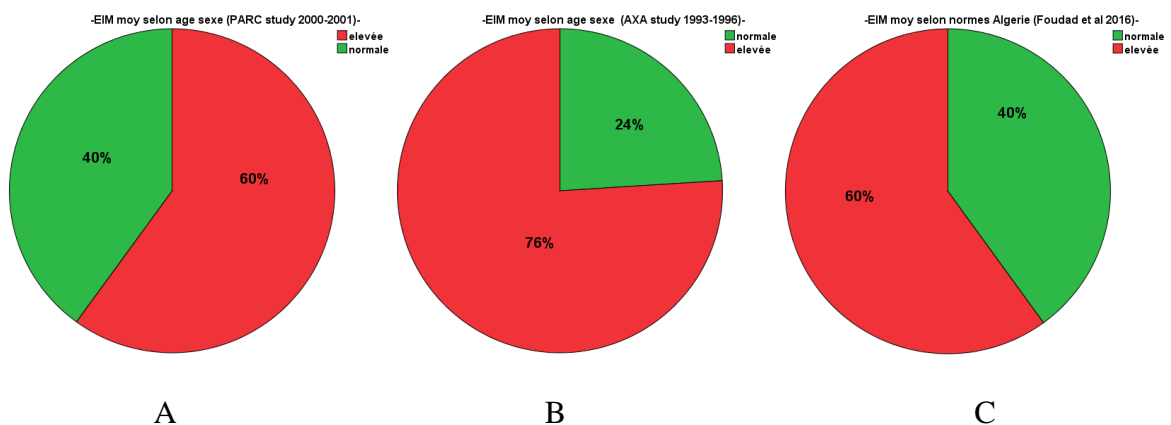


Figure 85 : Interprétation des valeurs EIMc moy de la population selon les 3 référentiels: A : PARC study, B : AXA study et C :normes Algérie (9, 296, 297, 300)

Les fréquences des EIM moyennes élevées selon le sexe et le référentiel figurent dans le tableau XVI

Tableau XVI : EIMc moy élevées de la population cible : Fréquence en fonction du sexe et du référentiel (9, 296, 297, 300)

Sexe \ Referentiel	AXA Study-n=38		PARC Study- n=30		Algérie-n=30	
	n	%	n	%	n	%
Hommes (16)	11	68,75	8	50	9	56,25
Femmes (34)	27	79,41	22	64,70	21	61,76

➤ **EIMc maximale**

○ **Descriptif du Paramètre de Mesure: EIMc max**

L'EIMc max est retrouvée entre 0,51 à 1mm. La moyenne est de $0,804 \pm 0,200$ mm (Figure 86)

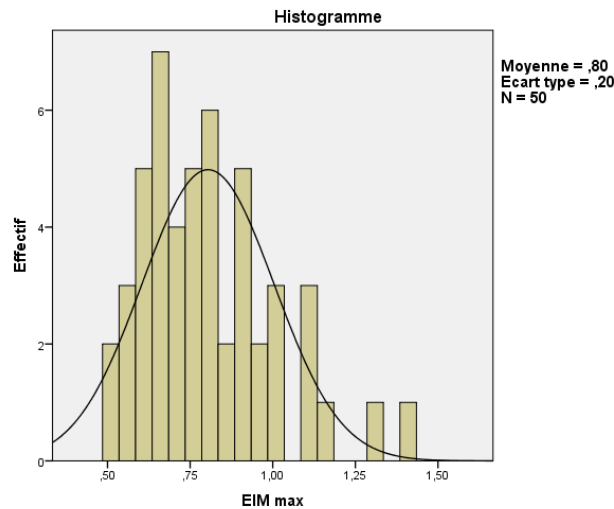


Figure 86: Distribution de la population cible selon les résultats de mesure de l'EIMc maximale

○ **Interprétation des mesures de l'EIMc maximale**

En Algérie selon l'étude de Foudad de 2016 : 64% des EIMc max sont élevées ; selon les normes AXA 2000 le risque vasculaire serait élevé chez 20% et enfin selon PARC 2003 l'EIMc maximale était élevée chez 52% (Figure 87)

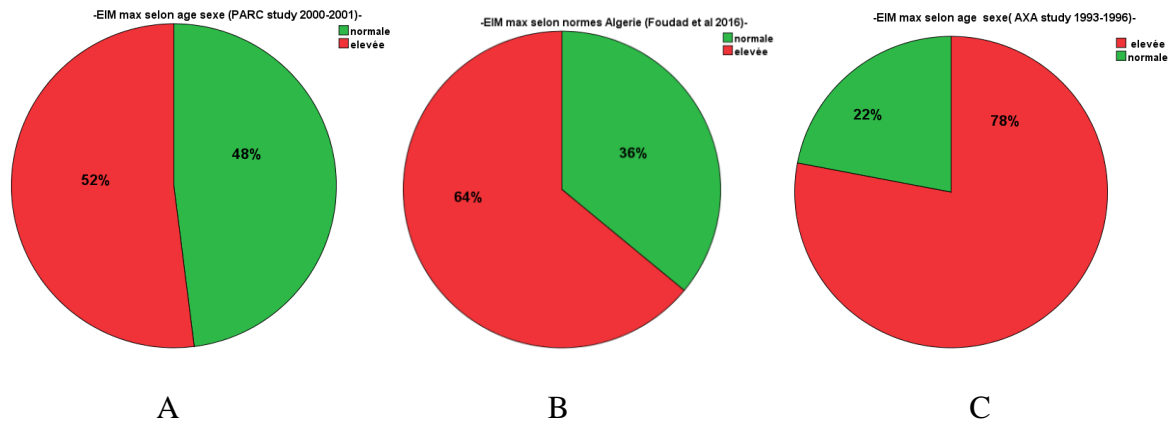


Figure 87: Interprétation des valeurs EIMc max de la population cible selon les 3 référentiels : A :PARC study, B :AXA study et C :normes Algérie (9, 296, 297, 300)

Les fréquences des EIM max élevées selon le sexe et le référentiel figurent dans le tableau XVII

Tableau XVII : EIMc max élevées de la population cible :Fréquence en fonction du sexe et du référentiel (9, 296, 297, 300)

Sexe	Referentiel		AXA Study-n=39		PARC Study-n=26		Algérie-n=32	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes (16)	13	81,25	9	56,25	9	56,25	9	56,25
Femmes (34)	26	76,47	17	50	23	67,64	23	67,64

➤ **plaques athéromateuses carotidiennes**

Elles sont décrites à l'échodoppler chez 10 patients (6 femmes et 4 hommes) soit 20% de la population

E-Athérome des Membres Inferieurs et mesure de l'IPS

➤ **Descriptif IPS à pressions hautes(IPS_h) population complète de 50 patients**

Dans cette population de 50 patients (36 femmes et 14 hommes), la moyenne d'IPS_h est de 1,14±1,91. Les valeurs d'IPS_h retrouvées sont de 0,84 à 1,66.

➤ **Résultats des mesures de l'IPS_h**

○ **Selon l'interprétation traditionnelle de l'IPS (selon TASC)**

On retrouve 4 femmes et 1 homme avec une AOMI (IPS_h≤0,9) soit 10%. Pour les IPS dits « incompressibles », on note aussi 4 femmes et un homme soit 10%. Les patients restants (80%) ont un IPS normal (Figure 88)

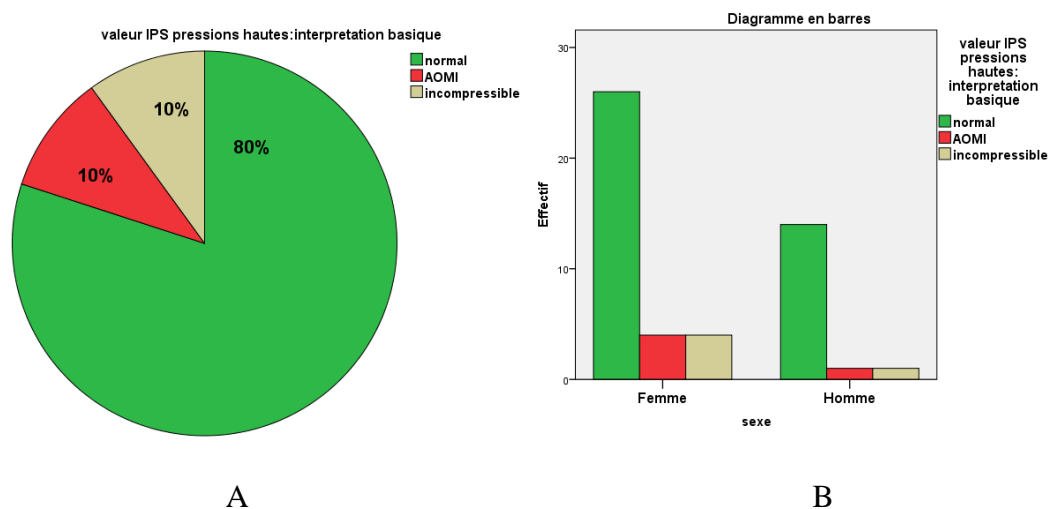


Figure 88 : Distribution de la population cible à EE négative selon l'IPSh (selon l'interprétation traditionnelle de l'IPS) (A : population complète et B : population selon le sexe)

○ **Selon l'interprétation ACCF/AHA 2011 de l'IPS**

On note 4 femmes et 1 homme avec AOMI ($IPSh \leq 0,9$) soit 10% de la population. On note également 10% d'IPSh incompressibles chez 4 femmes et 1 homme. Dans cette classification de l'ACCF/AHA 2011, existe l'IPSh borderline, retrouvé chez 2 femmes et 2 hommes soit 8% de la population. Le reste soit chez 72% de la population l'IPSh est normal (Figure 89)

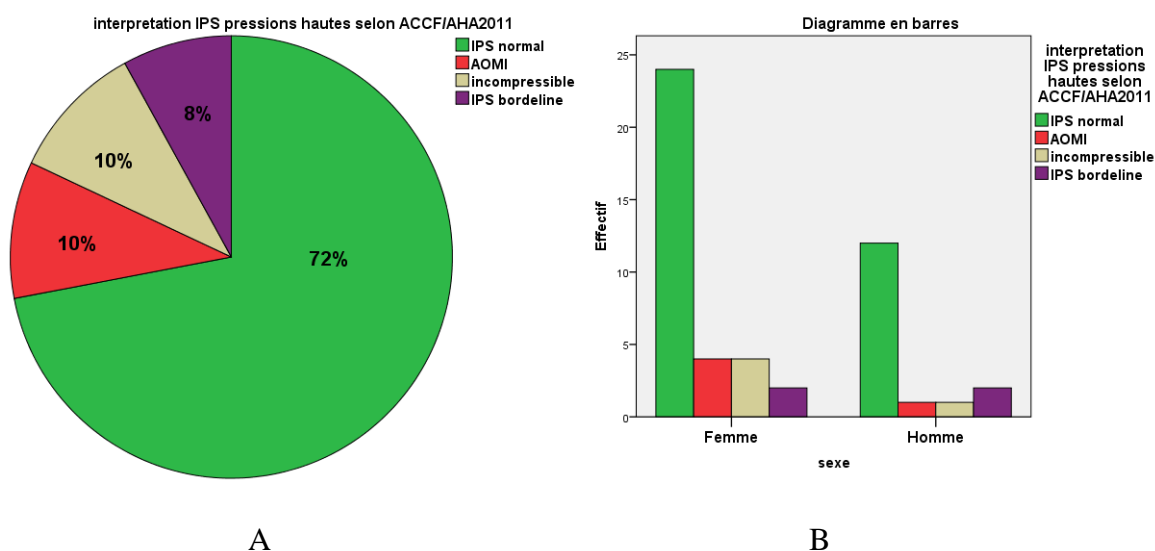


Figure 89: Distribution de la population cible à EE négative selon l'IPSh (selon l'interprétation ACCF/AHA 2011 de l'IPS) (A : population complète et B : population selon le sexe)

➤ **Descriptif IPS à pressions basses(IPSb) population complète de 50 patients**

Dans cette population de 50 patients (36 femmes et 14 hommes), la moyenne d'IPSb est de $1,01 \pm 0,16$. Les valeurs d'IPSb retrouvées sont de 0,75 à 1,50.

➤ **Résultats des mesures de l'IPSb**

○ **Selon l'interprétation traditionnelle de l'IPS (selon TASC)**

On retrouve 9 femmes et 4 hommes avec une AOMI ($IPSb \leq 0,9$) soit 26%. On note 1 seul cas d'IPSb incompressible chez une femme soit 2%. les patients restants (72%) ont un IPS normal (Figure 90)

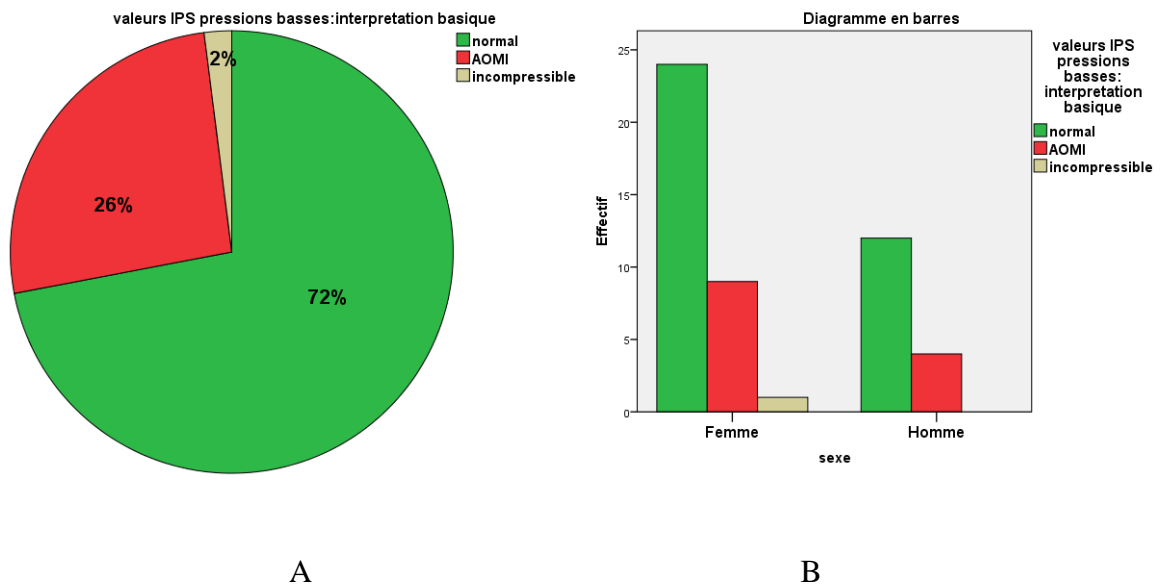


Figure 90: Distribution de la population cible à EE négative selon l'IPSb (selon l'interprétation traditionnelle de l'IPS) (A : population complète et B : population selon le sexe)

○ **Selon l'interprétation ACCF/AHA 2011 de l'IPS**

On note 9 femmes et 4 hommes avec AOMI ($IPSb \leq 0,9$) soit 26% de la population. Un seul IPSb incompressible chez 1 femme soit 2% est relevé
 L'IPSb borderline est retrouvé chez 4 femmes et 3 hommes soit 14% de la population. Le reste soit chez 58% de la population l'IPSb est normal (Figure 91)

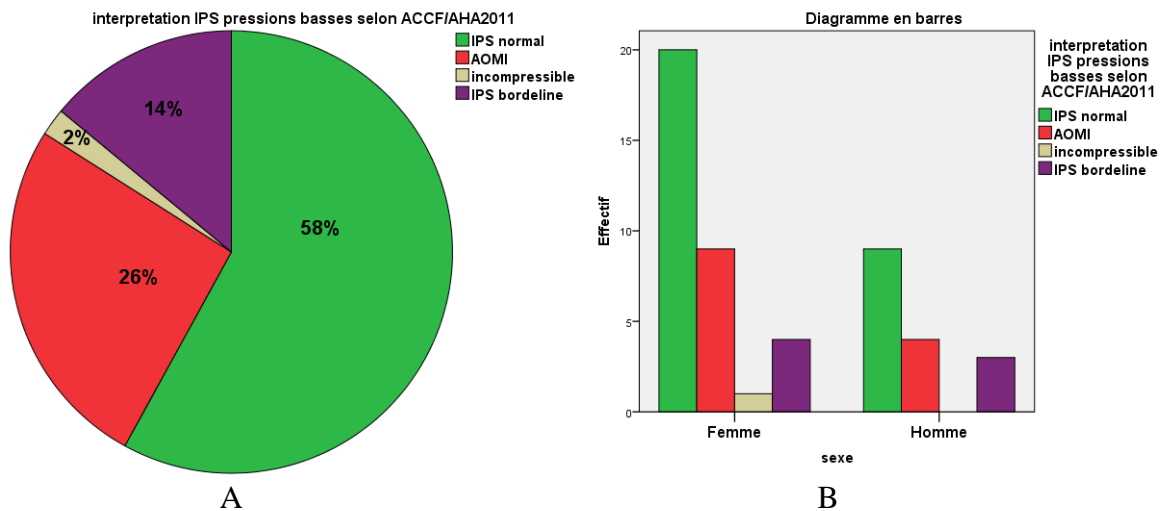


Figure 91: Distribution de la population cible à EE négative selon l'IPSb (selon l'interprétation ACCF/AHA 2011 de l'IPS) (A : population complète et B : population selon le sexe)

F- Athérome Coronaire

➤ Frequence de l'IMS

La fréquence de l'IMS est de 38%. En effet 19 patients sur 50 (10 femmes et 9 hommes) présentent une IMS à la scintigraphie myocardique (Figure 92)

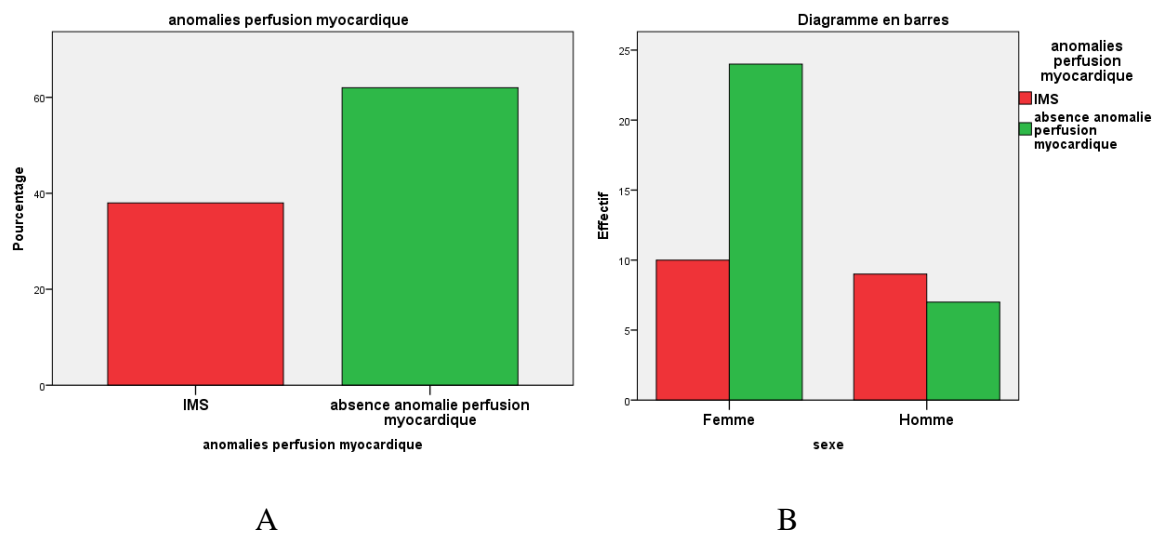


Figure 92: Frequence de l'IMS dans la population cible à EE négative (A : population complète et B : population selon le sexe)

Parmi ces IMS positives 7 sont à étendue sévère (3 femmes et 4 hommes) soit 36,8% et 12 d'étendue modérée (7 femmes et 5 hommes) soit 63,2% (Figure 93)

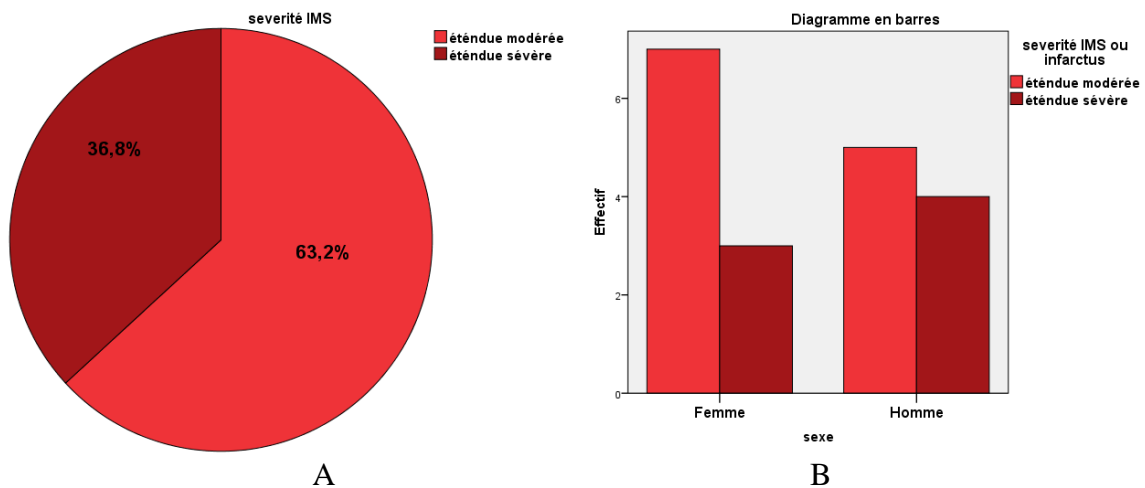


Figure 93: Sévérité de l'IMS dans la population cible à EE négative (A : population complète et B : population selon le sexe)

➤ Coronarographie

Dans cette population cible de 50 patients, sur les 19 IMS, une seule coronarographie manque dans nos données, 18 ont été notifiées: 4 positives (1 femme et 3 hommes), 7 sont négatives (5 femmes et 2 hommes) et 7 n'ont pas été faites (faute technique ou refus des patients). Parmi les coronarographies positives: on ne retrouve que 4 IMS modérées. Les coronarographies négatives (ne décelant pas de sténoses) sont associées à 3 IMS sévères et 4 IMS modérées. Pour les 7 coronarographies non faites: il s'agissait de patients présentant à la scintigraphie 3 IMS modérées et 4 IMS sévères (Figure 94)

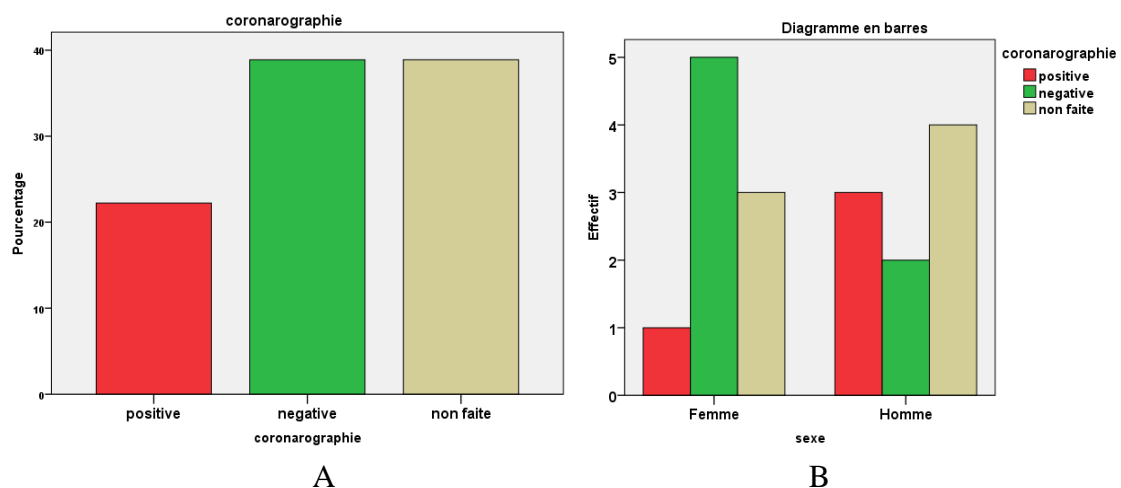


Figure 94: Résultats de la coronarographie chez les 19 cas d'IMS positives de la population cible (A : population complète et B : population selon le sexe)

G- Mediacalcosse

La mediacalcosse est retrouvée dans 84% correspondant à 42 patients dont 28 sont des femmes (Figure 95)

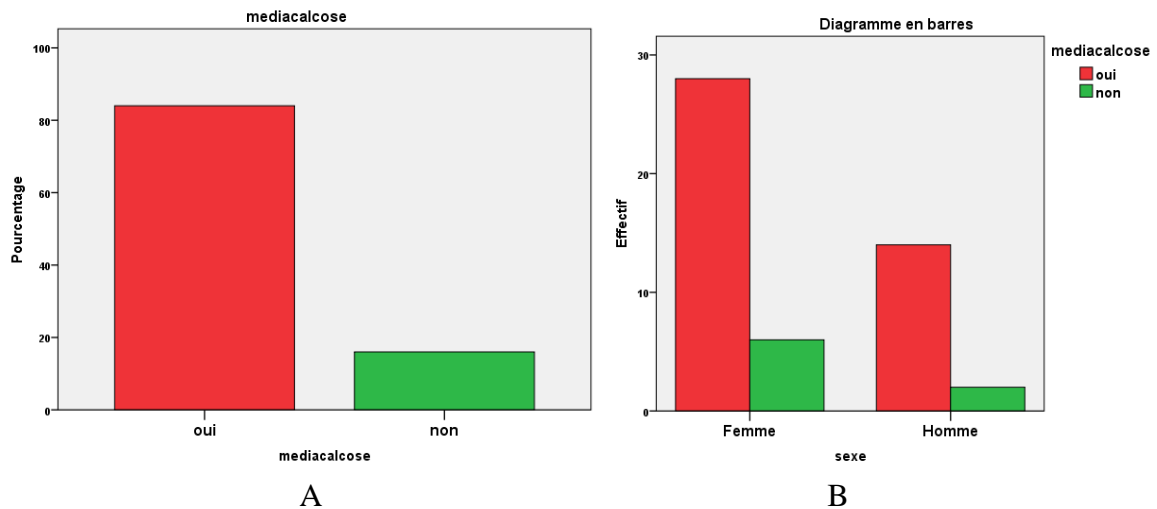


Figure 95: Distribution de la population cible en fonction de la présence d'une mediocalcose (A : population complète et B : populations selon le sexe)

IV.2.5-Traitement de la population d'étude

Sur cette population cible avec EE négative, nous avons traité les patients comme suit : Les 19 patients avec IMS positive ont bénéficié de: 1 pontage coronarien (1 homme) ,2 angioplasties (1 homme et 1 femme) ,1 patient prévu pour angioplastie a été mis sous traitement médical suite à une concertation du staff de cardiologie interventionnelle sur le bénéfice/risque : au total donc 3 revascularisations au lieu de 4 ; Ainsi ce patient et les 15 patients restants (7 patients avec coronarographie négative et 8 patients à coronarographie non faite) ont bénéficié d'un renforcement de leur traitement médical voire d'un traitement inaugural pour certains (beta bloquants, antiagrégants plaquettaires, IEC et statines) (Figure 96)

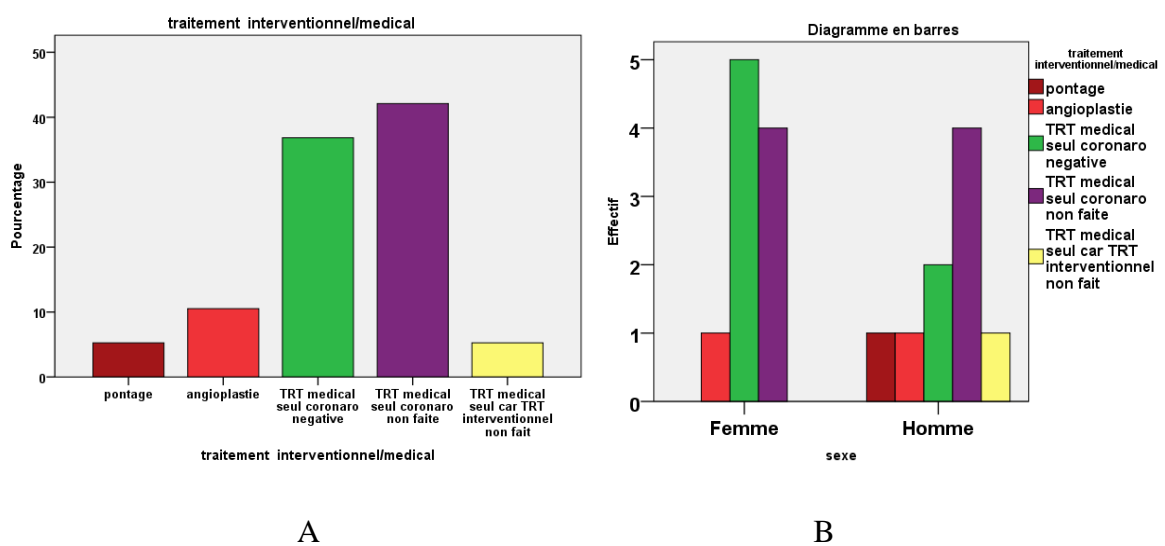


Figure 96: Traitements des patients à IMS positive de la population cible à EE negative (A : population complète et B : population selon le sexe)

IV.2.6-Score UKPDS risk (206)

Il est en moyenne de $14,70 \pm 11,22\%$ dans notre population de 50 patients à épreuve d'effort négative. Un taux moyen de $17,35 \pm 15,67\%$ (de 1,3 à 70,3%) est noté pour le groupe IMS positive et de $13,08 \pm 7,15\%$ (de 3 à 28,1%) pour le groupe sans IMS. (Figure 97)

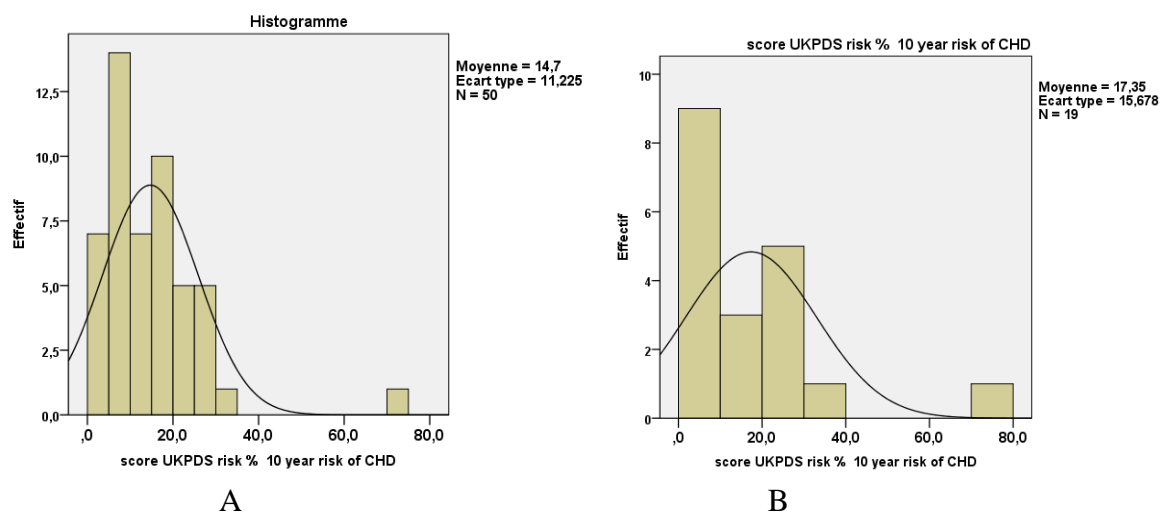


Figure 97: score UKPDS chez la population cible à EE négative (A) et chez le groupe avec IMS positive de cette population cible (B)

IV.3-Résultats de notre étude

La fréquence des anomalies de perfusion myocardique repérées à la scintigraphie (IMS et infarctus silencieux) quelque soit le résultat de l'épreuve effort (positive ou négative ou litigieuse ou non concluante) et sur l'ensemble des 90 patients est de: 38,9 % d'IMS et 2,2% d'infarctus silencieux (Tableau XVIII)

Tableau XVIII : Fréquence des anomalies de perfusion myocardique dans la population totale de 90 patients

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
IMS	35	38,9	38,9	38,9
Validé infarctus silencieux	2	2,2	2,2	41,1
Validé absence anomalie perfusion myocardique	53	58,9	58,9	100,0
Total	90	100,0	100,0	

IV.3.1-Frequence de l'IMS, selon la scintigraphie myocardique, dans notre population d'étude à Epreuve d'Effort Maximale Négative

L'épreuve d'effort maximale s'est révélée négative chez 50 patients sur 90 soit dans 55,6% des cas (Tableau XIX)

Tableau XIX : Resultats de l'épreuve d'effort dans la population totale de 90 patients

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Positive	22	24,4	24,4	24,4
Négative	50	55,6	55,6	80,0
Valide non concluante	11	12,2	12,2	92,2
Litigieuse	7	7,8	7,8	100,0
Total	90	100,0	100,0	

Dans notre sous population cible à épreuve d'effort maximale négative (n=50) :

La fréquence de l'IMS est de 38%(19/50 patients) ce qui correspond à 21,11%(19/90 patients) si on extrapole à toute la population de 90 patients mais toujours en considérant qu'il ne s'agit que des 19 patients « cibles » à EE négative(Tableau XX)

Sachant que la fréquence exacte de l'IMS quelque soit l'épreuve d'effort (positive, négative, douteuse ou non concluante) est de 38,9% (35/90patients) (Tableau XVIII)

Tableau XX:Fréquence des anomalies de perfusion myocardique dans la population cible

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
IMS	19	38,0	38,0	38,0
Valide absence anomalie perfusion myocardique	31	62,0	62,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

Parmi ces 19 patients à épreuve d'effort maximale négative et présentant une IMS positive scintigraphique:9 sont des hommes soit 47,37% (Figure 98)

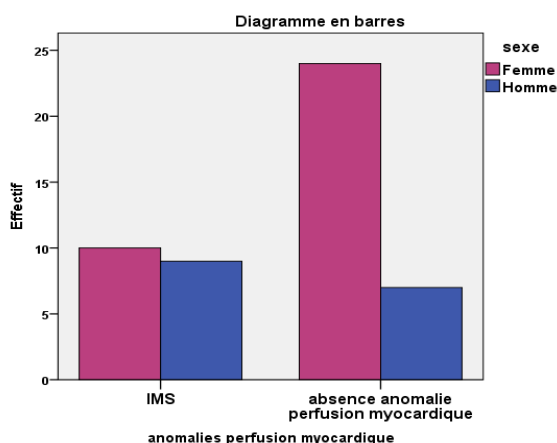


Figure 98 : Distribution du groupe IMS positive de la population cible en fonction du sexe

IV.3.2-Resultats pour l'objectif principal

IV.3.2.1- Résultats sur la population cible complète (sans sous groupes)

Cette population correspond à 50 patients avec EE négative

- avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète >5ans)

Dans ce cadre, on ne note aucune significativité ($p > 0,05$) pour les 2 outils : Epaisseur intima media carotidienne (EIMc) et Index de Pression Systolique (IPS) pour la prédiction d'une IMS positive (Tableau XXI)

Tableau XXI : Resultats de la courbe ROC pour les 4 outils (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la population cible complete

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,624	,083	,145	,461	,787
EIM max	,586	,084	,313	,422	,750
IPS pressions hautes	,519	,087	,826	,348	,690
IPS pressions basses	,480	,087	,810	,309	,650

- avec les critères « d'âge et de durée du diabète » du protocole ALFEDIAM (soit un âge >60 ans ou une durée du diabète >10 ans) que nous appellerons sous-population « ALFEDIAM âge-durée »

Le premier critère de sélection des patients selon les recommandations ALFEDIAM 2004(36) pour le dépistage de l'IMS est : un âge de plus de 60ans et une durée du diabète de plus de 10ans (tableau ci-dessous XXII) avec la présence d'au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (FDRCV)

Nos critères de sélection comprennent les 2 FDRCV mais un âge a partir de 35ans et une durée de plus de 5 ans de plus notre protocole concerne les diabétiques avec une EE maximale négative tandis que l'ALFEDIAM recommande de dépister scintigraphiquement les diabétiques a EE litigieuse ou non concluante

Tableau XXII : Criteres de depistage de l'IMS chez les diabetiques selon les recommandations ALFEDIAM 2004 (36)

-
- ▶ Patient diabétique de type 2 âgé de plus de 60 ans ou ayant un diabète reconnu depuis plus de 10 ans et présentant 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.
-

Comme décrit sur ce tableau des recommandations ALFEDIAM 2004, les autres critères de sélection pour le diabétique type 2 sont :

-quelque soit l'âge ou le niveau des facteurs de risque la présence :soit d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et/ou un athérome carotidien ; soit d'une protéinurie

Pour ce critère, nous avons des informations sur la surcharge athéromateuse carotidienne des patients. Cependant, peu de patients ont pu réaliser un échodoppler artériel des membres inférieurs au début de l'étude : on se basera ainsi ici sur les IPS<0,9 pour définir une AOMI; Aucune protéinurie n'a été décelée chez tous nos patients

-L'autre critère est quelque soit l'âge avec 2 FDRCV et une microalbuminurie

-Enfin la reprise d'une activité sportive par un sujet sédentaire de plus de 45ans :cette notion est absente chez tous nos patients.

Au vu de tous ces éléments, nous avons choisi de considérer principalement le premier critère de sélection qui est celui de l'âge et de durée car il correspond à un effectif assez conséquent (n=35, sex-ratio=0,45) pour permettre des analyses statistiques d'où cette sous population que nous avons nommé « ALFEDIAM âge durée » (Tableau XXIII)

Tableau XXIII : Effectifs de la sous-population dite ALFEDIAM age durée EE negative

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Femme	24	68,6	68,6	68,6
Valide Homme	11	31,4	31,4	100,0
Total	35	100,0	100,0	

Nous « testerons » aussi les autres critères de sélection d'ALFEDIAM en étudiant la sous population avec microalbuminurie (n=15, sex-ratio=0,87) (Tableau XXIV) et la sous population avec athérome carotidien (n=19 sex-ratio=0,72) (Tableau XXV)

Tableau XXIV: Effectifs de la sous-population ALFEDIAM avec microalbuminurie EE négative

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Femme	8	53,3	53,3	53,3
Valide Homme	7	46,7	46,7	100,0
Total	15	100,0	100,0	

Tableau XXV : Effectifs de la sous population ALFEDIAM avec athérome carotidien EE négative

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Femme	11	57,9	57,9	57,9
Homme	8	42,1	42,1	100,0
Total	19	100,0	100,0	

Ainsi l'analyse des courbes ROC incluant nos outils d'étude (EIMc, IPS) par rapport à l'IMS se fera sur notre population cible à EE négative .

Cette population cible sera étudiée de manière complète (50 patients) ou sur des sous-populations spécifiques (avec dyslipidémie, neuropathie, etc..).

Dans chaque cas , on testera les sujets ayant les critères « âge » ou « durée » de l'ALFEDIAM soit un âge supérieur a 60ans ou une ancienneté de plus de 10ans :

cette sous population sera nommée « ALFEDIAM âge-durée » (avec EE négative) pour la différencier de la population ALFEDIAM 2004 (avec EE litigieuse ou non concluante).

Pour cette courbe ROC de la population cible complète mais avec « age-durée ALFEDIAM » : seule l'EIMc moyenne est significative quant à la prédiction d'une IMS positive $p=0,033$ pour un IC95% [0,556-0,899]

L'EIMc moyenne comme facteur prédictif d'une IMS a une sensibilité de 81,8% et une spécificité de 66,7% avec VPP (valeur prédictive positive) de 55,5% et VPN (valeur prédictive négative) de 43,4% .

La valeur seuil d'EIMc moyenne prédictive d'IMS est de 0,8050mm (une EIMc $\geq 0,8050$ mm sera prédictive d'IMS) (Tableau XXVI et Figure 99)

Tableau XXVI: Resultats de la courbe ROC pour les 4 outils (EIM moy, EIM max, IPS_h , IPS_b) dans la population cible complète avec age durée ALFEDIAM

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,727	,088	,033	,556	,899
EIM max	,657	,092	,140	,476	,838
IPS pressions hautes	,449	,108	,631	,237	,661
IPS pressions basses	,366	,110	,207	,150	,582

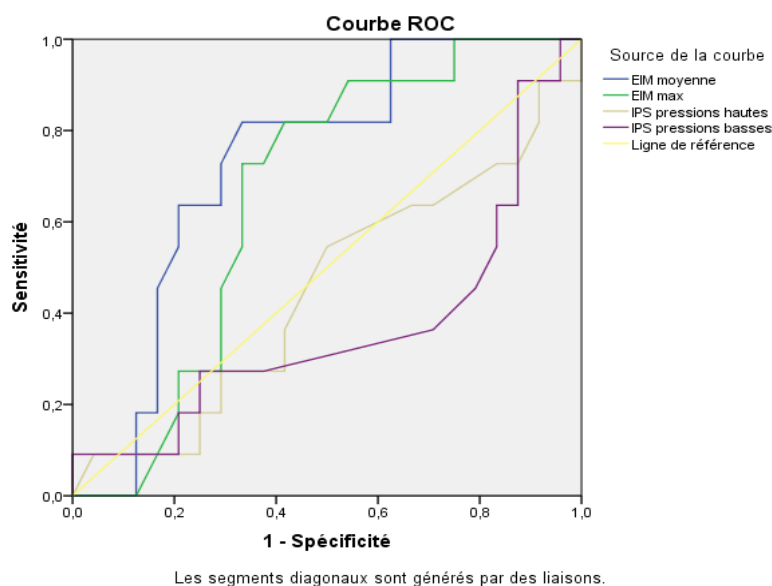


Figure 99 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la population cible complète avec âge durée ALFEDIAM

L'IPS (pressions hautes ou basses) n'a aucune significativité dans la prédiction de l'IMS même avec les critères ALFEDIAM âge durée du diabète.

IV.3.2.2- Sous-populations de la Population cible

A-Sous-population selon le sexe

➤ Sous-population Hommes

- Avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète > 5ans)

Ils sont au nombre de 16 hommes à épreuve d'effort maximale négative soit 32% de la population totale étudiée à EE négative mais avec 9 cas d'IMS positive. Ainsi la fréquence de l'IMS est de 56,25% chez cette sous population masculine.

Tableau XXVII : Resultats de la courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIM moy, EIM max, IPSH, IPSb) dans le sous-population hommes de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
				EIM moyenne	,635
EIM max	,540	,159	,791	,228	,852
IPS pressions hautes	,310	,142	,204	,030	,589
IPS pressions basses	,198	,126	,044	,000	,446

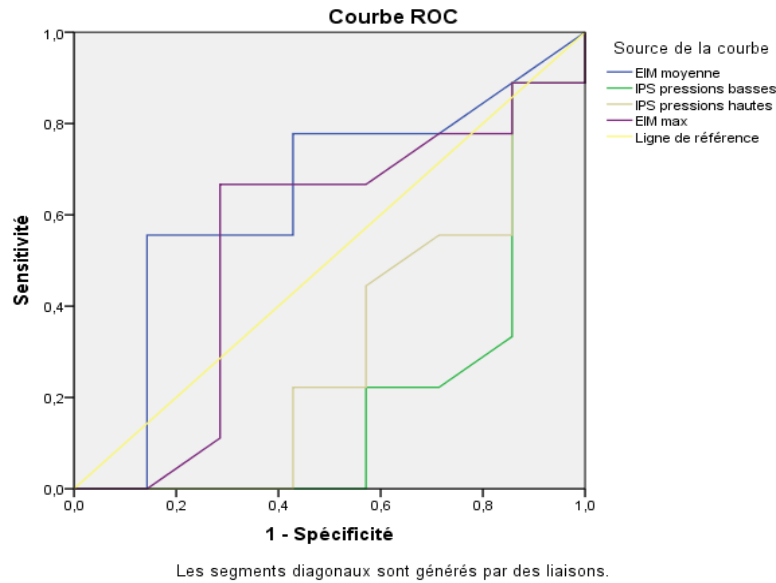


Figure 100 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous- population hommes de la population cible

Le seuil IPS pressions basses retrouvé est a partir de 0,84 ($p=0,044$) avec une sensibilité de 88,9% et une spécificité de 14,3%; Sa VPP est de 87,8% et VPN de 13,1% (Tableau XXVII et Figure 100)

- Avec les critères d'âge et de durée du diabète du protocole ALFEDIAM (soit un âge >60 ans ou une durée du diabète>10 ans)

Dans ce sous groupe de 11 hommes à EE max négative (22%):7 patients ont une IMS soit une fréquence de l'IMS de 63,63% dans ce sous groupe

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,607	,208	,571	,200	1,000
IPS pressions basses	,054	,069	,018	,000	,188
IPS pressions hautes	,214	,151	,131	,000	,509
EIM max	,446	,221	,777	,012	,880

Tableau XXVIII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSb)dans la sous-population hommes age durée ALFEDIAM de la population cible avec age durée ALFEDIAM

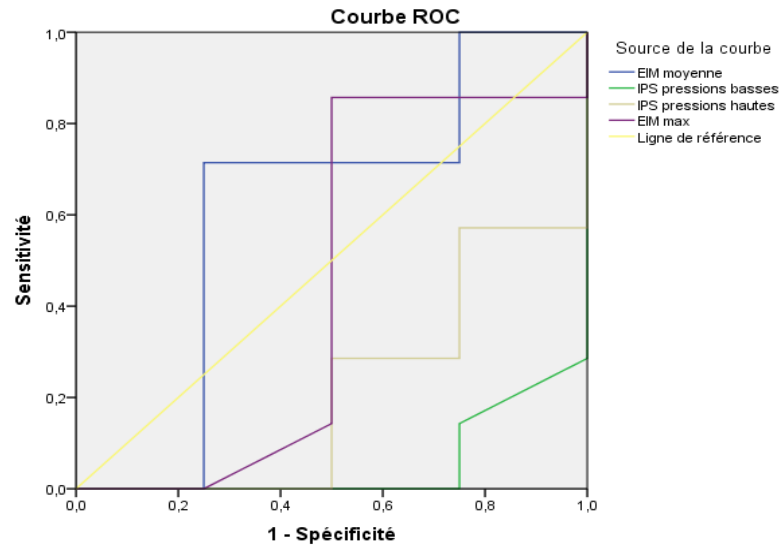


Figure 101 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSh) dans la sous- population hommes age durée ALFEDIAM de la population cible

Dans cette population masculine avec les critères âge patient, durée diabète de l'ALFEDIAM : sur les 4 paramètres étudiés: seul l'IPS à pressions basses est significatif pour la prédiction d'une IMS $p=0,018$ pour un IC95% [0,000-0,188]
 Le seuil IPS pressions basses retrouvé est de 1,070 (soit $IPS < 1,070$) avec une sensibilité de 14,3% et une spécificité de 25%. Sa VPP est de 37,3% seulement et une VPN de 63,6%
 Il est intéressant de noter qu'ici le seuil de l'IPS n'est pas consensuel (inférieur à 0,9) il est relevé à 1,07 (Tableau XXVIII et Figure 101)

- **Cas particulier : l'IPS moyen**

L'IPS moyen est défini par la moyenne de la somme IPSb et IPSh ; Il a été rapporté dans certaines études sur l'athérosclérose subclinique (450)

Tableau XXIX : Resultats courbe ROC pour l'IPS moyen dans la sous population hommes age durée ALFEDIAM de la population cible

Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
			Borne inférieure	Borne supérieure
,107	,100	,038	,000	,303

Cet IPS moy s'est avéré significatif pour un seuil IPS moy $< 1,06$ ($p=0,038$) seulement chez cette sous-populations de 11 diabétiques de sexe masculin âgés de plus de 60ans ou ayant un diabète ancien de plus de 10ans (critères âge-durée ALFEDIAM) avec une

sensibilité de 28,6 % et spécificité de 25% VPP=56,2% VPN=45,7% (Tableau XXIX et Figure 102)

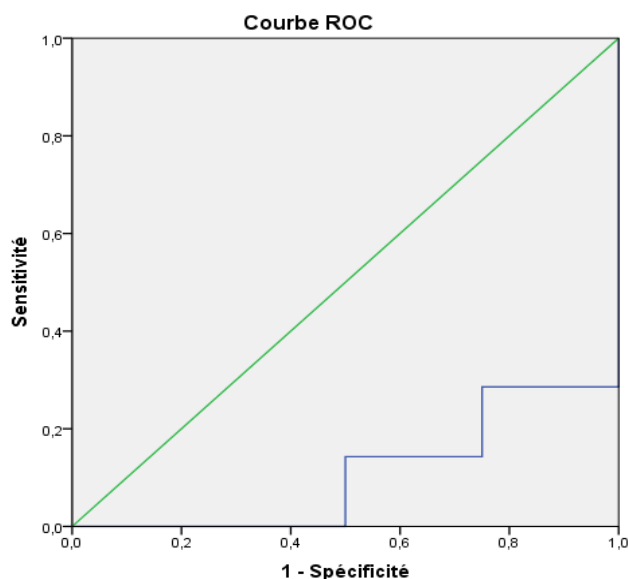


Figure 102 : Courbe ROC pour l'IPS moyen dans la sous-population hommes age durée ALFEDIAM de la population cible

➤ **Sous-population Femmes**

- **Avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète>5ans)**

Sur les 50 patients à EE négative, 34 sont des femmes soit 68%; Parmi elles 10 ont présenté une IMS ce qui correspond à une fréquence de 29,41% d'IMS parmi ce sous groupe

Tableau XXX : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSh) dans la sous-population femmes de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,592	,110	,406	,376	,807
EIM max	,565	,107	,558	,354	,775
IPS pressions hautes	,644	,115	,192	,418	,869
IPS pressions basses	,633	,115	,226	,407	,860

Dans cette sous-population féminine, l'étude de l'aspect prédictif d'une IMS par une courbe ROC n'est pas significative pour les 4 paramètres EIM moyenne, EIM max, IPS pressions hautes, IPS pressions basses. (Tableau XXX)

- **Avec les critères d'âge et de durée du diabète du protocole ALFEDIAM (soit un âge >60 ans ou une durée du diabète>10 ans)**

Le nombre est de 24 patientes (48%) avec 4 cas d'IMS soit une fréquence de 16,66%. Dans ce sous groupe féminin aux critères âge, durée diabète de l'ALFEDIAM : il n'y a aucune significativité de prédiction de l'IMS pour les 4 paramètres. (Tableau XXXI)

Tableau XXXI: Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh,IPSb) dans la sous-population femmes age durée ALFEDIAM de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,719	,123	,175	,478	,959
EIM max	,656	,106	,333	,449	,864
IPS pressions hautes	,538	,174	,816	,196	,879
IPS pressions basses	,550	,198	,757	,163	,937

B-Sous-population avec anomalies lipidiques

➤ **Sous-population avec dyslipidémie**

Comme défini dans la littérature, sous ce terme de dyslipidémie sont regroupés ceux avec au moins une anomalie lipidique (1 ou plusieurs) : cholestérol total élevé, triglycérides élevés, HDL cholestérol bas, LDL cholestérol élevé (453, 454)

➤ **Avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète>5ans)**

Cette sous-population correspond à 47 patients dont 18 présentent une IMS (9 femmes et 9 hommes). Aucune significativité n'a été notée pour la dyslipidémie comme facteur prédictif d'IMS (Tableau XXXII)

Tableau XXXII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh,IPSb) dans la sous-population avec dyslipidémie de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,643	,085	,103	,476	,810
EIM max	,599	,086	,260	,430	,767
IPS pressions hautes	,515	,090	,861	,338	,692
IPS pressions basses	,465	,090	,686	,289	,641

➤ **Avec les critères d'âge et de durée du diabète du protocole ALFEDIAM
(soit un âge >60 ans ou une durée du diabète >10 ans)**

Des 33 patients qui constituent ce sous-groupe, 11 présentent une IMS (4 femmes et 7 hommes)

Tableau XXXIII: Résultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec dyslipidémie de la population cible avec âge et durée du diabète

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,727	,089	,036	,552	,902
EIM max	,645	,096	,181	,457	,832
IPS pressions hautes	,457	,110	,688	,242	,671
IPS pressions basses	,366	,113	,215	,144	,587

L'EIMc est prédictive d'IMS en cas de dyslipidémie avec âge et durée ALFEDIAM p=0,036 IC95% [0,552-0,902] L'EIMc moyenne comme facteur prédictif d'une IMS a une sensibilité de 81,8% et spécificité de 68,2% avec VPP de 54,9% et VPN de 43,9%

La valeur seuil d'EIMc moyenne prédictive d'IMS positive est de 0,8050mm

L'IPS (pressions hautes ou basses) n'a aucune significativité dans la prédiction de l'IMS en cas de dyslipidémie même avec critères âge durée du diabète selon ALFEDIAM (Tableau XXXIII et Figure 103)

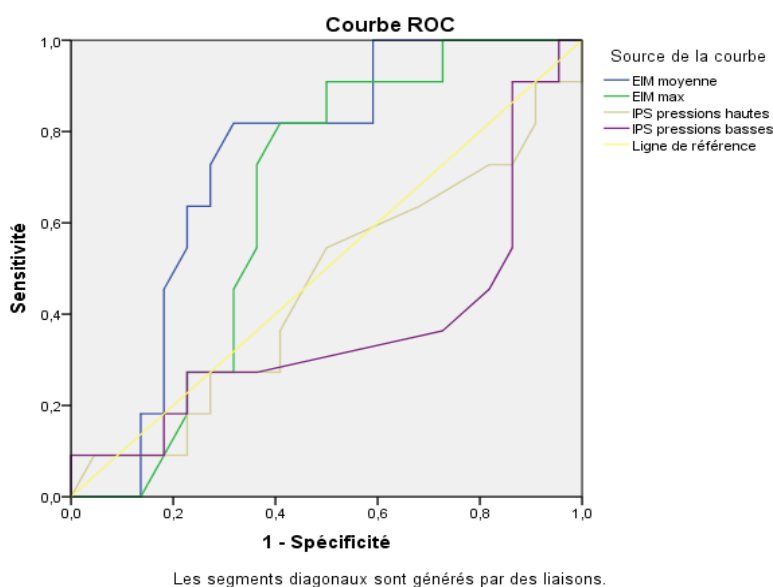


Figure 103 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec dyslipidémie de la population cible avec âge et durée du diabète

➤ **Etude des Sous-populations avec 1 seule Anomalie Lipidique (HDLc bas)**

L'étude des sous groupes avec une seule anomalie lipidique HDLc bas ou LDLc élevé, ou triglycérides élevés n'a été significative que pour le sous groupe HDLc bas ; c'est cette sous-population avec HDLc bas qui sera analysée

➤ **Avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète > 5ans)**

Sur 29 patients : 10 présentent une IMS (6 femmes et 4 hommes). Aucun outil EIMc ou IPS n'a montré de significativité quant à la prédiction de l'IMS dans ce sous groupe à HDLc bas avec critères d'âge et de durée de notre protocole $p > 0,05$ (Tableau XXXIV)

Tableau XXXIV : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec HDLc bas de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,584	,113	,463	,362	,806
EIM max	,592	,113	,422	,371	,813
IPS pressions hautes	,482	,122	,872	,243	,720
IPS pressions basses	,429	,122	,536	,189	,668

➤ **Avec les critères d'âge et de durée du diabète du protocole ALFEDIAM (soit un âge > 60 ans ou une durée du diabète > 10 ans)**

Sur les 18 patients de cette sous-population : 5 présentent une IMS (2 femmes et 3 hommes) (Tableau XXXV et Figure 104)

Tableau XXXV: Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec HDLc bas de la population cible avec age et durée ALFEDIAM

Zone sous la courbe

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,585	,146	,588	,299	,871
EIM max	,592	,137	,554	,325	,860
IPS pressions hautes	,346	,141	,324	,070	,622
IPS pressions basses	,154	,093	,027	,000	,337

Dans ce cas de figure avec HDLc bas chez des diabétiques d'âge > 60 ans et de durée > 10 ans (critères ALFEDIAM), il existe une significativité pour l'IPS pressions basses pour prédire

l'existence d'une IMS $p=0,027$ IC95% [0,000-0,337] ;La valeur seuil est de 0,845 avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 15,4% , une VPP de 84,7% et une VPN de 15,3%

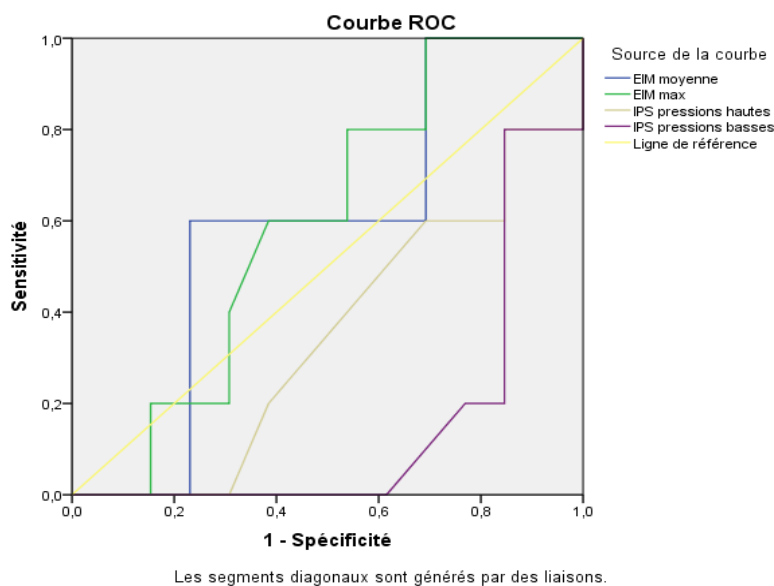


Figure 104 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSh) dans la sous-population avec HDLc bas de la population cible avec age et durée ALFEDIAM

C-Sous-populations avec NAC (Neuropathie Autonome Cardiaque)

- **Avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète >5ans)**

Sur les 10 patients de cette sous-population :3 présentent une IMS (1 femme et 2 hommes)
 Dans le cadre de notre protocole, dans le sous-groupe NAC positive, l'EIMc moyenne est significativement prédictive d'IMS $p=0,030$ IC95% [0,817-1,000]

L'EIMc moyenne comme facteur prédictif d'une IMS a une sensibilité de 100% et spécificité de 85,7% avec VPP de 54,1% et VPN de 44,6%

La valeur seuil d'EIMc moyenne prédictive d'IMS positive est de 0,815mm

L'IPS (pressions hautes ou basses) n'a aucune significativité dans la prédiction de l'IMS en cas de NAC (Tableau XXXVI et Figure 105)

Tableau XXXVI : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSh) dans la sous-population avec NAC de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,952	,069	,030	,817	1,000
EIM max	,810	,140	,138	,535	1,000
IPS pressions hautes	,381	,208	,569	,000	,788
IPS pressions basses	,357	,199	,494	,000	,747

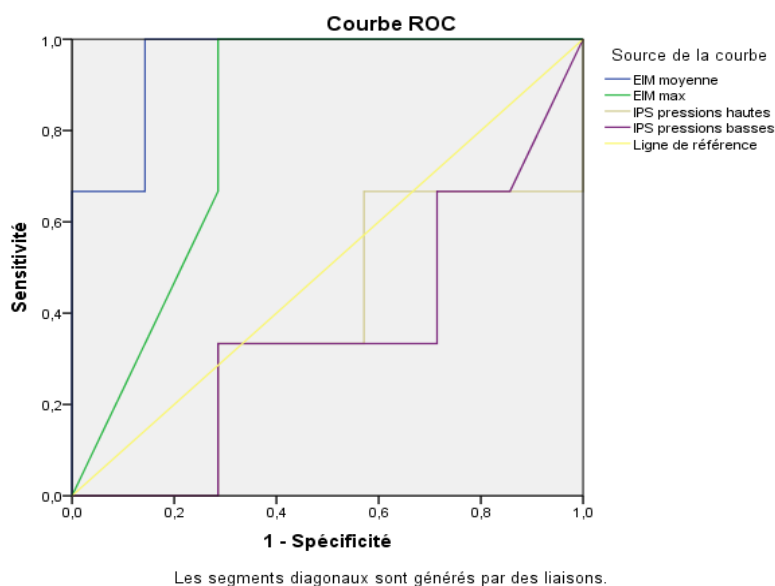


Figure 105 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSh) dans la sous-population avec NAC de la population cible

- **Avec les critères d'âge et de durée du diabète du protocole ALFEDIAM (soit un âge >60 ans ou une durée du diabète >10 ans)**

Sur les 8 patients de cette sous-population : 2 hommes présentent une IMS. Aucune significativité n'est retrouvée sur les différents outils EIMc et IPS pour prédire l'IMS en cas de NAC et selon les critères ALFEDIAM âge, durée du diabète (Tableau XXXVII)

Tableau XXXVII : Résultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy,EIM max,IPSh,IPSh) dans la sous-population avec NAC avec âge et durée ALFEDIAM de la population cible

Zone sous la courbe

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,917	,110	,096	,701	1,000
EIM max	,708	,183	,405	,351	1,000
IPSh pressions hautes	,500	,215	1,000	,078	,922
IPSh pressions basses	,417	,237	,739	,000	,881

D-Sous-populations avec Neuropathie Périphérique

- **Avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète >5ans)**

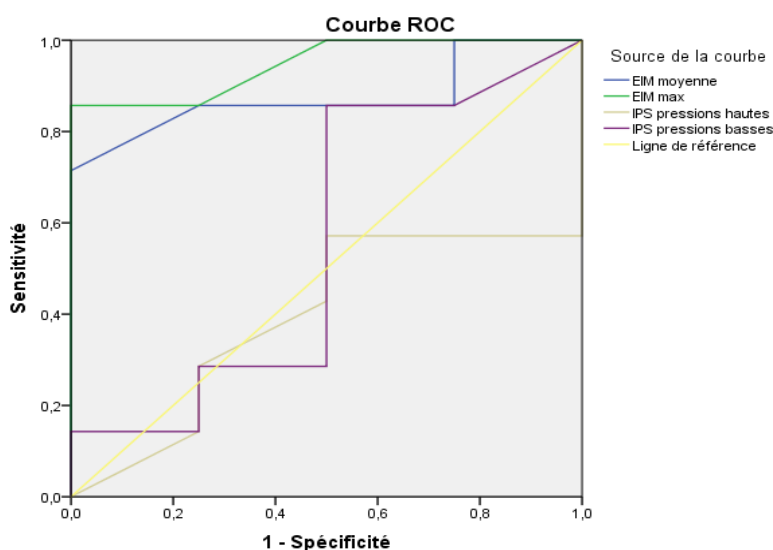
Sur les 11 patients de cette sous-population : 7 présentent une IMS (4 femmes et 3 hommes). Selon les critères d'âge et de durée de notre protocole, en cas de neuropathie périphérique, la mesure de l'EIMc moy et de l'EIMc max est significative pour prédire une

IMS: avec respectivement $p= 0,047$ avec $IC95\%[0,655-1,000]$ et $p=0,018$ avec $IC95\%[0,814-1,000]$. La valeur seuil de l'EIMc moy est de 0,770 mm avec une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 75%, une VPP de 53,7% et une VPN de 45,1%.

La valeur seuil de l'EIMc max est de 0,815 mm avec une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 100%, une VPP de 46,4% et une VPN de 52,3%.

Tableau XXXVIII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec neuropathie peripherique de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
IPS pressions hautes	,393	,177	,571	,045	,741
IPS pressions basses	,554	,202	,777	,157	,950
EIM max	,946	,068	,018	,814	1,000
EIM moyenne	,875	,112	,047	,655	1,000



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

Figure 106 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec neuropathie peripherique de la population cible

L'IPS (pressions hautes ou basses) n'a aucune significativité dans la prédiction de l'IMS en cas de neuropathie périphérique (Tableau XXXVIII et Figure 106)

➤ **Avec les critères d'âge et de durée du diabète du protocole ALFEDIAM (soit un âge >60 ans ou une durée du diabète >10 ans)**

Sur les 9 patients de cette sous-population : 6 présentent une IMS (3 femmes et 3 hommes) Selon les critères ALFEDIAM d'âge et de durée du diabète, seul l'EIM max est significativement prédictive d'une IMS en cas de neuropathie périphérique $p=0,028$ $IC95\%[0,870-1,000]$. La valeur seuil prédictive de l'EIM max est de 0,7850 mm avec une sensibilité de 83,3% et spécificité de 100%, une VPP de 47,5% et une VPN de 53%

Tableau XXXIX : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max,IPSh,IPShb) dans la sous-population avec neuropathie peripherique avec age et durée ALFEDIAM de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
IPS pressions hautes	,389	,202	,606	,000	,785
IPS pressions basses	,500	,239	1,000	,032	,968
EIM max	,972	,052	,028	,870	1,000
EIM moyenne	,889	,119	,071	,656	1,000

L'IPS (pressions hautes ou basses) n'a aucune significativité dans la prédiction de l'IMS en cas de neuropathie périphérique même avec les critères ALFEDIAM d'âge et de durée du diabète (Tableau XXXIX et Figure 107)

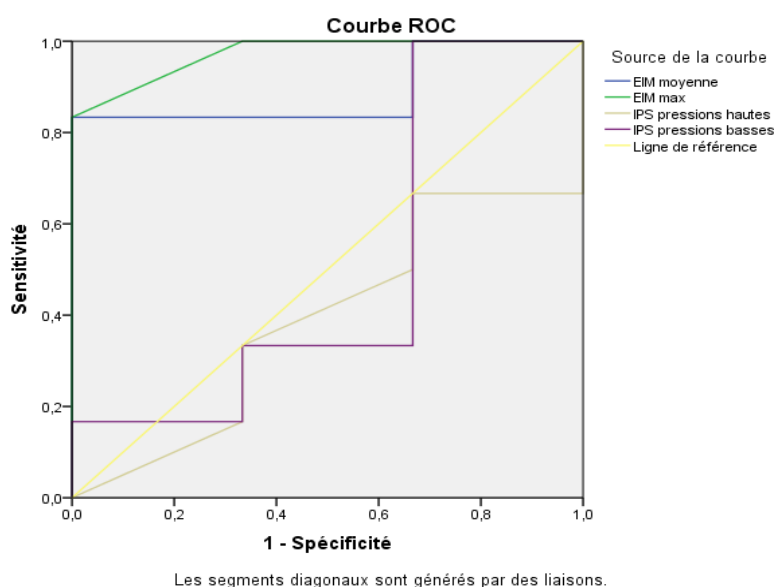


Figure 107 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max,IPSh,IPShb) dans la sous-population avec neuropathie peripherique avec age et durée ALFEDIAM de la population cible

E-Sous-populations avec obésité abdominale: RTH:TT/TH élevé

L'obésité abdominale a été appréciée dans notre étude par la mesure du tour de taille mais aussi par le rapport tour de taille sur tour de hanche: $RTH = TT/RH$

- **Avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète >5ans)**

Les patients avec RTH élevé sont au nombre de 47 dont 19 présentent une IMS (10 femmes et 9 hommes). Aucune significativité n'a été notée ni pour l'EIMc ni pour l'IPS dans ce

sous groupe avec obésité abdominale et aux critères d'âge et de durée de notre protocole (Tableau XL)

Tableau XL : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec obésité abdominale (RTH élevé) de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,627	,085	,143	,459	,794
EIM max	,588	,086	,308	,419	,757
IPS pressions hautes	,532	,089	,712	,358	,706
IPS pressions basses	,497	,088	,974	,324	,670

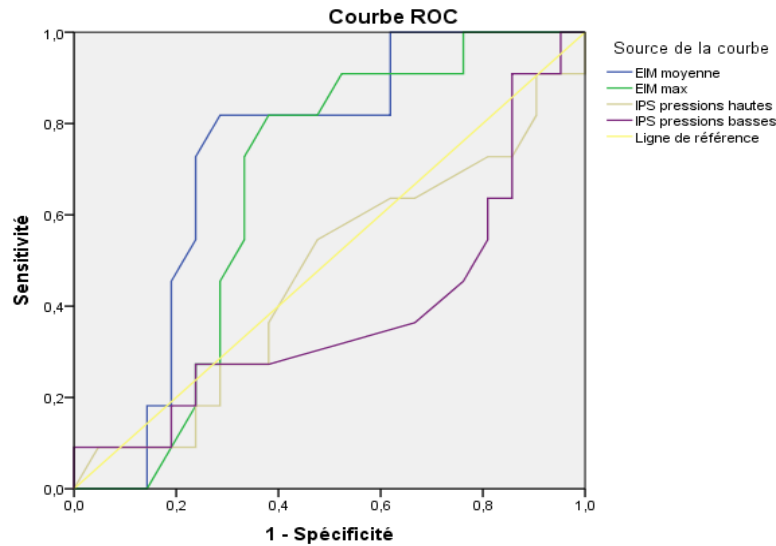
➤ **Avec les critères d'âge et de durée du diabète du protocole ALFEDIAM (soit un âge >60 ans ou une durée du diabète >10 ans)**

Sur 32 patients : 11 présentent une IMS (4 femmes et 7 hommes) Dans ce cas de figure avec les critères ALFEDIAM d'âge et de durée du diabète et en présence d'une obésité abdominale (avec un rapport tour de taille sur tour de hanches (RTH) élevé) seul l'EIMc moy est prédictive de la présence d'une IMS $p=0,041$ IC95% [0,541-0,904]. La valeur seuil prédictive d'EIMc moy est de 0,8050 mm avec une sensibilité de 81,8% et une spécificité de 71,4%; une VPP de 55,6% et une VPN de 45,1% (Tableau XLI et Figure 108)

Tableau XLI : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec obésité abdominale (RTH élevé) de la population cible avec âge et durée ALFEDIAM

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,723	,093	,041	,541	,904
EIM max	,656	,098	,153	,464	,847
IPS pressions hautes	,468	,111	,766	,251	,684
IPS pressions basses	,383	,112	,284	,163	,603

L'IPS n'est pas prédictif d'IMS en cas d'obésité abdominale (RTH élevé) même avec les critères ALFEDIAM âge et durée du diabète.



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

Figure 108 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec obésité abdominale (RTH élevé) de la population cible avec âge et durée ALFEDIAM

F-Sous-populations avec mediocalcose radiologique

La mediocalcose a été retrouvée radiologiquement dans 84 % des cas dans cette population cible

- Avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète >5ans)

Sur les 42 patients avec mediocalcose : 17 présentent une IMS (9 femmes et 8 hommes)

En cas de mediocalcose radiologique, seul l'EIMc moy est prédictive dans notre protocole $p=0,028$ IC95% [0,537-0,868] avec une sensibilité de 70,6% et une spécificité de 72% ; La valeur seuil d'EIMc moy est de 0,7600 mm avec VPP de 49,9% et VPN de 49%

Tableau XLII : Résultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec mediocalcose de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,702	,084	,028	,537	,868
EIM max	,646	,088	,112	,474	,818
IPS pressions hautes	,475	,094	,788	,291	,660
IPS pressions basses	,448	,094	,573	,263	,633

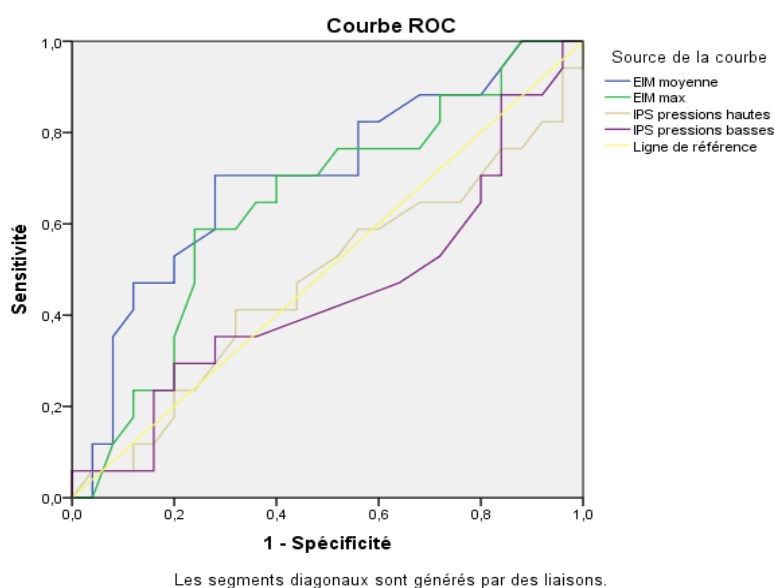


Figure 109 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec mediacalcosse de la population cible

L'IPS ne montre aucune significativité dans la prédiction d'une IMS en cas de mediacalcosse (Tableau XLII et Figure 109)

- avec les critères d'âge et de durée du diabète du protocole ALFEDIAM (soit un âge >60 ans ou une durée du diabète >10 ans)

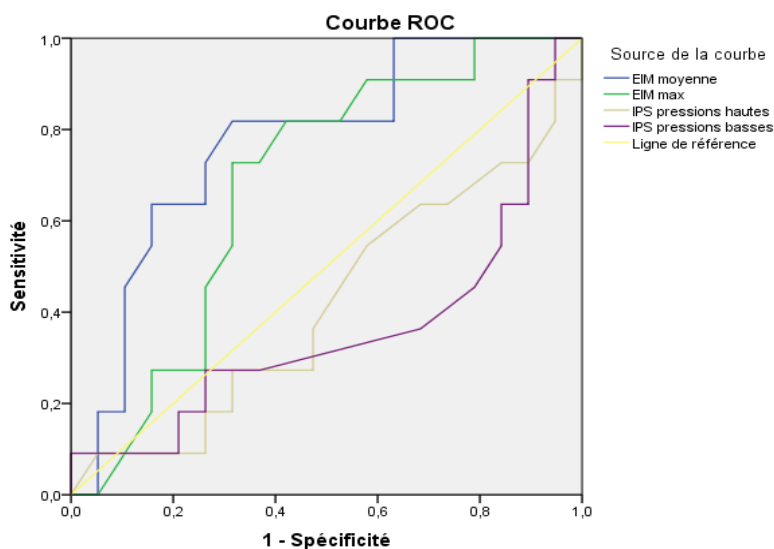
Tableau XLIII : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec mediacalcosse de la population cible avec age et durée ALFEDIAM

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,770	,089	,015	,595	,946
EIM max	,677	,099	,111	,482	,872
IPS pressions hautes	,416	,111	,451	,199	,634
IPS pressions basses	,361	,113	,212	,139	,584

Sur les 30 patients avec mediacalcosse et criteres age durée ALFEDIAM :11 presentent une IMS(4 femmes et 7 hommes)

Selon les critères âge et durée du diabète ALFEDIAM, en cas de mediacalcosse radiologique, l'EIMc moy est prédictive d'IMS; p= 0,015 IC 95% [0,595-0,946] avec une sensibilité de 72,7% et une spécificité de 73,7%

La valeur seuil d'EIMc moy est de 0,8150mm avec une VPP de 50,2% et une VPN de 48,6%. L'IPS n'est pas prédictif d'IMS en cas de mediocalcose radiologique même avec les critères ALFEDIAM en âge et durée du diabète (Tableau XLIII et Figure 110)



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

Figure 110 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec mediocalcose de la population cible avec age et durée ALFEDIAM

G-Sous-populations avec sédentarité

- Avec les critères d'âge et de durée du diabète de notre protocole (soit un âge de 35 à 75 ans et une durée du diabète >5ans)

Sur les 36 patients sédentaires : 11 présentent une IMS (6 femmes et 5 hommes)

Aucune significativité -pour la prédiction d'une IMS -ni pour l'EIMc ni pour l'IPS dans le sous groupe sédentarité dans le cadre de notre protocole (Tableau XLIV)

Tableau XLIV : Résultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSH, IPSb) dans la sous-population avec sédentarité de la population cible

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,671	,105	,107	,466	,876
EIM max	,611	,106	,295	,402	,819
IPS pressions hautes	,598	,108	,354	,387	,809
IPS pressions basses	,578	,112	,460	,359	,798

- avec les critères d'âge et de durée du diabète du protocole ALFEDIAM (soit un âge >60 ans ou une durée du diabète >10 ans)

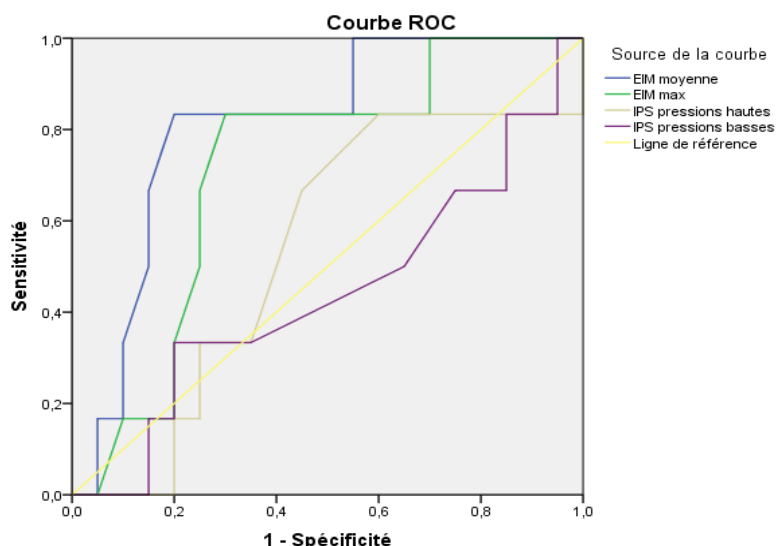
Sur les 26 patients sédentaires dans cette tranche d'âge et durée type ALFEDIAM : 6 présentent une IMS (2 femmes et 4 hommes)

Selon les critères ALFEDIAM (âge et durée du diabète), l'EIMc moy serait prédictive d'IMS dans ce sous groupe de sédentaires $p=0,024$ IC95% [0,624-0,993] avec une sensibilité de 83,3% et une spécificité de 80%

La valeur seuil d'EIMc moy est de 0,8050mm avec une VPP de 53,2% et une VPN de 47,4% (Tableau XLV et Figure 111)

Tableau XLV : Resultats courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec sédentarité de la population cible avec age et durée ALFEDIAM

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,808	,094	,024	,624	,993
EIM max	,712	,111	,121	,495	,930
IPS pressions hautes	,538	,133	,784	,276	,799
IPS pressions basses	,442	,142	,670	,164	,719



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

Figure 111 : Courbe ROC pour les 4 outils de mesure (EIMmoy, EIM max, IPSh, IPSb) dans la sous-population avec sédentarité de la population cible avec age et durée ALFEDIAM

H-Autres sous-populations

Les autres sous-populations restantes sont celles avec HbA1c élevée ou microalbuminurie ou rétinopathie ou obésité abdominale ou BMI élevé ou glycémie élevée ou cholestérol total élevé ou LDL cholestérol élevé ou triglycérides élevés ou indice d'atherogenicité élevé ou fibrinogène élevé ou uricémie élevée ou tabagisme ou HTA ou antécédents cardiovasculaires précoces ou surcharge athéromateuse carotidienne ou plaques carotidiennes athéromateuses ou avec un maximum de facteurs de risque (6 facteurs) ou avec 5 ou 6 facteurs de risque ou CRP positive ou population masculine avec dysfonction érectile.

Dans toutes ces sous-populations, aucune significativité dans la prédiction de l'IMS pour les 2 outils: EIMc ou IPS ($p > 0,005$) n'a été retrouvée.

Un tableau récapitulatif de nos résultats les plus significatifs selon notre protocole (population complète et sous populations) comparativement à la sous-population âge durée ALFEDIAM (population complète et sous-populations) est présenté dans le tableau XLVI.

TableauXLVI :Resultats de la population du protocole d'étude avec EE negative vs sous-population du protocole d'étude avec EE negative avec « age durée ALFEDIAM »

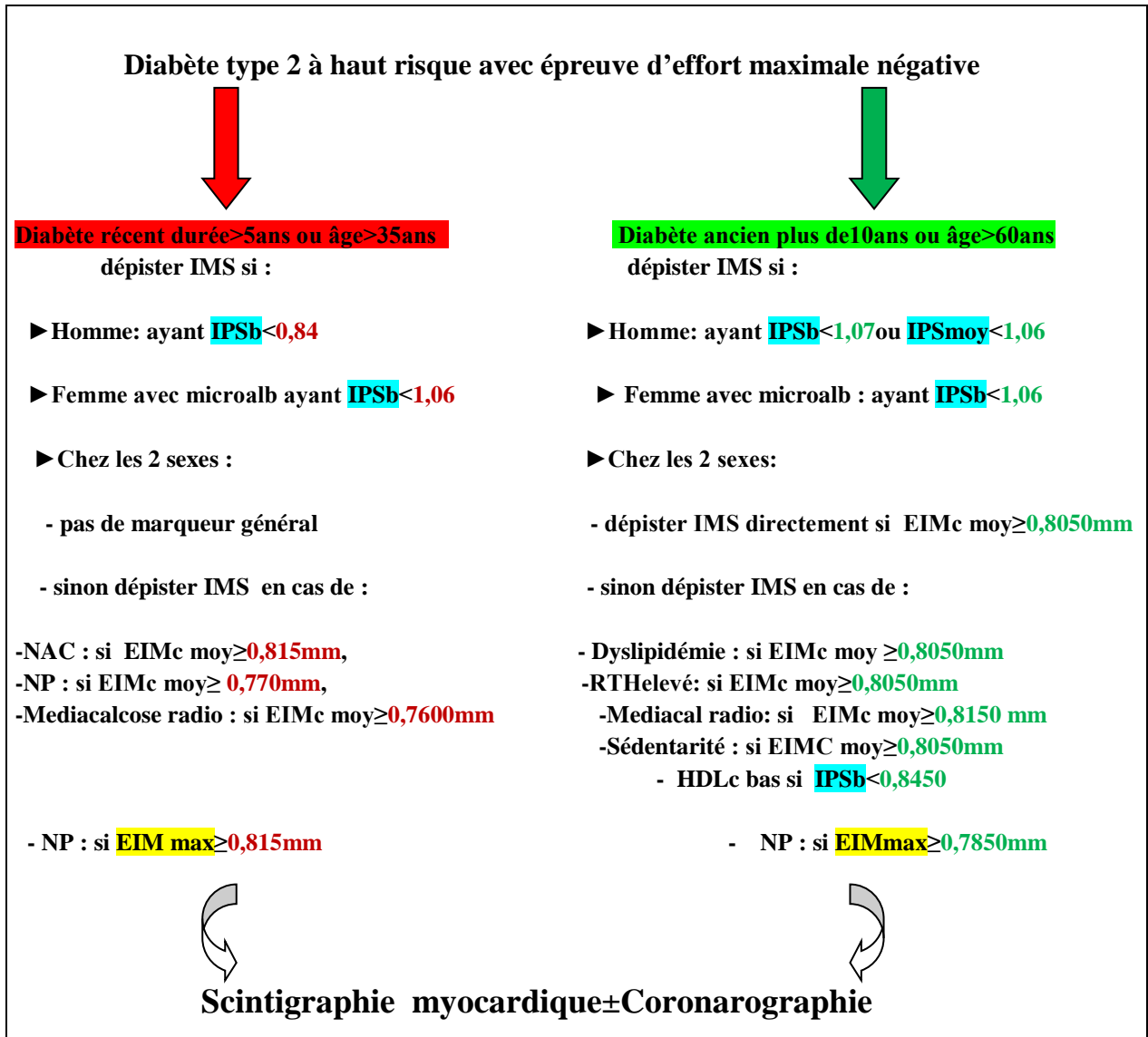
Protocole Population	Notre protocole age > 35 ans, durée > 5 ans, EE négative	Sous-population ALFEDIAM age durée age >60 ans, durée >10 ans, mais EE négative
Complète	n=50 Résultat non significatif : pas de seuil	n=34 EIMc moy = 0,8050 mm p = 0,033 Se= 81,8 % , Sp = 66,7% VPP=55,5 % , VPN = 43,4 %
Hommes	n=16 IPS b = 0,84 p=0 ,044 Se= 88,9% , Sp=14,3% VPP = 87,8% , VPN = 13,1 %	n= 11 IPS b= 1,07 p = 0,018 Se = 14,3 % , Sp= 25 % VPP = 37,3% , VPN = 63,6 % IPS moy = 1,062 p = 0,038 Se = 28,6 % , Sp = 25 % VPP = 56,2 % , VPN = 45,7 %
Femmes	n = 34 Résultat non significatif : pas de seuil	n = 24 Résultat non significatif : pas de seuil
Dyslipidémie	n = 47 Résultat non significatif : pas de seuil	n = 33 EIMc moy = 0,8050 mm p=0,036 Se= 81,8% , Sp = 68,2 % VPP= 54,9 % , VPN = 43,9 %
NAC	n = 10 EIMc moy = 0 ,815 mm p = 0,030 Se =100 % , Sp = 85,7% VPP= 54 ,1 % , VPN=44,6 %	n = 8 Résultat non significatif : pas de seuil
Neuropathie	n = 11 EIMc moy = 0,770 mm p= 0,047 Se =85,7 % , Sp = 75 % VPP = 53,7 % , VPN= 45 ,1 % EIMc max = 0,815 mm p = 0,018 Se =85,7% , Sp = 100 % VPP=46,4% , VPN = 52,3 %	n = 9 EIMc max = 0,7850 mm p = 0,028 Se = 83,3 % , Sp = 100% VPP = 47,5 % , VPN = 53%
RTH : TT/TH élevé	n = 47 Résultat non significatif : pas de seuil	n = 32 EIMc moy = 0,805 mm P = 0,041 Se = 81, 8 % , Sp = 71, 4 % VPP = 55,6 % , VPN = 45,1 %
Médiacalcose	n = 42 EIMc moy = 0,7600 mm p = 0,028 Se= 70,6 % , Sp=72 % VPP= 49,9% , VPN = 49 %	n = 30 EIMC moy = 0,8150 mm p= 0,015 Se = 72, 7 % , Sp=73,7 % VPP = 50, 2% , VPN = 48,6 %
HDLc Bas	n = 29 Résultat non significatif : pas de seuil	n= 18 IPS b= 0,8450 p = 0,027 Se = 80% , Sp= 15,4 % VPP= 84,7 % , VPN = 15, 3 %
Sédentarité	n = 36 Résultat non significatif : pas de seuil	n= 26 EIMc moy = 0,8050 mm p = 0,024 Se = 83,3 % , Sp = 80 % VPP = 53, 2 % , VPN = 47,4 %

Se:sensibilité Sp:specificité VPP:valeur predictive positive VPN :valeur predictive negative EIMc :epaisseur intima media carotidienne
EIMcmoy :EIMc moyenne EIMc max :EIMc maximale IPS b :index pression systolique à pressions basses IPS moy :IPS moyen

IV.3.3-Resultats pour les objectifs secondaires

IV.3.3.1- Protocole de dépistage de l'IMS

Nos analyses nous ont permis de faire ressortir des seuils de valeurs d'IPS et d'EIMc à signification prédictive de l'existence d'une IMS à partir desquels nous nous sommes proposés un protocole de dépistage de l'IMS type1 chez le diabétique type2 en prévention primaire. Ce protocole est décrit dans la figure 112.



Abreviations : IMS : ischémie myocardique silencieuse NP : neuropathie périphérique NAC : neuropathie autonome cardiaque RTH : rapport tour de taille/tour de hanche EIMc moy : épaisseur intima media carotidienne moyenne EIMc max : épaisseur intima media carotidienne maximale IPSb : index pression systolique à pressions basses IPS moy : index pression systolique moyen Mediacalrose radio : mediacalrose radiologique microalb : microalbuminurie

Figure 112: Algorithme de dépistage de l'IMS en prévention primaire chez le diabétique à haut risque dans le cadre d'une EE maximale négative

IV.3.3.2-Comparaison des sensibilités diagnostiques des 2 protocoles

- **1^{er} élément de comparaison : fréquence de l'IMS et distribution des populations :**

Si on applique à notre population de 90 patients notre protocole avec dépistage chez les patients à EE max négative et patients âgés de plus de 35ans et une durée de 5ans : la fréquence de l'IMS est de 38% .Il s'agit de 19 patients dont 10 femmes

Dans la sous population de notre protocole dite « ALFEDIAM âge durée » qui correspond à des patients ayant la même tranche âge ou durée que ceux de l'ALFEDIAM 2004 (âge >60ans ou ancienneté >10ans) ; la fréquence de l'IMS est de 31,4% .Cela correspond à 11 patients dont 4 femmes.

Si on applique a notre population de 90 patients le « veritable »protocole ALFEDIAM 2004 avec dépistage seulement chez les patients à EE non concluante ou litigieuse avec un âge de plus de 60 ans ou une durée se plus de 10ans, la fréquence de l'IMS est de 15,4%.Il s'agit de 2 patients (1 femme et 1homme)

Pour une meilleure precision statistique, nous avons préféré comparer les 2 protocoles : notre protocole et le protocole ALFEDIAM 2004 dans la même tranche d'âge ou durée du diabète soit chez les plus de 60 ans ou ayant plus de 10ans de diabète

La comparaison statistique de la distribution de ces 2 dernières populations à IMS positive même tranche âge ou durée (notre protocole n=35,protocole ALFEDIAM n=13) a révélé des moyennes voisines significativement comparables de manière unilatérale seulement (p=0,012) selon le test de Student (Tableaux XLVII et XLVIII)

Tableau XLVII Moyennes des 2 populations à IMS positive dans la meme tranche age >60ans ou durée du diabete>10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test de Student

	EE	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
IMS positive	negative	35	1,69	,471	,080
	litigieuse ou non concluante	13	1,85	,376	,104

Tableau XLVIII Taux de significativité de la comparaison des 2 populations à IMS positive dans la même tranche d'âge >60ans ou durée du diabète >10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test de Student

	Test de Levene sur l'égalité des variances		Test-t pour égalité des moyennes						
	F	Sig.	t	ddl	Sig. (bilatérale)	Différence moyenne	Différence écart-type	Intervalle de confiance 95% de la différence	
								Inférieure	Supérieure
IMS positive	6,859	,012	-	46	,276	-,160	,146	-,453	,133
			1,102						
			-	26,881	,232	-,160	,131	-,429	,109
			1,224						

Des tests non paramétriques ont également été réalisés vu l'effectif réduit de la population ALFEDIAM réelle avec EE non concluante ou litigieuse (n=13)
 Ces tests sont représentés par : le test de U de Mann-Whitney, test de Moses, test Z de Kolmogorov-Smirnov :seul le test de Moses présente une significativité unilatérale p=0,00 (Tableaux XLIX,L,LI et LII)

Tableau XLIX Moyennes des 2 populations à IMS positive dans la même tranche d'âge >60ans ou durée du diabète >10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test U de Mann-Whitney

	EE	N	Rang moyen	Somme des rangs
IMS positive	negative	35	23,46	821,00
	litigieuse ou non concluante	13	27,31	355,00
	Total	48		

Tableau L Taux de significativité de la comparaison des 2 populations à IMS positive dans la même tranche d'âge >60ans ou durée du diabète >10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test U de Mann-Whitney

	IMS positive
U de Mann-Whitney	191,000
W de Wilcoxon	821,000
Z	-,100
Signification asymptotique (bilatérale)	,271

Tableau LI : Taux de significativité de la comparaison des 2 populations à IMS positive dans la même tranche d'âge >60ans ou durée du diabète >10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test de Moses

		IMS positive
Intervalle du groupe de contrôle observé		25
	Signification (unilatérale)	,000
Intervalle du groupe de contrôle filtré		25
	Signification (unilatérale)	,000
Valeurs éloignées éliminées de chaque extrémité		1

Tableau LII : Taux de significativité de la comparaison des 2 populations à IMS positive dans la même tranche d'âge >60ans ou durée du diabète >10ans des 2 protocoles (notre protocole d'étude et protocole ALFEDIAM) selon le test Z de Kolmogorov-Smirnov

		IMS positive
Différences les plus extrêmes	Absolue	,160
	Positive	,160
	Négative	,000
Z de Kolmogorov-Smirnov		,494
Signification asymptotique (bilatérale)		,968

In fine, le dépistage selon notre protocole des sujets à EE négative est révélateur d'un pourcentage conséquent d'IMS.

La comparaison des 2 dispersions (population à IMS positive de notre protocole dite ALFEDIAM âge durée avec âge >60ans ou durée >10ans avec EE négative et véritable population à IMS positive ALFEDIAM 2004) est significative de manière uniquement unilatérale et non bilatérale (Tableau LI)

➤ **2ème élément de comparaison : comparaison des sensibilités diagnostiques des outils IPS et EIMc dans le dépistage de l'IMS des 2 protocoles**

La courbe ROC n'est pas significative pour le protocole ALFEDIAM 2004 (patients de plus de 60ans ou ancienneté de plus de 10ans avec EE litigieuse ou non concluante)

En effet aucun résultat significatif pour tous les outils (EIMmoy, EIMmax, IPSb, IPSH et IPSmoy) n'a été retrouvé ($p > 0,05$) en appliquant le protocole ALFEDIAM 2004 à notre population (Tableau LIII)

Ce dernier objectif secondaire ne peut donc être testé vu l'absence de résultats et on ne peut donc pas comparer les significativités diagnostiques des outils EIMc et IPS.

Tableau LIII: Resultats courbe ROC des outils EIMc IPS pour le depistage de l'IMS chez la population ALFEDIAM

Variable(s) de résultats tests	Zone	Erreur Std. ^a	Signif. asymptotique ^b	Intervalle de confiance 95% asymptotique	
				Borne inférieure	Borne supérieure
EIM moyenne	,682	,195	,430	,300	1,000
EIM max	,568	,212	,767	,152	,984
IPS pressions basses	,727	,134	,324	,464	,990
IPS pressions hautes	,455	,156	,844	,149	,760
IPS moy	,636	,145	,554	,352	,921

D'autres sous-échantillons spécifiques selon le sexe, selon la présence d'une dyslipidémie, d'une NAC, d'une neuropathie périphérique, d'une obésité abdominale ou d'une médialcalcosse n'ont pas révélé de significativité des outils EIMc ou IPS pour le dépistage de l'IMS selon le protocole ALFEDIAM 2004 contrairement à notre protocole. Les résultats comparatifs sur les 2 populations figurent dans le tableau LIV.

Tableau LIV: Tableau comparatif des resultats de la sous-population du protocole d'étude avec EE negative et « age et durée ALFEDIAM » vs sous population selon le protocole ALFEDIAM avec EE litigieuse ou non concluante

Protocole / Population	Sous-population ALFEDIAM age durée Age >60 ans , durée > 10 ans , mais EE négative	Véritable protocole ALFEDIAM Age >60 ans , durée > 10 ans , avec EE litigieuse ou non concluante
Complète	n =34 EIMc moy = 0,8050 mm p = 0,033 Se= 81,8 % , Sp= 66,7% VPP=55,5 % , VPN = 43,4 %	n = 13 Résultat non significatif : pas de seuil
Hommes	n= 11 IPS b = 1,07 p = 0,018 Se = 14,3 % , Sp= 25 % VPP = 37,3% , VPN = 63,6 % IPS moy = 1,062 p = 0,038 Se= 28,6 % , Sp= 25 % VPP = 56,2 % , VPN = 45,7 %	n = 4 Résultat non significatif : pas de seuil
Femmes	n = 24 Résultat non significatif : pas de seuil	n= 9 Résultat non significatif : pas de seuil
Dyslipidémies	n = 33 EIMc moy = 0,8050 mm p=0,036 Se= 81,8% , Sp = 68,2 % VPP= 54,9 % , VPN = 43,9 %	n= 12 Résultat non significatif : pas de seuil
NAC	n = 8 Résultat non significatif : pas de seuil	n = 7 Résultat non significatif : pas de seuil
Neuropathie	n = 9 EIMc max = 0,7850 mm p = 0,028 Se = 83,3 % , Sp= 100% VPP = 47,5 % , VPN = 53%	n = 4 Résultat non significatif : pas de seuil
RTH : TT/TH élevé	n = 32 EIMc moy = 0,805 mm P = 0,041 Se = 81, 8 % , Sp = 71, 4 % VPP = 55,6 % , VPN = 45,1 %	n = 13 Résultat non significatif : pas de seuil
Médiacalcose	n = 30 EIMc moy = 0,8150 mm p= 0,015 Se = 72, 7 % , Sp=73,7 % VPP = 50, 2% , VPN = 48,6 %	n = 9 Résultat non significatif : pas de seuil
HDLc Bas	n= 18 IPS b = 0,8450 p = 0,027 Sens = 80% , Specif = 15,4 % VPP= 84,7 % , VPN = 15, 3 %	n = 9 Résultat non significatif : pas de seuil

Abreviations :Se:sensibilité Sp:specificité VPP:valeur predictive positive VPN :valeur predictive negative EIMc :epaisseur intima media carotidienne EIMcmoy :EIMc moyenne EIMc max :EIMc maximale IPS b :index pression systolique à pressions basses IPS moy :IPS moyen

Chapitre V

DISCUSSION

V-DISCUSSION

V.1-Fréquence de l'IMS chez les diabétiques de type 2

Sur l'ensemble de nos 90 patients, la fréquence des anomalies de perfusion myocardique repérées à la scintigraphie (IMS et infarctus silencieux), tous résultats de l'épreuve d'effort confondus (positif ou négatif ou litigieux ou non concluant) est de 38,9% d'IMS et 2,2% d'infarctus silencieux.

A la seule épreuve d'effort positive, la fréquence est de 24,4 %. Elle est de 13,3 % lorsqu'elle est restreinte à la positivité simultanée des 2 tests, épreuve d'effort et scintigraphie.(Tableau LV ci-dessous)

Dans la littérature, les prévalences rapportées s'avèrent extrêmement variées, allant de 6,2 % à 58,3 %, dépendant de l'âge des patients, de l'ancienneté du diabète, du niveau de risque des populations et des outils de dépistage utilisés (Tableau LV)

Un taux de prévalence plus élevé retrouvé à la scintigraphie par rapport à l'épreuve d'effort dans notre étude est en accord avec les résultats de l'*IAEA Diabetes study (International AtomicEnergy Agency Diabetes study)*. Cette étude internationale menée en 2010 au sein d'une population dite en voie de développement répartie entre l'Afrique, l'Asie et l'Amérique latine, a révélé chez les patients diabétiques une prévalence plus élevée de l'IMS dépistée par scintigraphie myocardique de stress que par épreuve d'effort. (455, 456) D'une manière générale, lorsque l'épreuve d'effort était systématiquement suivie par la scintigraphie, les prévalences obtenues étaient plus élevées.

Dans l'étude DADDY-D, chez 520 diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire, la fréquence de l'IMS dépistée par l'épreuve d'effort seule était de 7,6 %. Elle était de 21,6 % dans la large population de 1123 sujets de l'étude DIAD ayant utilisé la scintigraphie. Dans l'étude DYNAMIT, le recours à la scintigraphie ou à l'épreuve d'effort a permis de dépister 21,5 % de cas d'IMS considérés comme positifs ou incertains. (155, 190, 199) (Tableau LV).

La plupart des études portant sur la coronaropathie silencieuse chez le diabétique soulignent un âge du patient supérieur à 60 ans ou une ancienneté du diabète supérieure à 10 ans, un âge supérieur à 60 ans est plus consensuellement associé à une coronaropathie chez le diabétique. Cette période d'âge est d'autant plus admise qu'une IMS chez un diabétique de plus de 60 ans est prédictive d'évènements cardiovasculaires 3,2 fois plus fréquente que chez un diabétique sans IMS

Le risque coronarien dépend également de la durée du diabète. Aussi bien chez l'homme que chez la femme ayant un diabète de plus de 10 ans d'évolution, le risque relatif de décès de nature coronaire est au moins trois fois plus élevé que chez les sujets non diabétiques d'âge comparable. (420, 457, 458)

En fonction de l'âge et de la durée du diabète, la fréquence est variable dans notre population. Si l'on considère l'IMS scintigraphiquement dépistée, la fréquence est de 17,8 % chez les sujets de moins de 60 ans, et de 21,1 % chez ceux de plus de 60 ans. Elle est de 20 % chez les sujets dont le diabète évolue depuis moins de 10 ans et de 18,9 % pour ceux dont le diabète dure depuis plus de 10 ans. (Tableau LV)

Tableau LV: Prévalence de l'IMS chez les diabetiques:données nationales et internationales

Etude (ref.)	Année	Méthode	Frequence /Prévalence globale (%)	Prévalence selon le test utilisé, observations
Abenavoli et al (459)	1981 16 DT2 hommes	EE Scintigraphie myocarde stress	58,3%(EE et/ou scintigraphie chez 12 patients) dont 7IMS donc 7/12=58,3%	EE :12,5% Scinti :41,3% EE+scinti :0%
Koistinen (460)	1990 136(64 DT2et 72 DT1)	EE scintigraphie myocarde stress	29,41%(40patients avec 1 ou plus tests)	EE :12,5% Scinti :22,8% EE+scinti+ :8,1%
Langer et al (461)	1991 58DT2hommes	EE Scintigraphie myocarde stress	17,24%(scinti apres holter ECG + ou EE +)	Avec NAC 36% Sans NAC 5%
Faglia et al MISAD group (188)	1997 MILAN Study 925 DT2 (735 DT2 suivis)	EE Scintigraphie myocarde stress		EE :12,1% Scinti :non précisé EE positive+ scinti positive :6,4%
Bouhouita-Guermeche (462)	1997 500DT(80DT1,420 DT2)(190DT ss ATCD angor)	EE	10%	
Bacci et al(39)	2002 206 DT2	EE	19%	Coronarographie :29%
Cosson et al (463)	2003 121 DT2	EE Scintigraphie myocarde stress	33,4%	EE :12,9% Scinti :16,8% EE+scinti :3,5%
DIAD study (155) Wackers et al	2004 1123DT2	Scintigraphie myocarde stress	21,6 %(IMS+infarctus)(5,9% modérés ou larges defects) 13,98 IMS type1	
Valensi et al French multicenter study(207)	2005 370 DT2	EE Scintigraphie myocarde stress	35,4%	EE :20,6% Scinti :25,7% EE+scinti :2,4%
Faglia et al (192)	2005 141 DT2	EE et echocardiographie de stress	21,4%	
Mekarnia(27)	2007 203DT2	EE Scinti graphie myocarde stress coronarographie	29,1% (IMS type1 et IMS type 3)	
Belhadj-Mostefa (28, 29)	2009 116 DT2	EE	29,31%	
Hernandez (106)	2011	Scintigraphie myocarde stress	21,9% IMStype1	
DYNAMIT (190) Lievre et al	2011 615 DT2	EE ou Scintigraphie myocarde stress	21,5% positivité ou petitsdefects(douteuse)	
Yaker 2014(464, 465)	2014 342 femmes DT1 +DT2	EE	28,95%	
FACTOR 64(195)	2014 899 DT2 +DT1	Coroscanner CAC et CCTA	11,9% (Modérée) et 10,7%(severe)	
DADDY-D (199)	2015 520 DT2	EE	7,6%	
Nibouche-Hattab(466)	2015 327 DT2	EEou Scintigraphie myocarde stress	6,2 % tous type IMS 7,7% IMS type1	
Prasad PRISMstudy(348)	2019 338 DT2	EE	23,1% IMS	
Notre etude	2022 90 DT2	EE Scintigraphie myocardique de stress	38,9% IMStype1 2,2% infarctus silencieux Frequence IMS : Moins60ans :17,8% Plus 60ans :21,1% Durée diabete<10ans :20% Durée diabete>10ans :18,9%	■ sur la population totale de 90patients EE : 24,4% Scinti :38,9% Scinti+EE : 13,33% ■sur la population cible de 50Patients à EE negative : Scinti :38%

DT2 :diabete type 2 DT1 :diabete type1 Scinti :scintigraphie EE :epreuve d'effort DIAD =Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects.DYNAMIT= Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes.DADDY-D= Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? .FACTOR64= Screening For Asymptomatic Obstructive Coronary Artery Disease Among High-Risk Diabetic Patients Using CT Angiography, Following Core 64 MISAD: Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes PRISM : Prévalence and Risk factors for Silent Myocardial ischaemia

Ainsi, l'âge supérieur à 60 ans et une durée du diabète supérieure à 10 ans ne sont pas des critères exclusifs de dépistage d'une IMS, des facteurs de risque spécifiques tels qu'énoncés dans les recommandations de l'ALFEDIAM 2004 devant être pris en considération(36)

Plusieurs études relatent l'apparition de complications cardiovasculaires chez les sujets ayant un diabète de type 2 d'une ancienneté inférieure à 10 ans voire dès sa découverte.(466-468)

Par ailleurs, dans une étude observationnelle suédoise récente ayant comparé une cohorte de 271,174 diabétiques de type 2 à une population contrôle de 1 355870 sujets, a révélé que les diabétiques de moins de 60 ans étaient sujets à un sur-risque d'évènements cardiovasculaires proportionnel au nombre présent des 5 facteurs de risque étudiés à savoir l'hémoglobine glyquée, la pression artérielle systolique, le LDL Cholestérol, l'activité physique et le tabagisme. L'excès de mortalité, les risques d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque étaient multipliés par des facteurs respectifs de 4.99, 7.69, 6.23 et 11.35.(214).Le risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques ne dépend donc pas exclusivement de l'âge des patients et de la durée du diabète, mais aussi de facteurs de risque éventuellement associés, susceptibles d'expliquer l'existence chez notre population d'une IMS chez des sujets de moins de 60 ans et ayant un diabète évoluant depuis moins de 10 ans.(214, 466-468)

V.2- Apport de la mesure de l'EIMc et de l'IPS dans la prédiction de l'IMS

Les résultats de notre protocole d'étude sont résumés dans le tableau XLVI

V.2-1 Apport de la mesure de l'EIMc moyenne dans la prédiction de l'IMS

A-Chez l'ensemble de la population de 35 à 75 ans

Dans la population d'étude de 50 patients à EE négative, tous âges et toutes durées du diabète confondus, il ressort que l'EIMc n'a pas de valeur contributive en tant que marqueur prédictif d'IMS selon la courbe ROC.

Dans la littérature, les résultats concernant l'apport de la mesure de l'EIMc dans la prédiction de l'IMS chez les diabétiques ne sont pas univoques.

Dans une sous-analyse d'une population de 4220 diabétiques de type 2, testant l'ajout de la mesure de l'EIMc dans le calcul du score de risque de Framingham sur 10 ans, les auteurs concluaient que l'EIMc moyenne n'apportait pas d'amélioration significative à la stratification du risque.(331)

Ailleurs, d'autres études portant spécifiquement sur l'IMS et les défauts myocardiques ont conclu que la mesure de l'EIMc était sans intérêt dans la prédiction des anomalies scintigraphiques myocardiques. (469, 470)

Enfin, en dehors de l'EIMc, d'autres études ont montré l'intérêt prédictif de la plaque athéromateuse carotidienne (470, 471) comme cette étude prospective anglaise portant sur 262 diabétiques de type 2 asymptomatiques, la plaque carotidienne était prédictive de la

prévalence, de la gravité et de l'étendue de l'athérosclérose coronarienne silencieuse sous-jacente, mais l'EIMc n'était pas significativement « prédictive » du score CAC.(471)

A l'inverse, d'autres travaux ont démontré l'intérêt de la mesure de l'EIMc chez les diabétiques de 35-75 ans quel que ce soit le résultat de l'épreuve d'effort, qu'elle soit positive, non concluante ou maximale négative comme c'est le cas dans notre protocole (350, 472-474)

C'est le cas d'une étude française portant sur 229 sujets diabétiques asymptomatiques, âgés de 35 à 75 ans, sur une période de 5 ans ayant apprécié le rôle de l'EIMc comparativement au score de Framingham pour la prédiction d'évènements cardiovasculaires et notamment d'ischémie myocardique silencieuse. Cette étude a conclu à une valeur prédictive de l'EIMc de 0,835mm (p =0.0015) avec une predictivité similaire au score de Framingham (Courbe ROC : aire sous la courbe 0,715 vs 0,720, respectivement).

De plus, le rajout de l'EIMc au score de Framingham augmentait sa valeur prédictive des évènements cardiovasculaires chez ces diabétiques de type2 asymptomatiques.(350)

La valeur de l'EIMc semble également prédire le degré de sténose carotidienne. Dans une population de 150 diabétiques de type 2 d'un âge moyen de 50±13ans et d'une durée du diabète de 14±13 ans, l'EIMcmoy était un facteur de prédiction de toute athérosclérose coronaire ou athérosclérose sténosante (p <0.01). La courbe ROC montrait un seuil de 0,62 mm d'EIMc moyenne pour prédire tout type d'athérosclérose coronarienne (obstructive ou non obstructive), avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 71%.

De plus, l'EIMc moyenne augmentait significativement avec le degré d'athérosclérose coronaire. Ainsi, pour prédire une sténose athéromateuse coronarienne, le seuil d'EIMc moyenne s'élevait à 0,67mm, avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 72% (472-474)

Enfin, une étude réalisée en Algérie et portant sur 203 diabétiques de type2 avec atteinte coronaire angiographique symptomatique ou asymptomatique a souligné l'intérêt prédictif de l'EIMc moyenne pour les sténoses coronariennes. La mesure de l'EIMc moyenne prédictive a révélé un seuil de 0,86mm avec une sensibilité 95,45%, une spécificité de 65,31%, une VPN de 82% et une VPP de 89,64%.(27)

B-Chez la population de plus de 60 ans ou durée du diabète supérieure à 10ans (critères ALFEDIAM en âge et durée)

Lorsque l'on considère la population de 34 patients à EE négative, exclusivement âgés de 60 ans et plus ou souffrant d'un diabète depuis plus de 10 ans, une EIMc moyenne de 0,8050 mm est significativement prédictive d'une IMS (p=0,033), avec une sensibilité de 81,8%, une spécificité de 66,7%, une VPP de 55,5% et une VPN de 43,4%

Dans la littérature, de nombreuses études confirment l'intérêt de la mesure de l'EIMc moyenne comme marqueur prédictif d'IMS chez les diabétiques de plus de 60ans ou chez ceux avec une ancienneté du diabète de plus de 10ans. Les valeurs de l'EIMc de prédiction de l'IMS retrouvées dans la littérature sont variables d'une étude à une autre.(21, 348, 349, 408, 475)

Dans une étude comparant les résultats de la mesure de l'EIMc à la scintigraphie myocardique au dipyridamole chez des diabétiques de type 2 asymptomatiques et à haut

risque cardiovasculaire, agés de 49 à 75 ans et ayant un diabète de durée supérieure à 10 ans, la fréquence de l'IMS s'était révélée plus grande chez les patients avec une EIMc élevée par rapport aux patients avec EIMc normale (64% vs 54%). Une augmentation de 0,1 mm de l'EIM était un élément prédictif d'une scintigraphie myocardique positive $p=0,0048$.

Pour une valeur de l'EIMc $< 0,55$ mm, la valeur prédictive négative de l'EIM était de 77 % et la sensibilité de 80 %.(21)

Dans une autre étude concernant des sujets diabétiques de type 2 asymptomatiques soumis à une épreuve d'effort et à un échodoppler des carotides, les auteurs ont conclu qu'une EIMc $\geq 0,69$ mm est prédictive d'IMS, avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 60%.

Dans un algorithme diagnostique proposé par les auteurs, il ressort que tout sujet diabétique dont la durée du diabète est supérieure à 10 ans, devrait bénéficier d'une mesure de l'EIMc et tout patient ayant une EIMc $\geq 0,69$ mm devrait se soumettre à une épreuve d'effort à la recherche d'une IMS.(475)

La relation éventuelle entre EIMc et IMS a été également étudiée lorsque cette dernière a été recherchée par coronographie.

Une étude transversale concernant 169 diabétiques de type 2 de plus de 60ans, asymptomatiques, a révélé une association significative entre une valeur seuil de l'EIMc moyenne de 1,05 mm et une sténose coronaire avec une sensibilité de 55% et une spécificité de 72% ($p=0.001$). L'EIMc moyenne en était un facteur prédictif indépendant. (476)

Dans une étude iranienne chez des sujets diabétiques asymptomatiques, les auteurs ont pu établir une relation quantitative entre l'épaisseur de l'intima média et le degré de sévérité de l'IMS. Ainsi, les valeurs d'EIMc prédictives correspondant à l'absence d'IMS, à une IMS d'étendue faible à modérée et à une IMS étendue sévère étaient respectivement de $0,85 \pm 0,18$ mm, $0,96 \pm 0,18$ mm et $1,06 \pm 0,23$ mm. (408)

Plus récemment, une autre étude est venue conforter l'intérêt prédictif de la mesure de l'EIMc dans la sévérité de l'étendue de l'IMS.

Chez 71 patients diabétiques de type 2 ayant un âge moyen de 65 ± 6 ans et au moins 2 facteurs de risque, l'EIMc était de $0,81 \pm 0,1$ mm lorsque l'IMS était de faible étendue, de $0,90 \pm 0,1$ mm lorsqu'elle était d'étendue modérée, et de $1,00 \pm 0,2$ mm lorsqu'elle était sévère. L'absence d'anomalies de perfusion myocardique était retrouvée pour des valeurs d'EIMc de $0,71 \pm 0,20$ mm.(349)

Enfin, la toute récente étude PRISM (*Prevalence and Risk factors for Silent Myocardial ischemia*) réalisée en Inde avait pour objectifs d'apprécier la prévalence de l'IMS et de rechercher des paramètres de risque cardiovasculaire potentiellement prédictifs d'IMS chez une population de 338 diabétiques de type 2 sans histoire coronarienne.

La prévalence de l'IMS retrouvée était de 23,07% et les facteurs de risques prédictifs indépendants étaient l'âge ≥ 50 ans, une ancienneté du diabète ≥ 10 ans, une dyslipidémie et une EIMc $\geq 0,70$ mm.

La valeur seuil de cette EIMc avait une sensibilité de 63%, une spécificité de 90%, une VPP de 65% et une VPN de 89%.(348)

C-Chez les groupes spécifiques

➤ En présence d'une dyslipidémie

Lorsqu'on considère l'ensemble des diabétiques tous âges et durées du diabète confondus avec la présence d'une dyslipidémie (n=47/50), on ne retrouve pas une épaisseur seuil de l'intima média à partir de laquelle il est possible de prédire l'existence d'une IMS.

Par contre chez ceux âgés de 60 ans et plus et ayant un diabète de durée supérieure à 10 ans, avec dyslipidémie (n=33/34) nous avons pu établir un seuil de l'EIMc prédictif d'une IMS.

Une interprétation possible à cette différence entre les 2 groupes est que plus que la dyslipidémie, c'est l'âge supérieur à 60 ans et la durée du diabète supérieure à 10 ans qui conditionnent la valeur de l'EIMc et partant la prédiction d'une IMS chez nos patients diabétiques. (278, 279, 282-284, 457, 458)

Dans la littérature, la dyslipidémie a souvent été signalée comme facteur additionnel à l'EIMc prédictif de l'IMS. Différents profils dyslipémiques associés à l'EIMc ont été rapportés, HDLc bas (349, 477), LDLc élevé (475), LDL/HDL (478), hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie (348), dyslipidémie (476, 479, 480). Les valeurs des EIMc prédictives d'une IMS en présence d'une dyslipidémie rapportées dans la littérature varient entre 0,69 mm et 1,08 mm (480).

Dans notre étude, le seuil à partir duquel l'EIMc est prédictive d'une IMS chez nos patients diabétiques de plus de 60 ans avec un diabète de durée supérieure à 10 ans et une dyslipidémie tous profils confondus est de 0,8050 mm. La sensibilité en est de 81,8%, la spécificité de 68,2%, la VPP de 54,9% et la VPN de 43,9%.

➤ En présence d'une neuropathie autonome cardiaque (NAC)

La présence d'une NAC chez nos diabétiques tous âges et durées du diabète confondus, confère à la mesure de l'EIMc moyenne une valeur prédictive d'IMS à partir d'un seuil supérieur à 0,815mm (p=0,030), avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 85,7%, une VPP de 54,1% et une VPN de 44,6%.

L'implication de la NAC dans la survenue de l'IMS du diabétique est largement rapportée dans la littérature depuis plus d'une vingtaine d'années. (461, 481-487)

Si la grande étude « *Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes* » (MISAD) parue en 1997, n'a pas trouvé d'association entre la NAC et les incidents cardiovasculaires du diabétique, depuis, de nombreuses publications en particulier celle de Valensi en 2001, ont confirmé l'association significative de la NAC aux événements cardiovasculaires majeurs. La NAC a même été reconnue comme étant un facteur prédictif majeur d'IMS dans the DIAD study en 2004. (155, 188, 488)

Concernant le rôle de la NAC dans le déterminisme de l'EIMc, plusieurs études ont conclu à son association positive à l'athérosclérose carotidienne et ceci indépendamment des facteurs de risque traditionnels chez le diabétique type 2. Ainsi, la NAC serait un marqueur d'athérosclérose subclinique dans le diabète de type 2. Si la NAC est la plus commune des complications du diabète représentant une importante cause de morbidité, la

pathophysiologie expliquant la mortalité élevée qu'elle induit n'est pas bien étayée. Le rôle imputé à l'IMS et à l'athérosclérose subclinique résultant de la NAC semble envisageable.(489)

➤ **En présence d'une neuropathie périphérique**

En présence d'une neuropathie périphérique, nous avons retrouvé des seuils d'EIMc moy et d'EIMc max significatifs pour prédire l'existence d'une IMS. Ces seuils sont respectivement de 0,770 mm et 0,815 mm chez l'ensemble de notre population diabétique. Chez les diabétiques de plus de 60 ans d'âge et de durée de diabète supérieure à 10 ans, le seuil de l'EIMc maximale de prédiction d'une IMS est de 0,7850 mm.

Les rapports entre la neuropathie périphérique et l'EIMc ont été diversement relatés dans la littérature. Pour certains, l'existence d'une neuropathie diabétique périphérique serait corrélée plutôt avec la rigidité artérielle qu'avec l'EIMc (38, 490-492)

Pour d'autres, il existe à l'évidence une relation positive entre la neuropathie diabétique périphérique et l'EIMc. L'EIMc a été régulièrement retrouvée significativement plus élevée en présence de la neuropathie périphérique qu'en son absence (493-495). Enfin, une corrélation à la fois entre la neuropathie périphérique d'une part et l'EIMc et la rigidité artérielle d'autre part a été rapportée.(494)

D'une étude relatant la physiopathologie exacte de la neuropathie périphérique diabétique et ses rapports étroits avec le système vasculaire, il ressort que la dysfonction endothéliale rencontrée au cours du diabète serait à l'origine de répercussions neuropathiques. (496)

➤ **En présence d'une médiacalcosse radiologique**

Le rôle de la médiacalcosse diabétique dans l'athérosclérose coronarienne du diabétique est rapporté dans la littérature. Dans l'étude *The Penn Diabetes Heart Study (PDHS)*, les auteurs ont retrouvé une association significative entre un $IPS \geq 1,40$ et un taux élevé du score calcique coronarien, reconnaissant à la médiacalcosse un phénotype à haut risque cardiovasculaire (497)

L'analyse d'une cohorte de 6986 sujets issue de la population du registre REACH, a révélé une association significative d'un IPS élevé ($IPS \geq 1,30$ ou $1,40$) à la mortalité cardiovasculaire chez les seuls diabétiques, confirmant le rôle délétère de la médiacalcosse en présence d'un diabète.(498)

Même si ces études omettent de décrire spécifiquement l'apport de l'EIMc en cas de médiacalcosse diabétique, il n'en demeure pas moins que l'association médiacalcosse-athérosclérose coronaire y est bien démontrée.(497, 498)

En cas de médiacalcosse radiologique, une EIMc moyenne $> 0,76$ mm s'est avérée significativement prédictive d'une IMS dans notre population d'étude avec EE maximale négative

V.2.2 Apport de la mesure de l'EIMc maximale dans la prédiction de l'IMS

L'épaisseur intima-média carotidienne maximale a une définition bien codifiée dans la littérature internationale en général et selon les bases du consensus de Manheim 2004-2006

en particulier. Ainsi, il est communément admis que l'EIMc maximale correspond au résultat le plus élevé des mesures de l'EIMc de la carotide commune gauche et de la carotide commune droite. La mesure de l'EIMc se fait sur le mur postérieur carotidien sur un 1cm environ, à au moins 5 mm de la bifurcation et en dehors de la présence d'une plaque. (274, 277).

Néanmoins, certaines sociétés d'échographie vasculaire à l'instar de la société japonaise médicale d'ultrasons ont proposé une définition tout autre, englobant la carotide commune, la carotide interne, le bulbe carotidien et aussi la plaque athéromateuse.(499, 500)

Plusieurs études ont rapporté l'intérêt de la mesure de l'EIM max dans la prédiction d'une éventuelle IMS, mais aucune d'elles n'a été réalisée dans un cadre d'épreuve d'effort maximale négative comme ce fut le cas dans notre travail. Ainsi une EIMc maximale élevée ,chez les sujets diabétiques, était régulièrement associée à une IMS(476, 478, 499, 501-505) ,voire à un risque d'évènements cardiovasculaires majeurs(504).Ailleurs,une EIMc maximale a été considérée comme facteur prédictif indépendant de sténose coronaire (476, 478, 499, 502, 503, 505).

Ayant démontré l'intérêt prédictif de l'EIMc maximale, selon la définition japonaise, chez le diabétique asymptomatique, certains auteurs ont proposé une méthode d'optimisation de la prédiction de l'existence de sténoses coronariennes silencieuses en incluant la valeur de l'EIMc maximale chez les diabétiques dans le score de stratification du risque cardiovasculaire(499, 503, 505).

Ainsi, Fujihara et al. ont proposé un score de risque appelé « *The Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine* » (JALS-ECC) associant la mesure de l'EIMc max et un score classique, Framingham risk score, ou UKPDS ou JALS-ECC. Une EIMc max $\geq 1,9$ mm rajoutée au score augmentait le taux de prédiction de la sténose coronarienne chez le diabétique de type2 asymptomatique de 32.4% pour Framingham risk score, de 19.9% pour le score UKPDS et de 51.7% pour le score JALS-ECC (503). Pour d'autres auteurs ,la mesure de l'EIMmax(definition japonaise) s'est avérée aussi corrélée à la sévérité d'une IMS chez des diabétiques type2 asymptomatiques(346)

Dans notre protocole, nous retrouvons l'EIM max comme marqueur prédictif d'IMS dans une seule sous-population : celle des diabétiques type2 avec neuropathie périphérique Les valeurs seuils sont de 0,815mm (p=0,018) avec une sensibilité de 85,7%, spécificité de 100%, une VPP de 47,6% et une VPN de 53%.

V.2.3- Apport de l'Index de pression systolique pour le dépistage de l'IMS

A- Chez l'ensemble de la population de 35 à 75 ans

Dans la littérature, il est rare que la mesure de l'IPS n'ait pas été prédictive de l'existence d'une IMS. Bagheri en 2007, concluait à l'absence de service rendu de la mesure conventionnelle de l'IPS pour le dépistage de l'IMS. Sur 598 patients testés, aucune relation significative n'a été notée entre l'IPS et les résultats du score calcique(506).Ailleurs, il n'a pas été non plus retrouvé de significativité entre les résultats de l'IPS à pressions hautes et la présence d'une IMS, que celle-ci ait été recherchée par scintigraphie myocardique ou par échographie de stress (507, 508)

En fait, de la majorité des études il ressort un lien étroit entre d'une part un IPS bas et d'autre part la survenue d'évènements cardiovasculaires en général et d'une IMS en particulier (11, 405-408, 501, 509-514)

Ainsi, l'étude de Rutter en 2002 a été la première à montrer une significativité de l'IPS par rapport au dépistage de l'IMS chez des diabétiques de type 2 asymptomatiques. Avec un suivi de 2,8 ans, les 86 patients de l'étude ont subi une épreuve d'effort, une mesure d'IPS « classique », un dosage de la microalbuminurie et le calcul du score de Framingham. Les évènements cardiovasculaires étaient significativement associés à un IPS bas ($p=0,014$), à la microalbuminurie ($p=0,046$) et au score de risque de Framingham à 10ans $>30\%$ ($p=0,035$). L'IPS avait une sensibilité de 50% pour prédire les évènements coronariens.(406)

Ailleurs, les troubles de la perfusion myocardique détectés à la scintigraphie et les sténoses coronariennes se sont avérés plus sévères chez les sujets ayant un IPS $< 0,90$ (11, 405, 408, 511, 512) avec le degré de sévérité de l'IMS dépendant du niveau de l'IPS(408).

Dans une étude portant sur 125 diabétiques de type 2 de sexe masculin sans antécédents de cardiopathie ischémique ayant subi une coronarographie indiquée par le résultat de l'épreuve d'effort, un IPS $< 0,9$ s'est avéré associé de manière indépendante à la présence d'une IMS et de sténoses coronaires (407).

La plupart des travaux rapportés dans la littérature ont été, en effet, menés à partir d'un seuil d'IPS prédéterminé $< 0,90$ pour étudier son rôle prédictif dans l'existence éventuelle d'anomalies de la perfusion myocardique (11, 405, 407, 501, 509, 512)

Rares sont les travaux dont le but était d'assigner une valeur seuil à l'IPS qui soit prédictive de coronaropathie, comme ce fut le cas dans notre étude (408, 513, 514)

Dans une étude rapportée par Sabedotti concernant 312 patients suspects de coronaropathie mais sans histoire coronaire connue, dont 24,4% étaient diabétiques, 156 d'entre eux présentaient une sténose coronaire significative, supérieure à 70 %. Un seuil d'IPS inférieur à 0,87 estimé sur la courbe ROC était prédictif de sténose avec une probabilité de 77,2 % (513)

Pour notre part, nous avons retrouvé chez notre population tous âges et durées de diabète confondus, un seuil d'IPS à pressions basses similaire, inférieur à 0,84 ($p=0,44$), comme valeur prédictive d'une IMS avec une sensibilité de 88,9%, une spécificité de 14,3%, une VPP de 87,5% et une VPN de 13,4%.

Néanmoins, nous n'avons retrouvé ces valeurs prédictives que chez la seule population masculine et pour les seules pressions basses. Nous n'avons pas en effet retrouvé un quelconque seuil d'IPS prédictif d'IMS lorsque celui-ci est calculé à partir de la pression la plus élevée au numérateur, méthode quasi-exclusivement utilisée dans la littérature. L'utilisation de la méthode à pressions basses que nous n'avons pas rencontrée dans la littérature, nous semble être une méthode de mesure de l'IPS plus sensible que la mesure conventionnelle à pressions hautes pour prédire la survenue d'une IMS chez les sujets diabétiques asymptomatiques.

B-Chez la population de plus de 60 ans ou avec durée du diabète supérieure à 10ans (ALFEDIAM –âge, durée du diabète)

Chez nos patients âgés de plus de 60 ans ou ayant un diabète de durée supérieure à 10 ans,

le seuil d'IPS à pressions basses à partir duquel il est permis de prédire une IMS est de 1,070 (p=0,018) avec une sensibilité de 14,3%, une spécificité de 25%, une VPP de 37,3% et une VPN de 63,6%. Ici un seuil d'IPS à pression moyenne (IPSmoy) a été retrouvé :il est de 1,062 (p=0,038), avec une sensibilité de 28,6%, une spécificité de 25%, une VPP de 56,2% et une VPN de 45,7%. Ces résultats n'ont été constatés que chez la population masculine

Dans la littérature, nous avons retrouvé une seule étude relative à l'IPS et concernant spécifiquement des sujets de plus de 60 ans. Il s'agit d'une étude menée chez des patients âgés de 60 à 80 ans, et recelant au moins 2 facteurs de risque (sexe masculin, tabagisme courant, hypertension, diabète, ou LDLc \geq 4.1 mmol/L), dans laquelle l'IPS était prédéterminé inférieur à 0,90. Parmi les 1070 sujets de l'étude, 36,5 % étaient diabétiques. La sous-population ayant un IPS<0,9 avait une prévalence plus élevée de sténoses carotidiennes et d'IMS, respectivement 14,3% vs 10,5%, et 16,2% vs 4,7%.(11)

C-Chez les groupes spécifiques

➤ Avec dyslipidémie

Avec un HDLc bas, nous avons retrouvé une significativité de l'IPsb (p=0,027) chez la population diabétique d'âge supérieur à 60ans ou de durée du diabète supérieure à 10ans. Le seuil prédictif d'IMS est de 0,8450, avec une sensibilité de 80%, une spécificité de 15,4%, une VPP de 84,7% et une VPN de 15,3%.

Très peu d'études se sont intéressées à la relation IPS-IMS spécifiquement chez des diabétiques dyslipidémiques, et avec ces critères d'âge et de durée du diabète.

La seule étude que nous avons pu observer concerne des sujets âgés de 60 à 80 ans, à haut risque cardiovasculaire, parmi lesquels des diabétiques dyslipidémiques. Chez les sujets ayant un IPS < 0,9, la prévalence des anomalies à l'épreuve d'effort était plus élevée chez les sujets ayant une hypo-HDLémie inférieure à 0,40 g/L (46,2%) et une hypertriglycéridémie supérieure à 1,5 g/L (26,1%)(11)

➤ Avec médiocalcose radiologique

Dans la littérature et notamment dans l'étude sur la revascularisation des diabétiques coronariens : l'étude *BARI2D*, il a été rapporté l'association d'un IPS élevé voire des artères incompressibles avec la survenue d'évènements cardiovasculaires et notamment coronariens chez le diabétique de type 2 (515, 516)

Ailleurs, il a été retrouvé une association significative entre un IPS \geq 1,40 et un niveau élevé du score calcique coronarien comme dans « *the Rancho Bernardo study* »(RBS) (497, 517)

Dans l'étude « *The Penn Diabetes Heart Study* »(PDHS) la définition d'une médiocalcose passe d'emblée par un IPS \geq 1,40 traduisant l'incompressibilité artérielle(497)

En ce qui nous concerne nous avons considéré la médiocalcose dans sa seule définition radiologique.En effet, la mesure de l'IPS chez le diabétique peut être biaisée par

l'existence d'une médiacalcosse. Classiquement élevé au-delà de 1,30 ou 1,40 en cas de médiacalcosse, l'IPS peut y être faussement normal voire bas (518)

En tout cas, de nos résultats il ressort que ni la médiacalcosse radiologique, ni des artères incompressibles n'ont fourni un résultat significatif pour le dépistage de l'IMS.

D-Cas particuliers d'index de pressions systoliques

Dans notre étude, nous avons testé plusieurs modèles de détermination de l'IPS : IPS à pressions hautes, IPS à pressions basses, IPS moyen et avons recherché une association entre chacun de ces modèles d'IPS et la présence d'une IMS.

➤ IPS à pressions basses (IPSb)

Dans la littérature, nous n'avons retrouvé aucune étude ayant porté sur l'IPS à pressions basses dans le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les diabétiques type 2 asymptomatiques.

Notre étude paraît être la première à comparer l'effet prédictif des 2 modèles d'IPS, à savoir pressions hautes vs pressions basses, dans le cadre du dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse de type 1 chez le diabétique de type 2. Ainsi, notre étude paraît être la première à montrer une association significative entre l'IPS non traditionnel calculé par pressions basses au numérateur et l'existence d'une IMS type 1 lorsque l'épreuve d'effort maximale est négative. (369, 373, 374)

➤ IPS moyen (IPSmoy)

Nous avons aussi introduit dans notre étude le calcul de l'IPS moyen, correspondant à la moyenne de la somme IPSb+IPSh, comme il est rapporté dans certaines études sur l'athérosclérose subclinique. (371, 450, 451)

De la même manière et à notre connaissance aucune étude n'a porté sur la relation IPS moy et IMS chez le diabétique asymptomatique de type 2, conférant ainsi à notre étude un caractère original. L'IPS moyen a été évoqué pour la première fois dans « la *MultiEthnic Study of Atherosclerosis* » (MESA). Les auteurs l'ont certes qualifié de marqueur prédictif d'athérosclérose subclinique mais sans pour autant préciser son intérêt prédictif des événements myocardiques silencieux, comme ce fut le cas dans notre travail. (371)

Nous avons, en effet, trouvé un IPS moyen < 1,06 prédictif d'IMS dans la population d'hommes diabétiques de type 2 à épreuve d'effort maximale négative, âgés de plus de 60 ans ou avec une durée de diabète de plus de 10 ans.

➤ Cas particulier des IPS à seuil « normal » prédictifs d'IMS (soit entre 0,9-1,30 (ou bien de 1-1,40 selon la définition ACCF/AHA).

Chez notre population masculine à risque ayant un diabète d'une durée de plus de 10 ans ou âgée de plus de 60 ans, nous avons retrouvé un seuil d'IPS à pressions basses prédictif d'IMS de 1,070. Un IPS normal peut donc être compatible avec la présence d'une IMS chez des diabétiques de type 2 à EE maximale négative.

Cette discordance a été relevée dans la littérature. Des anomalies vasculaires, notamment coronariennes ont été notées chez des patients diabétiques de type 2 en présence même d'un IPS normal (519)

Ailleurs, il a été souligné que le résultat de la mesure de l'IPS pourrait être biaisée chez les diabétiques à haut risque cardiovasculaire du fait de la médiacalcosse souvent associée concluant que des seuils « normaux » ne devraient pas éliminer une AOMI dans ces cas particuliers.(518, 520)

Ainsi pour éviter des biais et améliorer la méthode de mesure de l'IPS chez les diabétiques, des alternatives ont été proposées dans la littérature. En dehors de la mesure de la pression au gros orteil, de nombreux auteurs proposent d'élever le seuil de l'IPS de 0,9 à une valeur seuil de l'ordre de 1 à 1,1 ou d'utiliser l'IPS à pressions basses. Pour notre part, et au vu de nos résultats, nous considérons que la mesure de l'PS à pressions basses est une approche pertinente permettant d'améliorer la sensibilité de l'IPS dans le cadre de la prédiction de l'IMS chez les diabétiques de type 2 (378, 521-523)

V.3-Limites de notre étude

Notre étude est sujette à quelques limites. Il s'agit d'une étude transversale avec un échantillon de 90 patients diabétiques de type 2 ayant des dossiers complets avec épreuve d'effort, bilan biologique, scintigraphie myocardique de stress et échodoppler des carotides.

Après épreuve d'effort, la population d'étude « cible » à épreuve d'effort maximale négative, se réduit à un effectif de 50 patients.

Parmi ces 50 patients à EE maximale négative, seuls 19 d'entre eux présentent une ischémie myocardique silencieuse à la scintigraphie myocardique de stress.

Ainsi il serait souhaitable de vérifier nos résultats par une étude avec un échantillon beaucoup plus large.

VI-Recommandations et perspectives

À l'instar des autres pays, la prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie le faisant ainsi qualifier de véritable problème de santé publique de par les complications dégénératives qu'il engendre et notamment les complications cardiovasculaires. Parmi elles, certaines sont particulièrement à redouter du fait de leur caractère silencieux.

Il conviendra ainsi de proposer des recommandations de prise en charge du patient diabétique qui sont basées sur l'évaluation de son niveau de risque cardiovasculaire, incluant systématiquement la mesure de l'IPS et la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne, deux examens non invasifs et peu coûteux, susceptibles de prédire l'existence d'une ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique de type 2.

Cette stratégie aura pour finalité de sensibiliser d'abord les médecins généralistes, mais aussi internistes et diabétologues au versant silencieux des complications cardiovasculaires du diabétique de type 2.

A ce titre, il serait opportun d'envisager des stages d'apprentissage de la mesure de l'IPS et notamment l'IPS non traditionnel à pressions basses, destinés en particulier aux médecins généralistes.

Dans tous les cas de figure, une gestion optimale des soins comprenant la correction des facteurs de risque cardiovasculaire associés à la maladie doit être pour le médecin, l'exigence première en matière de prévention cardiovasculaire.

L'algorithme de dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse que nous proposons mérite d'être validé par une étude multicentrique qui inclurait un plus grand nombre de patients. Pour le moment et en ce qui nous concerne, nous envisageons de suivre nos patients de l'étude selon le même protocole de dépistage que nous avons établi.

VII-Conclusion

Depuis l'étude de Framingham, la stratification du risque cardiovasculaire et la recherche des complications macrovasculaires du diabète est devenue un objectif primordial chez tout diabétique de type 2.

L'histoire du dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse, pleine de controverses, est débattue depuis les années 1990.

En effet depuis la définition de Cohn en 1981, les études se succèdent pour mieux dépister cet évènement cardiovasculaire asymptomatique cliniquement et invisible électriquement, pourtant pourvoyeur d'évènements cardiovasculaires majeurs voire de décès.

Ainsi beaucoup d'algorithmes se sont succédés pour mieux dépister l'IMS type1, notamment en 2004 celui de l'Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des maladies Métaboliques « ALFEDIAM » (actuelle Société Francophone du Diabète « SFD »)

Actuellement, la méthode la plus recommandée dans la littérature est la mesure du score calcique par coroscanner, mais peu de centres bénéficient de cette technologie innovante.

C'est ainsi que nous avons opté pour deux outils de dépistage non invasifs représentés par l'épaisseur intima-media carotidienne et l'index de pression systolique.

Ces outils explorent deux lits vasculaires, terrains électifs de la macroangiopathie diabétique que sont les carotides et les artères des membres inférieurs.

Notre travail a abouti à l'élaboration d'un algorithme de dépistage de l'IMS à épreuve d'effort maximale négative chez des sujets diabétiques de type 2 asymptomatiques faisant ressortir des seuils cibles d'EIMc et d'IPS prédictifs de l'existence d'une IMS.

Tout au long de notre travail, nos résultats ont été comparés à l'algorithme proposé par l'ALFDIAM 2004.

Notre étude tire son originalité du fait qu'aucune étude n'a été rapportée dans la littérature relative au dépistage de la variante IMS type1 avec épreuve d'effort totalement négative. Cette variante dénommée « ischémie clandestine » dans la littérature (*clandestine ischemia ou true silent myocardial ischemia*) est définie par une épreuve d'effort négative et la présence de défauts de perfusion myocardique à la scintigraphie.

Par ailleurs, notre étude est la première à utiliser les 2 types d'IPS conventionnel (IPS à pressions hautes) et non conventionnel (IPS à pressions basses). L'IPS à pressions basses(IPSb) est non seulement un marqueur diagnostique d'AOMI mais aussi et surtout un marqueur pronostique cardiovasculaire.

De fait, et selon notre protocole dans un cadre d'EE maximale négative, chez les diabétiques âgés de plus de 35ans, avec une durée du diabète de plus de 5ans, un IPSb inférieur à un seuil de 0,84 s'est avéré prédictif d'une IMS chez les hommes et un IPSb inférieur à un seuil de 1,06 est prédictif d'IMS chez les femmes avec microalbuminurie.

Chez les diabétiques type 2 âgés de plus de 60 ans ou avec une durée du diabète de plus de 10ans, la mesure de l'EIMc moyenne supérieure ou égale à 0,805mm chez les 2 sexes est prédictive d'IMS et un IPS moyen inférieur à 1,06 est prédictif d'IMS chez les hommes

Enfin, les résultats de notre travail démontrent qu'un résultat négatif de l'épreuve d'effort chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire n'est pas suffisant pour exclure l'éventualité d'une IMS. Le recours à l'imagerie fonctionnelle (scintigraphie ou échographie de stress), voire au coroscaner comme de plus en plus recommandé par l'ESC depuis 2019 doit être de mise.

En définitive, notre protocole apporte une nouvelle approche d'un plan de prévention primaire. Cette approche est représentée par des « seuils d'alerte » de l'épaisseur intima media carotidienne et de l'index de pression systolique incitant au dépistage de l'IMS dans la condition d'une EE maximale négative.

Enfin, ce protocole a l'avantage d'être facile d'utilisation car basé sur des outils simples non invasifs et peu coûteux.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;183:109119.
2. OMS. Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS Algerie. 2018.
3. Belhadj M, Arbouche Z, Brouri M, Malek R, Semrouni M, Zekri S, et al. BAROMÈTRE Algérie: enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2019;13(2):188-94.
4. Payot L, Feuvre CL. Cardiopathie ischémique et infarctus chez le diabétique EMC - *Cardiologie* 2015;10(4):1-13 ([Article 11-030-R-30].).
5. Valensi P. La maladie coronarienne silencieuse chez les patients diabétiques Les nouvelles recommandations. *RMLG Revue médicale de Liège*. 2005;60(5-6):531-5.
6. Moret M, Moulin P. Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse des patients diabétiques: modalités et enjeux. *La Presse Médicale*. 2011;40(6):625-33.
7. Valensi P, Sachs R-N. Stratégie de dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*. 2001;3(2):123-9.
8. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(19):2020-45.
9. Touboul P-J, Labreuche J, Vicaud E, Belliard J-P, Cohen S, Kownator S, et al. Country-based reference values and impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness in a French population: the 'Paroi Arterielle et Risque Cardio-Vasculaire'(PARC) Study. *Cerebrovascular diseases*. 2009;27(4):361-7.
10. Zheng Z-J, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis:: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131(1):115-25.
11. Mostaza JM, González-Juanatey JR, Castillo J, Lahoz C, Fernández-Villaverde JM, Maestro-Saavedra FJ. Prevalence of carotid stenosis and silent myocardial ischemia in asymptomatic subjects with a low ankle-brachial index. *Journal of vascular surgery*. 2009;49(1):104-8.
12. Hayashi C, Ogawa O, Kubo S, Mitsuhashi N, Onuma T, Kawamori R. Ankle brachial pressure index and carotid intima-media thickness as atherosclerosis markers in Japanese diabetics. *Diabetes research and clinical practice*. 2004;66(3):269-75.
13. Bernstein EF, Fronek A. Current status of noninvasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *The Surgical clinics of North America*. 1982;62(3):473-87.
14. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute;

Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-e654.

15. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American journal of epidemiology*. 2005;162(1):33-41.

16. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95-105.

17. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1993;41(5):523-30.

18. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *Jama*. 1993;270(4):465-9.

19. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*. 2001;286(11):1317-24.

20. Dormandy JA. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC working group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc surg*. 2000;31:S1-S296.

21. Boucher B, Cerisier A, Bouchou K, Brulport-Cerisier V, Charmion S. Ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique de type 2: Valeur prédictive de l'épaisseur intima-media. *La Presse médicale* (1983). 2002;31(5):218-22.

22. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286-90.

23. Nossen J, Vierzigmann T, Weiss W, Lang E. Calcified plaque of the extracranial carotid arteries in comparison with traditional risk factors as a predictor for relevant coronary artery stenoses. *Herz*. 2001;26(7):454-60.

24. Choi S-W, Shin M-H, Yun W-J, Kim H-Y, Lee Y-H, Kweon S-S, et al. Association between hemoglobin A1c, carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and peripheral arterial disease in Korean type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2011;25(1):7-13.

25. Wakabayashi I, Masuda H. Association of pulse pressure with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Blood pressure*. 2007;16(1):56-62.

26. Berrah A. Prevalence of peripheral arterial disease in Algeria (PRAMIAL study). *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2012;1(4):88.

27. Mekarnia A. Apport du complexe intima-media dans la prédiction des lésions coronaires angiographiques chez le diabétique type 2 [These de doctorat en sciences médicales]: Université d'Alger; 2007.

28. Belhadj-Mostefa A. Identification précoce de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique de type 2 par des moyens non invasifs [These de doctorat en sciences médicales]: Université de Constantine 2007.

29. Belhadj-Mostefa A, Bourahli M, Touati F, Nguyen M, Roula D, Valensi P. Relations entre fonction endothéliale et microcirculation périphériques et neuropathie autonome cardiaque chez les diabétiques de type 2. *Diabetes & metabolism*. 2009;35:A37.

30. Valensi P, Henry P, Boccara F, Cosson E, Prevost G, Emmerich J, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus

Position Paper of the French-speaking Society of Diabetology (SFD) and the French Society of Cardiology (SFC), in collaboration with the French Society of diagnostic and Interventional Cardiac and Vascular Imaging (SFICV). *Diabetes Metab*. 2021;47(2).

31. Valensi P, Henry P, Boccara F, Cosson E, Prevost G, Emmerich J, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus
Position Paper of the French-speaking Society of Diabetology (SFD) and the French Society of Cardiology (SFC). *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;114(2):150-72.
32. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffman U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2009;2(6):675-88.
33. Aboyans V, Lacroix P, Laskar M. L'index de pression systolique, un puissant marqueur de risque d'AOMI. *La Presse Médicale.* 2004;33(16):1090-2.
34. Hussain A, Ballantyne CM, Nambi V. Zero coronary artery calcium score: desirable, but enough? *Circulation.* 2020;142(10):917-9.
35. Mortensen MB, Gaur S, Frimmer A, Bøtker HE, Sørensen HT, Kragholm KH, et al. Association of age with the diagnostic value of coronary artery calcium score for ruling out coronary stenosis in symptomatic patients. *JAMA cardiology.* 2022;7(1):36-44.
36. Puel J, Valensi P, Van Belle E, Halimi S, Vanzetto G. Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique: Recommandations conjointes SFC/ALFEDIAM. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux.* 2004;97(4):338-57.
37. Nguyen M, Pham I, Valensi P, Cosson E. Validation de l'algorithme de recherche d'une ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique de type 2: performances de l'épreuve d'effort et de la scintigraphie et l'échographie de stress. *Diabetes & metabolism.* 2010;36:A51.
38. Kim MK, Baek KH, Song KH, Kwon HS, Lee JM, Kang MI, et al. Exercise treadmill test in detecting asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism journal.* 2011;35(1):34.
39. Bacci S, Villella M, Villella A, Langialonga T, Grilli M, Rauseo A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *European journal of endocrinology.* 2002;147(5):649-54.
40. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *European heart journal.* 2007;28(24):2967-71.
41. Aparicio REA, Ball J, Yiallourou S, Venkataraman P, Marwick T, Carrington MJ. Imaging-guided evaluation of subclinical atherosclerosis to enhance cardiovascular risk prediction in asymptomatic low-to-intermediate risk individuals: A systematic review. *Preventive Medicine.* 2021;153:106819.
42. Coutinho RQ, Montarroyos UR, Barros IMLd, Guimarães MJB, Leão APD, Costa LOBF, et al. Exercise Testing, Family History, and Subclinical Atherosclerosis Markers for Cardiovascular Risk Reclassification in Middle-Aged Women. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2021;34:383-92.
43. Nie F, He J, Cao H, Hu X. Predictive value of abnormal ankle-brachial index in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice.* 2021;174:108723.
44. Fujiyoshi A, Zaid M, Barinas-Mitchell E. Is Measuring Risk Marker Progression Useful for Cardiovascular Disease Prediction? *Cerebrovascular diseases.* 2021;50(6):752-5.
45. Drouin P, BLICKLE J-F, CHARBONNEL B, ESCHWEGE E, GUILLAUSSEAU P-J, editors. Diagnostic et classification du diabète sucré: Les nouveaux critères. *Annales médicales de Nancy et de Lorraine;* 2000.

46. Spinas G, Lehmann R, editors. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. Forum Médical Suisse; 2001: EMH Media.
47. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Supplement 1):S62-S9.
48. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(Supplement 1):S11-S61.
49. Rigalleau V, Monlun M, Foussard N, Blanco L, Mohammedi K. Diagnostic du diabète. *EMC-Traité de Médecine*. 2021;25(2):1-7.
50. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2020;41(2):255-323.
51. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement_1):S81-S90.
52. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
53. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. World Health Organization, 2011.
54. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S13-S28.
55. Rodier M. Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*. 2001;25(2):91.
56. Institut National de Santé Publique Algerie. Transition Epidémiologique et Impact sur la Santé en Afrique du Nord. Projet TAHINA .Enquete nationale de santé. 2005.
57. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.
58. Accili D, Talchai SC, Kim-Muller J, Cinti F, Ishida E, Ordelheide A, et al. When β -cells fail: lessons from dedifferentiation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18:117-22.
59. Karaca M, Magnan C, Kargar C. Functional pancreatic beta-cell mass: involvement in type 2 diabetes and therapeutic intervention. *Diabetes & metabolism*. 2009;35(2):77-84.
60. Saxena R, Voight B, Lyssenko V, Burt N, de Bakker P, Chen H, et al. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316(5829):1331-6.
61. Ndiaye FK, Ortalli A, Canouil M, Huyvaert M, Salazar-Cardozo C, Lecoœur C, et al. Expression and functional assessment of candidate type 2 diabetes susceptibility genes identify four new genes contributing to human insulin secretion. *Molecular metabolism*. 2017;6(6):459-70.
62. Hernández EÁ, Kahl S, Seelig A, Begovatz P, Irmeler M, Kupriyanova Y, et al. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(2):695-708.
63. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(1):14-23.
64. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An integrated view of immunometabolism. *Cell*. 2018;172(1-2):22-40.

65. Ferdaoussi M, Abdelli S, Yang J-Y, Cornu M, Niederhauser G, Favre D, et al. Exendin-4 Protects β -Cells From Interleukin-1 β -Induced Apoptosis by Interfering With the c-Jun NH2-Terminal Kinase Pathway. *Diabetes*. 2008;57(5):1205-15.
66. Sato J, Kanazawa A, Watada H. Type 2 diabetes and bacteremia. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2017;71(Suppl. 1):17-22.
67. Plaisance V, Brajkovic S, Tenenbaum M, Favre D, Ezanno H, Bonnefond A, et al. Endoplasmic reticulum stress links oxidative stress to impaired pancreatic beta-cell function caused by human oxidized LDL. *PloS one*. 2016;11(9):e0163046.
68. Dayeh T, Ling C. Does epigenetic dysregulation of pancreatic islets contribute to impaired insulin secretion and type 2 diabetes? *Biochemistry and Cell Biology*. 2015;93(5):511-21.
69. Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2018;2018(502):26-32.
70. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014: World Health Organization; 2014.
71. Schlienger J-L. Type 2 diabetes complications. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*. 2013;42(5):839-48.
72. Romon I, Jouglu E, Weill A, Eschwège E, Simon D. Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine-Étude Entred 2001. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2009(42-43):469-72.
73. Group DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
74. Group UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
75. Maillard LC. Action des acides amines sur les sucres; formation des melanoidines par voie methodique. *Comptes R Acad Sci(Paris)*. 1912;154:66-8.
76. Garcia C, Feve B, Ferre P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes & metabolism*. 2010;36(5):327-38.
77. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
78. Avitabile NA, Banka A, Fonseca VA. Glucose control and cardiovascular outcomes in individuals with diabetes mellitus: lessons learned from the megatrials. *Heart failure clinics*. 2012;8(4):513-22.
79. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England journal of medicine*. 2008;359(15):1577-89.
80. Grimaldi A, Hartemann A. Guide pratique du diabète: Elsevier Health Sciences; 2019.
81. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New England journal of medicine*. 2008;358(6):580-91.
82. BARI2D. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *New England journal of medicine*. 2009;360(24):2503-15.

83. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1614-9.
84. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213-23.
85. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circulation research*. 2006;99(10):1044-59.
86. Beer S, Ruiz J. Prévenir les complications du diabète de type 2: des recommandations Evidence-Based à la réalité Patient-Based. *Rev Med Suisse*. 2005;1:1492-8.
87. Wong TY, Simó R, Mitchell P. Fenofibrate—a potential systemic treatment for diabetic retinopathy? *American journal of ophthalmology*. 2012;154(1):6-12.
88. Detournay B, Simon D, Guillausseau P-J, Joly D, Verges B, Attali C, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France: prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2012;38(2):102-12.
89. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2011;5(5):1-34.
90. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
91. Waller BF, Palumbo PJ, Lie J, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years: Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *The American Journal of Medicine*. 1980;69(4):498-506.
92. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SS, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1995;91(4):979-89.
93. Robertson WB. Atherosclerosis in person with hypertension and diabetes mellitus. *Lab invest*. 1968;18:538-51.
94. Pajunen P, Taskinen M-R, Nieminen MS, Syväne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2000;86(10):1080-5.
95. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*. 2000;43(5):632-41.
96. Mueller HS, Cohen L, Braunwald E, Forman S, Feit F, Ross A, et al. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation*. 1992;85(4):1254-64.
97. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samara J, Worley S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(4):920-5.
98. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34.
99. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
100. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. 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) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.

101. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European journal of preventive cardiology*. 2003;10(4):S1-S10.

102. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *The Lancet*. 2006;368(9529):29-36.

103. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:65-71.

104. Williams KA, Taillon LA, Carter Jr JE. Asymptomatic and electrically silent myocardial ischemia during upright leg cycle ergometry and treadmill exercise (clandestine myocardial ischemia). *The American journal of cardiology*. 1993;72(15):1114-20.

105. Coma-Canella I, Martínez-Caro D, Cosín-Sales J, Fernandez-Jarne E, Velloso MJG, Gimenez M. Clandestine ischemia in patients with vasospastic angina. *Coronary artery disease*. 2000;11(5):383-90.

106. Hernández C, Candell-Riera J, Ciudin A, Francisco G, Aguadé-Bruix S, Simó R. Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10(1):1-7.

107. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Bermejo B, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, Canela T, et al. Prognosis of “clandestine” myocardial ischemia, silent myocardial ischemia, and angina pectoris in medically treated patients. *The American journal of cardiology*. 1998;82(11):1333-8.

108. Master AM. A simple exercise tolerance test for circulatory efficiency with standard tables for normal individuals. *Amer J Med Sci*. 1929;177:223-43.

109. Kemp GL, Ellestad MH. The incidence of “silent” coronary heart disease. *California Medicine*. 1968;109(5):363.

110. V. Spagnoli, S. Manzo-Silberman. Ischemie myocardique silencieuse. *EMC - Cardiologie*. 2019;14(1):1-10 [Article 1-030-C-10].

111. Nitenberg A. Dysfonction endothéliale chez les patients diabétiques: Mise en évidence, potentiel pathogène, quels traitements? *La Presse Médicale*. 2005;34(21):1654-61.

112. Waeber B, Feihl F. La dysfonction endothéliale: un marqueur du risque cardiovasculaire: *Cardiologie préventive. Médecine et hygiène*. 2002;60(2383):561-5.

113. Valensi P, Chanu B, Cosson E. Insuffisance coronaire, cardiomyopathie et neuropathie autonome cardiovasculaire chez le diabétique : dépistage. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2017; 14(2):1-10 [Article -366-J-20].

114. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali J-R. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes*. 1993;42(7):1017-25.

115. Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Attali J-R, Antony I. Impairment of coronary microvascular dilation in response to cold pressor-induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes*. 2001;50(5):1180-5.

116. Nguyen MT, Pham I, Valensi P, Rousseau H, Vicaut E, Laguillier-Morizot C, et al. Flow-mediated-paradoxical vasoconstriction is independently associated with asymptomatic myocardial ischemia and coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13(1):1-11.
117. Meiltz A, Ciaroni S. L'ischémie myocardique silencieuse: un silence assourdissant: *Cardiologie. Revue médicale suisse*. 2005;1(9):613-6.
118. Pellegrin M, Mazzolai L, Berthelot A, Laurant P. Dysfonction endothéliale et risque cardiovasculaire. L'exercice protège la fonction endothéliale et prévient la maladie cardiovasculaire. *Science & sports*. 2009;24(2):63-73.
119. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43.
120. Lairez O. Comment et quand dépister l'ischémie myocardique chez le patient diabétique? Les nouveaux outils d'imagerie. *soc-nephrologie.org*. 2012.
121. Stéphane Manzo-Silberman , Patrick Henry. Faut-il dépister la maladie coronaire chez le diabétique et comment ?2018. Available from: <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0035025-faut-il-depister-maladie-coronaire-chez-diabetique-comment>.
122. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2010;31(20):2501-55.
123. Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, Fagret D, Benhamou PY, Cordonnier D, 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(1):19-26.
124. Steinberg EH, Madmon L, Patel CP, Sedlis SP, Kronzon I, Cohen JL. Long-term prognostic significance of dobutamine echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: results of a 5-year follow-up study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(5):969-73.
125. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115(13):1769-76.
126. Jacqueminet S, Barthelemy O, Rouzet F, Isnard R, Halbron M, Bouzamondo A, et al. A randomized study comparing isotope and echocardiography stress testing in the screening of silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes & metabolism*. 2010;36(6):463-9.
127. Kamalesh M, Feigenbaum H, Sawada S. Challenge of identifying patients with diabetes mellitus who are at low risk for coronary events by use of cardiac stress imaging. *American heart journal*. 2004;147(4):561-3.
128. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989;80(1):87-98.
129. L. Perdrix, A. Chauderge. Ischémie myocardique : quelle imagerie? *La revue du praticien medecine generale*. 2018;32(994):74-5.
130. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant

and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *European heart journal*. 2019;40(39):3215-7.

131. Dekker M. Le cœur du diabétique - Faut-il dépister la maladie coronaire chez le patient diabétique? 2019. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0027678-coeur-diabetique-faut-il-depister-maladie-coronaire-chez-patient-diabetique>.

132. Dupuy O, Hauret L, Bonnevie L, Bordier L, Mayaudon H, Bauduceau B. Intérêt du score calcique coronaire par scanner multicoupes dans le dépistage de la coronaropathie diabétique. *Diabetes & metabolism*. 2002;28(5):421-5.

133. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes*. 2009;58(11):2642-8.

134. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.

135. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron Beam Computed Tomographic Coronary Calcium Scanning: A Review and Guidelines for Use in Asymptomatic Persons. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74(3):243-52.

136. Valensi P, Eder V. Score calcique coronarien chez les diabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2015;9(4):391-7.

137. Douek P, Moulin P. Le score calcique: vers une meilleure prédiction du risque cardiovasculaire en 2014. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2014;26(2):72-7.

138. Bordier L, Dupuy O, Leberre J-P, Garcia C, Duval F, Mayaudon H, et al. Les calcifications coronaires au cours du diabète: Coronary artery calcification in diabetes mellitus. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2009;3(3):261-6.

139. Bernard Bauduceau, Bordier L. Intérêt diagnostique et pronostique du score calcique coronaire chez les patients diabétiques. 2018. Available from: <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0034656-interet-diagnostique-pronostique-score-calcique-coronaire-chez-patients>

140. Anderson KM, Wilson P, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356-62.

141. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5.

142. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald Ae, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*. 2003;24(11):987-1003.

143. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *European heart journal*. 2008;29(18):2244-51.

144. Malik S, Zhao Y, Budoff M, Nasir K, Blumenthal RS, Bertoni AG, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *JAMA cardiology*. 2017;2(12):1332-40.

145. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with

representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal*. 2021;42(34):3227-337.

146. Tay SY, Chang P-Y, Lao WT, Lin YC, Chung Y-H, Chan WP. The proper use of coronary calcium score and coronary computed tomography angiography for screening asymptomatic patients with cardiovascular risk factors. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-8.

147. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *New England journal of medicine*. 2010;362(10):886-95.

148. Gillmann H, Sachsse B. Studies on myocardial infarct and diabetes mellitus. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 1959;84:2070-2.

149. Margolis JR, Kannel WB, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM. Clinical features of unrecognized myocardial infarction—silent and symptomatic: eighteen year follow-up: the Framingham study. *The American journal of cardiology*. 1973;32(1):1-7.

150. Agar J. Silent myocardial infarction in diabetes mellitus. *Medical Journal of Australia*. 1962;2(8):284-5.

151. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10–11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1551-9.

152. Christiaens L. Stratégie de dépistage de l'ischémie silencieuse chez le diabétique asymptomatique. *Imagerie en coupes du cœur et des vaisseaux*: Springer; 2013. p. 45-54.

153. Jaussaud J, Douard H, Catargi B. Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique. *Réalités Cardiologiques*. 2013;294.

154. Young LH, Frans JT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(15):1547-55.

155. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1954-61.

156. Legrand L, Le Feuvre C. Quand et comment rechercher l'ischémie myocardique chez le diabétique? *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux-Pratique*. 2019;2019(274):2-7.

157. Drouin P, Issa-Sayegh M. Coronaires et diabète. *Recommandations de l'Alfédiem*. *Diabète Metab*. 1995;21:446-51.

158. Recommandations de l'ANAES. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. *Diabète Metab*. 1999;25(Suppl 2):1-64.

159. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2007. *Diabetes Care*. 2007;30:1.

160. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ, for ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2729-36.

161. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122(25):2748-64.

162. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes Care*. 2012;35(1):S11-S63.

163. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, Banu I, Chiheb S, Balta C, et al. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2101-7.

164. Zhao Y, Wong ND. Screening subclinical coronary artery disease with noninvasive modalities in patients with diabetes. *Cardiovascular Endocrinology*. 2015;4(4):120-6.
165. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement_1):S11-S66.
166. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins: Diabète de type 2 de l'adulte. Mars. 2014:2014-04.
167. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;38:S4.
168. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement_1):S60-S71.
169. Haute Autorité de Santé. guide du parcours de soin :Maladie coronarienne stable. 2016.
170. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement_1):S75-S87.
171. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S86-S104.
172. American Diabetes Association. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(9):2045-7.
173. American Diabetes Association Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42:S7.
174. Henry P. Recommandations ESC/EASD 2019 sur le diabète -Convergences et divergences - Le point de vue du cardiologue.2019. Available from: diabetologiepratique.com/journal/article/0036527
175. Valensi P. Recommandations 2019 sur diabète, pré-diabète et maladies cardiovasculaires. Société Européenne de Cardiologie (ESC), Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD), . revue cordiam n°34, Avril/Mai 2020
176. Cochrane A, Holland W. Validation of screening procedures. *British medical bulletin*. 1971;27(1):3-8.
177. Prakash C Deedwania. Silent myocardial ischemia: Prognosis and therapy. 2016.
178. Gehi AK, Ali S, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Inducible ischemia and the risk of recurrent cardiovascular events in outpatients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Archives of internal medicine*. 2008;168(13):1423-8.
179. Deedwania PC. Silent ischemia predicts poor outcome in high-risk healthy men. *American College of Cardiology Foundation Washington, DC*; 2001. p. 80-3.
180. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *The American journal of cardiology*. 1985;55(1):16-24.
181. Ekelund L-G, Suchindran CM, McMahan RP, Heiss G, Leon AS, Romhilt DW, et al. Coronary heart disease morbidity and mortality in hypercholesterolemic men predicted from an exercise test: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14(3):556-63.
182. Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, Tuomainen T-P, Rauramaa R, Salonen R, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(1):72-9.
183. Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, Blair SN, Cooper KH. Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *The American journal of cardiology*. 2000;86(1):53-8.
184. Sheps DS, McMahan RP, Becker L, Carney RM, Freedland KE, Cohen JD, et al. Mental stress-induced ischemia and all-cause mortality in patients with coronary artery

disease: results from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia study. *Circulation*. 2002;105(15):1780-4.

185. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *European heart journal*. 2005;26(14):1402-9.

186. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *European heart journal*. 2006;27(6):713-21.

187. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):298-304.

188. Faglia F, Favales F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba P, et al. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group: Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1997;79:134-9.

189. Acampa W, Petretta M, Daniele S, Del Prete G, Assante R, Zampella E, et al. Incremental prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):307-12.

190. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011;12(1):1-7.

191. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(7):627-34.

192. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *American heart journal*. 2005;149(2):e1-e6.

193. Fornengo P, Bosio A, Epifani G, Pallisco O, Mancuso A, Pascale C. Prevalence of silent myocardial ischaemia in new-onset middle-aged Type 2 diabetic patients without other cardiovascular risk factors. *Diabetic Medicine*. 2006;23(7):775-9.

194. Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T, Momose A, Yoshizawa K, Shigematsu S, et al. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *American heart journal*. 1992;123(1):46-53.

195. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(21):2234-43.

196. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2011;32(16):1986-93.

197. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology—clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2015—executive summary. *Endocrine Practice*. 2015;21(4):413-37.
198. Valensi P, Cosson E. It is not yet the time to stop screening diabetic patients for silent myocardial ischaemia. *Diabetes & metabolism*. 2010;36(2):91-6.
199. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P, et al. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *European journal of internal medicine*. 2015;26(6):407-13.
200. Diamond GA, Kaul S, Shah PK. Screen testing: cardiovascular prevention in asymptomatic diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(19):1915-7.
201. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Müller-Brand J, Jeger R, et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(10):1001-10.
202. Vanzetto G, Halimi S, Ormezzano O, Steidel J, Belle L, BOIZEL R, et al. Étude d'une stratégie de détection de l'ischémie silencieuse chez les patients diabétiques: suivi à 18 mois du registre ARCADIA. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 2007;100(10):845-52.
203. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Pelissero G, Solerte SB, et al. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetic patients. *Internal and emergency medicine*. 2012;7(3):257-66.
204. Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *New England journal of medicine*. 2014;370(16):1514-23.
205. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *New England journal of medicine*. 2012;367(25):2375-84.
206. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR, Group UKPDS. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical science*. 2001;101(6):671-9.
207. Valensi P, Pariès J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs R-N, Vanzetto G, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2722-7.
208. Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali J-R, Valensi P. Prognosis for coronary stenoses in patients with diabetes and silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1313-4.
209. Valensi P. Faut-il encore dépister la maladie coronaire chez les diabétiques asymptomatiques et comment ? . Réalités cardiologiques # 320_Septembre 2016_Cahier 1 [Internet]. 2016. Available from: <https://www.realites-cardiologiques.com/2016/10/21/faut-depister-maladie-coronaire-chez-diabetiques-asymptomatiques-comment>.
210. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353(9153):617-22.

211. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England journal of medicine*. 2003;348(5):383-93.
212. Buse JB, Group AS. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *The American journal of cardiology*. 2007;99(12):S21-S33.
213. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 2010;362(17):1563-74.
214. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England journal of medicine*. 2018.
215. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7.
216. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World journal of diabetes*. 2014;5(4):444.
217. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1396-400.
218. Cosson E, Nguyen M, Chanu B, Balta S, Takbou K, Valensi P. The report of male gender and retinopathy status improves the current consensus guidelines for the screening of myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013;23(6):557-65.
219. Cosson E, Avignon A, Nguyen M, Jan P, Sultan A, Valensi P. Intérêt d'un score de risque d'ischémie myocardique silencieuse chez les diabétiques de type 2. Mise au point et validation dans deux cohortes françaises indépendantes. *Diabetes & metabolism*. 2009;35:A35.
220. Docan M-R, Cosson E, Eder V, Banu I, Jaber Y, Rezki A, et al. Score calcique coronaire élevé: un outil décisionnel pour le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse du diabétique? *Diabetes & metabolism*. 2015;41:A36.
221. Valensi P, Sachs R, Lormeau B, Taupin J, Ouzan J, Blasco A, et al. Silent myocardial ischaemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients. *Diabetes & metabolism*. 1997;23(5):409-16.
222. Al-Daydamony MM, El-Tahlawi MA, Shawky A. Can myocardial performance index predict the presence of silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients? *Echocardiography*. 2016;33(12):1823-7.
223. Pereira B, Morel O, Blondet C, Grunebaum L, Goichot B, Merrien N, et al., editors. Facteurs prédictifs de l'existence d'une ischémie myocardique silencieuse chez le patient diabétique. Intérêt de l'évaluation de la surface de l'oreillette gauche. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*; 2008: Elsevier.
224. Giovacchini G, Cappagli M, Carro S, Borrini S, Montepagani A, Leoncini R, et al. Microalbuminuria predicts silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013;40(4):548-57.
225. Tarkun Il, Çetinarslan B, Cantürk Z, Tarkun P, Ağaçdiken A, Komsuoğlu B. Homocysteine concentrations in type 2 diabetic patients with silent myocardial ischemia: a predictive marker. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2004;18(3):165-8.

226. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, De Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054-e91.
227. Martin-du Pan RC, Despont J-P. La protéine C-réactive hypersensible (CRPhs): un nouveau facteur de risque de maladie coronarienne? *Revue médicale de la Suisse romande*. 2002;122(3):163-6.
228. Sultan A, Cristol J, Pochic J, Boegner C, Dieudonné JTD, Mariano-Goulard D, et al. Ostéoprotégérine et Risque d'Evènements Cardiovasculaires dans une Population de Diabétiques à Haut Risque: Étude Prospective à Trois Ans. *Diabetes & metabolism*. 2008;34:H26.
229. Hamano K, Abe M, Komi R, Kobayashi S. N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for predicting silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus independent of microalbuminuria. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2010;26(7):534-9.
230. Blacher J. Marqueurs biologiques de l'inflammation et de l'endothélium: variations endogènes et effets des hormones exogènes. *Médecine Thérapeutique/médecine de la reproduction*. 2005;7(1):25-8.
231. Mallat Z, Tedgui A. Inflammation et athérosclérose. *Le Courrier de l'Arcol et de la SFA* (3). 2001;2(avril/mai/juin 2001).
232. Hsieh M-C, Tien K-J, Chang S-J, Perng D-S, Hsiao J-Y, Chen Y-W, et al. High-sensitivity C-reactive protein and silent myocardial ischemia in Chinese with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57(11):1533-8.
233. Temessek A, Sehli N, Khadraoui E, Tertek H, Jlassi H, Demnati S, et al. Ischémie myocardique silencieuse et CRPus chez le diabétique type 2. *Diabetes & metabolism*. 2012;38:A43.
234. Honda Y, Wakabayashi K, Sato T, Ikeda N, Komatsu Y, Sato K. Serum C-reactive protein and urine albumin level associated with silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *European heart journal*. 2017;38(suppl_1).
235. Morel O. CRP et risque coronaire. *Réalités Cardiologiques # 299_Février 2014_Cahier 1*. 2014.
236. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*. 2007;28(19):2375-414.
237. Guardado-Mendoza R, Jimenez-Ceja L, Pacheco-Carrasco MF, Aguayo-Godinez A, Molina-Padilla J, Villa-Godinez G, et al. Fibrinogen is associated with silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta cardiologica*. 2009;64(4):523-30.
238. Xiong W-X, Shen Y, Dai D-P, Lu L, Zhang Q, Zhang R-Y, et al. Clinical utility of the ratio between circulating fibrinogen and fibrin (ogen) degradation products for evaluating coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Chinese medical journal*. 2015;128(06):727-32.
239. Borson-Chazot F, Guadagnino L, Bernard S, Moulin P. Hyperhomocystéinémie et risque vasculaire. *Act Med Int*. 1999;3:31-4.
240. Caussé Elizabeth. Intérêt du dosage de l'homocystéine en médecine générale. 20ème Forum Médical de Ranguel [Internet]. 2008.
241. Clark R, Armitage J, Lewington S, Collins R. B-vitamin treatment trialists' collaboration of homocysteine-lowering trilas for prevention of vascular disease: protocol for a collaborative meta-analysis. *Clin Chem lab Med*. 2007;45(12):1575-81.

242. Temessek À, Tertek H, Sehli N, Jlassi H, Khadraoui E, Demnati S, et al. Hyperhomocystéinémie: facteur de risque de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique type 2. *Diabetes & metabolism.* 2012;38:A117-A8.
243. Vesin C, Horellou M-H, Mairesse S, Conard J, Safar M, Blacher J. Homocystéine et risque cardiovasculaire. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2007;19(3):143-9.
244. Herman J, Goldbourt U. Uric acid and diabetes: observations in a population study. *The Lancet.* 1982;320(8292):240-3.
245. Ito H, Abe M, Mifune M, Oshikiri K, Antoku S, Takeuchi Y, et al. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *PloS one.* 2011;6(11):e27817.
246. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutrition & metabolism.* 2004;1(1):1-15.
247. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concini H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *International Journal of Cardiology.* 2008;125(2):232-9.
248. Schlienger J-L. Hyperuricémie chronique: Facteur ou marqueur de risque cardio-métabolique? *Médecine des maladies Métaboliques.* 2016;10(3):280-4.
249. Logeart D, Baudet M. Du BNP au ST2: quels biomarqueurs utiliser en pratique? *La Presse Médicale.* 2016;45(10):877-84.
250. Rajendran S, Senthinathan R, Vedhashri E, Abinaya S. Role of BNP as a Screening Tool to Identify Asymptomatic Cardiac Disease in Chronic Type 2 DM Patients. *Clin Endocrinol.* 2017;1(1):020-4.
251. Cosson E, Nguyen M, Pham I, Pontet M, Nitenberg A, Valensi P. Le N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) est un marqueur de maladie coronaire silencieuse chez les diabétiques asymptomatiques. *Diabetes & metabolism.* 2009;35:A7.
252. Avignon A, Sultan A, Piot C, Elaerts S, Cristol JP, Dupuy AM. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2176-80.
253. Avignon A, Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Thuan dit Dieudonné J-Fo, Cristol JP, et al. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30(11):2934-9.
254. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;109(18):2175-80.
255. Morena M, terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, Maurice F, Delcourt C, Cristol JP, Canaud B, Dupuy AM: Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:262-70.
256. Mazzaferro S, Pasquali M, Pugliese F, Barresi G, Carbone I, Francone M, et al. Serum levels of calcification inhibition proteins and coronary artery calcium score: comparison between transplantation and dialysis. *American journal of nephrology.* 2007;27(1):75-83.
257. Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R. The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47(9):1850-7.
258. Gariani K, de Seigneux S, Pechère-Bertschi A, Philippe J, Martin P-Y. Néphropathie diabétique. *Revue médicale suisse.* 2012(330):473.

259. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *Bmj*. 1996;313(7060):779-84.
260. Monhart V. Microalbuminuria. From diabetes to cardiovascular risk. *Vnitřní Lekarství*. 2011;57(3):293-8.
261. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Ripley DP, Dobson LE, Garg P, et al. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7):e005539.
262. Emami T, Naeimeh Z, Salehifard A, Azizmohammadi Z, Iranpour D, Kalantarhormozi M, et al. Significance of microalbuminuria in predicting silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes using myocardial perfusion imaging. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2019;28(2):62.
263. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology*. 2002;90(12):1284-9.
264. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(17):2207-12.
265. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *American heart journal*. 2006;151(2):412-8.
266. Group UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
267. Cosson E, Chanu B, Nguyen M, Balta C, Balta S, Pariès J, et al. Valeurs diagnostique et pronostique du score de l'UKPDS, des recommandations américaines et françaises dans le cadre de la recherche d'ischémie myocardique silencieuse. *Diabetes & metabolism*. 2009;35:A6-A7.
268. Belhadj-Mostefa A, Roula D, Valensi P. Valeur du score de risque UKPDS dans le dépistage des diabétiques de type 2 avec sténoses coronaires asymptomatiques et rigidité artérielle. *Diabetes & metabolism*. 2014;40:A36.
269. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2745-9.
270. Bansal S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Staib LH, et al. - Five-year outcomes in high-risk participants in the Detection of Ischemia in. *Diabetes Care*. 2011;34(1):204-9.
271. Valensi P, Eder V, Banu I, Nguyen M, Pham I, Cosson E. Trois fois plus d'ischémie myocardique en cas de score calcique coronaire > 100 unités Agaston chez les diabétiques asymptomatiques. *Diabetes & metabolism*. 2014;40:A34-A5.
272. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. - Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
273. Tropeano A. I. Épaisseur intima-media carotidienne: quelle plus-value dans l'évaluation du risque cardiovasculaire? *La Lettre du cardiologue*, 2010, no 433, p 18-21 2010.
274. Touboul P-J, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovascular diseases*. 2007;23(1):75-80.

275. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. - Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). *An. Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.
276. Roman MJ, Naqvi, Tasneem Z., Gardin, Julius M., et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *. Journal of the American Society of Echocardiography* 2006;19(no 8):p. 943-54.
277. JH. Stein CK, R.Todd Hurst, Eva Lonn, CB. Kendall, ER.Mohler et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine *Journal of the American Society of echocardiography.* 2008;21(2).
278. Howard G, Sharrett, A. Richey, Heiss, Gerardo, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*, 1993, vol. 24, no 9, p. 1297-1304. *Stroke.* 1993;24(9):p. 1297-304.
279. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson Jr SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992;23(12):1752-60.
280. Howard G, Burke, Gregory L., Szklo, Moyses, et al. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Archives of internal medicine*, 1994, vol. 154, no 11, p. 1277-1282.. *Archives of internal medicine.* 1994;154(11):p. 1277-82..
281. Wendelhag I, Wiklund, Olov, et Wikstrand, John. . Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. Ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. . *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology.* 1992;12(1):p. 70-7.
282. Crouse JR, Goldbourt, Uri, Evans, Greg, et al. Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort *Stroke.* 1996;27(1):p. 69-75.
283. Pujia A, Gnasso, Agostino, Irace, Concetta, et al. . Common carotid arterial wall thickness in NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1994;17(11):p. 1330-6
284. Wagenknecht LE, D'agostino JR, Ralph, Savage, Peter J., et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke.* 1997;28(5):p. 999-1005.
285. Oxlund H, Rasmussen, L. M., Andreassen, T. T., et al. Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1989, vol. 32, no 10, p. 748-752. *Diabetologia.* 1989;32(10):p. 748-52.
286. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila, Anne, Jartti, Laura, et al. . Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabete. *Diabetes.* 2002;51(2):p. 493-8.
287. Larsen JR, Brekke, M., Bergengen, L., et al. . Mean HbA 1 c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48(4):p. 776-9.
288. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Oppert JM, Galan P, Ducimetière P, et al. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a a predominant effect of blood pressure: a report from the SU. VI. MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens.* 2005;18(9 Pt 1):1154-60.

289. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. - Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin. *Circulation*. 1995;91(5):1432-43.
290. Brohall G, Oden, A., et Fagerberg, B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetic medicine*, 2006, vol. 23, no 6, p. 609-616. *Diabetic medicine*. 2006;23(6): p. 609-16.
291. Suurkula M, Agewall S, Fagerberg B, Wendelhag I, Widgren B, Wikstrand J. Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk hypertensive patients. Risk Intervention Study (RIS) Group. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(8):1297-304.
292. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. - The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991;1(3):263-76.
293. Stein JH, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke*. 2004;35(12):2782-7.
294. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. - Distribution and predictors of carotid intima-media thickness in young adults. *Prev Cardiol*. 2007;10(4):181-9.
295. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FGR. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997;28(2):348-53.
296. Denarie N, Gariépy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis*. 2000;148(2):297-302.
297. Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien J-L, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of hypertension*. 2002;20(2):159-69.
298. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *Journal of Internal Medicine*. 2005;257(5):430-7.
299. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37(1):87-92.
300. Foudad H, Bouaguel I, Trichine A, Merghit R, Adjabi T. Carotid intima-media thickness in the Algerian population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2016;8(1):82.
301. Øyegarden H. Carotid intima-media thickness and prediction of cardiovascular disease. *Am Heart Assoc*; 2017. p. e005313.
302. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(25):e50-e103.
303. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of

- Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*. 2014;23(1):3-16.
304. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
305. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Part B):2935-59.
306. Hoke M, Schillinger M, Minar E, Goliasch G, Binder CJ, Mayer FJ. Carotid ultrasound investigation as a prognostic tool for patients with diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18(1):1-8.
307. Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y. Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke*. 2006;37(9):2420-7.
308. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
309. Lorenz MW, Price JF, Robertson C, Bots ML, Polak JF, Poppert H, et al. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1921-9.
310. Zhao Y, Wong N. Should adults with type 2 diabetes be screened for atherosclerotic cardiovascular disease? *F1000Research*. 2015;4.
311. Bhosale A, Krishna M, Suraj D, Gautam M. Study of atherosclerotic risk factors in patients with prediabetes and type II diabetes mellitus with special reference to carotid intima-media thickness. *J Med Sci*. 2017;3(1):15-9.
312. Tivesten As, Hulthe J, Wallenfeldt K, Wikstrand J, Ohlsson C, Fagerberg Br. Circulating estradiol is an independent predictor of progression of carotid artery intima-media thickness in middle-aged men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4433-7.
313. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(9):880-90.
314. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Jama*. 2003;290(17):2271-6.
315. Lee Y-T, Lin RS, Sung FC, Yang C-Y, Chien K-L, Chen W-J, et al. Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort in Taiwan—baseline data and five-year follow-up morbidity and mortality. *Journal of clinical epidemiology*. 2000;53(8):838-46.
316. O'leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New England journal of medicine*. 1999;340(1):14-22.
317. Liu J, Hong Y, D'Agostino Sr RB, Wu Z, Wang W, Sun J, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *Jama*. 2004;291(21):2591-9.
318. Price JF, Tzoulaki I, Lee AJ, Fowkes FGR. Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *Journal of clinical epidemiology*. 2007;60(10):1067-75.

319. Gabriel R, Alonso M, Reviriego B, Muñiz J, Vega S, López I, et al. Ten-year fatal and non-fatal myocardial infarction incidence in elderly populations in Spain: the EPICARDIAN cohort study. *BMC public health*. 2009;9(1):1-9.
320. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Magne C, Ducimetière P. Factors of carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years: the EVA study. *Stroke*. 1996;27(4):654-60.
321. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer Jr, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102(13):1536-41.
322. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*. 1991;11(5):1245-9.
323. Rundek T, Elkind MS, Pittman J, Boden-Albala B, Martin S, Humphries SE, et al. Carotid intima-media thickness is associated with allelic variants of stromelysin-1, interleukin-6, and hepatic lipase genes: the Northern Manhattan Prospective Cohort Study. *Stroke*. 2002;33(5):1420-3.
324. Lind L, Fors N, Hall J, Marttala K, Stenborg A. A comparison of three different methods to evaluate endothelium-dependent vasodilation in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(11):2368-75.
325. Norata GD, Garlaschelli K, Ongari M, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Effects of fractalkine receptor variants on common carotid artery intima-media thickness. *Stroke*. 2006;37(6):1558-61.
326. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.
327. Iglseider B, Mackevics V, Stadlmayer A, Tasch G, Ladurner G, Paulweber B. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. *Stroke*. 2005;36(12):2577-82.
328. von Sarnowski B, Lüdemann J, Völzke H, Dörr M, Kessler C, Schminke U. Common carotid intima-media thickness and framingham risk score predict incident carotid atherosclerotic plaque formation: longitudinal results from the study of health in Pomerania. *Stroke*. 2010;41(10):2375-7.
329. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen M-L, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007;38(11):2873-80.
330. van den Oord SC, Sijbrands EJ, Gerrit L, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):1-11.
331. den Ruijter HM, Peters S, Groenewegen K, Anderson T, Britton A, Dekker J, et al. Common carotid intima-media thickness does not add to Framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: the USE-IMT initiative. *Diabetologia*. 2013;56(7):1494-502.
332. Yeboah J, Erbel R, Delaney JC, Nance R, Guo M, Bertoni AG, et al. Development of a new diabetes risk prediction tool for incident coronary heart disease events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis*. 2014;236(2):411-7.
333. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart

- disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(15):1600-7.
334. Katakami N, Matsuoka Ta, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography: application for the management of patients with diabetes. *Journal of diabetes investigation*. 2019;10(4):883-98.
335. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *American journal of epidemiology*. 1997;146(6):483-94.
336. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of epidemiology*. 2000;151(5):478-87.
337. Hollander M, Hak A, Koudstaal P, Bots M, Grobbee D, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(10):2367-72.
338. Van Der Meer IM, Bots ML, Hofman A, Iglesias del Sol A, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109(9):1089-94.
339. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Børnaa KH, Løchen M-L, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke*. 2011;42(4):972-8.
340. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *New England journal of medicine*. 2011;365(3):213-21.
341. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000087.
342. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, Shimizu T, Ikeda F, Ohmura C, et al. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):178-80.
343. Katakami N, Mita T, Goshō M, Takahara M, Irie Y, Yasuda T, et al. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2018:43141.
344. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *Journal of vascular surgery*. 2010;52(6):1486-96. e5.
345. Katakami N, Takahara M, Kaneto H, Sakamoto Ky, Yoshiuchi K, Irie Y, et al. Ultrasonic tissue characterization of carotid plaque improves the prediction of cardiovascular events in diabetic patients: a pilot study. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2640-6.
346. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Nishio M, Kasami R, Sakamoto Ky, et al. The utility of carotid ultrasonography in identifying severe coronary artery disease in asymptomatic type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1327-34.
347. Katakami N, Mita T, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial for the prevention of diabetic atherosclerosis

- using a DPP-4 inhibitor: the study of preventive effects of alogliptin on diabetic atherosclerosis (SPEAD-a). *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2013;20(12):893-902.
348. Prasad D, Kabir Z, Devi KR, Peter PS, Das B. Prevalence and Risk factors for Silent Myocardial ischaemia (PRISM): a clinico observational study in patients of type 2 diabetes. *Indian Heart Journal*. 2019.
349. Mitevaska IP, Baneva N, Bosevski M, Kostovska ES. Prevalence of risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in diabetic patients screened for silent myocardial ischemia by SPECT myocardial imaging. *Nuclear Medicine Review*. 2017;20(1):3-9.
350. Bernard S, Sérusclat A, Targe F, Charrière S, Roth O, Beaune J, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1158-62.
351. Duval M, Altman J. When should ultrasonography be used to detect asymptomatic carotid atheroma in diabetic patients? *Diabetes & metabolism*. 2006;32(6):638-42.
352. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci*. 1950;220:117-26.
353. Stegall H, Kardon M, Kemmerer W. Indirect measurement of arterial blood pressure by Doppler ultrasonic sphygmomanometry. *Journal of Applied Physiology*. 1968;25(6):793-8.
354. Kazamias T, Gander M, Franklin D, Ross Jr J. Blood pressure measurement with Doppler ultrasonic flowmeter. *Journal of Applied Physiology*. 1971;30(4):585-8.
355. Carter SA. Clinical measurement of systolic pressures in limbs with arterial occlusive disease. *Jama*. 1969;207(10):1869-74.
356. Yao S, Hobbs J, Irvine W. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *British Journal of Surgery*. 1969;56(9):676-9.
357. Benhamou Y, Lévesque H. Quelle technique utilisez-vous pour la mesure de l'index systolique? *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2006;18(5):278-81.
358. Dormandy J. European working group on critical chronic ischemia. Second European consensus document on chronic critical leg ischemia. *Circulation*. 1991;84(4):1-26.
359. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive disease of the lower extremities. *Circulation*. 1968;37(4):624-37.
360. Rouvière H, Delmas A. Artères du membre inférieur. *Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle Membres*. Paris: Elsevier Masson; 2002.
361. Fronck A, Coel M, Berstein E. Quantitative ultrasonographic studies of lower extremity flow velocities in health and disease. *Circulation*. 1976;53(6):957-60.
362. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007;45(1):S5-S67.
363. Papa E. Ankle brachial index in coronary artery disease-Author's reply. *Clinics*. 2014;69:654-.
364. Papa ED, Helber I, Ehrlichmann MR, Alves CMR, Makdisse M, Matos LN, et al. Ankle-brachial index as a predictor of coronary disease events in elderly patients submitted to coronary angiography. *Clinics*. 2013;68:1481-7.
365. Zimmerman B, Williams D. *Peripheral Pulse*. 2019.
366. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(3):156-70.
367. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document

covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(22):2851-906.

368. Aboyans V, Lacroix P, Lebourdon A, Preux P-M, Ferrières J, Laskar M. The intra- and interobserver variability of ankle–arm blood pressure index according to its mode of calculation. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(3):215-20.

369. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.

370. Desormais I, Prudhomme S, Chauvet R, Bergeon N, Turenne M, Lacroix P. Index de pression systolique: intérêts et limites. *Revue Francophone de Cicatrisation*. 2017;1(4):10-4.

371. Allison MA, Aboyans V, Granston T, McDermott MM, Kamineneni A, Ni H, et al. The relevance of different methods of calculating the ankle-brachial index: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American journal of epidemiology*. 2010;171(3):368-76.

372. Le Bivic L, Magne J, Guy-Moyat B, Wojtyna H, Lacroix P, Blossier J-D, et al. The intrinsic prognostic value of the ankle–brachial index is independent from its mode of calculation. *Vascular Medicine*. 2019;24(1):23-31.

373. Nead KT, Cooke JP, Olin JW, Leeper NJ. Alternative ankle-brachial index method identifies additional at-risk individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(6):553-9.

374. Oksala NK, Viljamaa J, Saimanen E, Venermo M, Group AS. Modified Ankle–brachial Index Detects More Patients at Risk in a Finnish Primary Health Care. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010;39(2):227-33.

375. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2006;44(3):531-6.

376. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2006;68(5):788-92.

377. Charifi M. Intérêt de l'indice de pression systolique cheville-bras avec mesure de la pression systolique la plus basse à la cheville comme méthode de dépistage de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez les patients diabétiques [Thèse de doctorat en sciences médicales]: Université Saad Dahleb Blida 2021.

378. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118(9):961-7.

379. Alves-Cabratos L, Garcia-Gil M, Comas-Cufí M, Blanch J, Ponjoan A, Martí-Lluch R, et al. Role of low ankle–brachial index in cardiovascular and mortality risk compared with major risk conditions. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(6):870.

380. Bocalon H. Intérêt des explorations fonctionnelles artérielles dans l'artériopathie des membres inférieurs. *STV Sang thrombose vaisseaux*. 1991;3(7):441-9.

381. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.

382. Y.Kagan. Quand et pourquoi mesurer l'index de pression systolique ?2009. Available from: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/quand-et-pourquoi-mesurer-lindex-de-pression-systolique>.

383. Schaper N, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer.

- A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2012;28:218-24.
384. Aboyans V, Lacroix P. Regarding: "A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease". *Journal of vascular surgery*. 2007;46(3):617-8.
385. HAS. *Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation)*. 2006.
386. Potier L, Roussel R, Labreuche J, Marre M, Cacoub P, Röther J, et al. Interaction between diabetes and a high ankle-brachial index on mortality risk. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(5):615-21.
387. Fabsitz R, Sidawy A, Go O, Lee E, Welty T, Devereux R, et al. Prevalence of peripheral arterial disease and associated risk factors in American Indians: the Strong Heart Study. *American journal of epidemiology*. 1999;149(4):330-8.
388. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American heart journal*. 2002;143(6):961-5.
389. Curb JD, Masaki K, Rodriguez BL, Abbott RD, Burchfiel CM, Chen R, et al. Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly: the Honolulu Heart Program. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(12):1495-500.
390. Xu L, He R, Hua X, Zhao J, Zhao J, Zeng H, et al. The value of ankle-brachial index screening for cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019;35(1):e3076.
391. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1731-5.
392. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2008;300(2):197.
393. Devrajani BR, Shaikh S, Lashari NA, Shah SZA, Ali S. Ankle brachial index (ABI) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indo american journal of pharmaceutical sciences*. 2017;4(11):4353-7.
394. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109(6):733-9.
395. Hendriks EJ, Westerink J, De Jong PA, De Borst GJ, Nathoe HM, Mali WPTM, et al. Association of high ankle brachial index with incident cardiovascular disease and mortality in a high-risk population. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016;36(2):412-7.
396. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *American journal of epidemiology*. 2002;156(9):871-81.
397. Stang A, Moebus S, Dragano N, Beck E, Möhlenkamp S, Schmermund A, et al. Baseline recruitment and analyses of nonresponse of the Heinz Nixdorf Recall Study: identifiability of phone numbers as the major determinant of response. *European journal of epidemiology*. 2005;20(6):489-96.
398. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in

- adults (adult treatment panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
399. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(3):538-45.
400. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):575-80.
401. Dormandy J, Betteridge D, Schernthaner G, Pirags V, Norgren L, Investigators P. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes—results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis*. 2009;202(1):272-81.
402. Natsuaki C, Inoguchi T, Maeda Y, Yamada T, Sasaki S, Sonoda N, et al. Association of borderline ankle-brachial index with mortality and the incidence of peripheral artery disease in diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):360-5.
403. Lin L-Y, Hwu C-M, Chu C-H, Won JG, Chen H-S, Chang L-H. The ankle brachial index exhibits better association with cardiovascular outcomes than interarm systolic blood pressure difference in patients with type 2 diabetes. *Medicine*. 2019;98(19).
404. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(1):50-3.
405. Igarashi Y, Chikamori T, Hida S, Tanaka H, Shiba C, Usui Y, et al. Importance of the ankle-brachial pressure index in the diagnosis of coronary artery disease in women with diabetes without anginal pain. *Circulation Journal*. 2011;75(9):2206-12.
406. Rutter MK, Wahid ST, McComb JM, Marshall SM. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(1):56-61.
407. Gomez Martinez M, Marmol Lozano R, Sanmiguel Cervera D, Diez Gil J, Garcia Malpartida K, Roldan Torres I, et al., editors. Ankle-brachial index predicts silent myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetics. *European Heart Journal*; 2008: Oxford univ press Great Clarendon ST.
408. Bafghi SMHS, Ratki SKR, Haghaninejad H, Bafghi SAS, Razavi SH, Mardanshahi A, et al. The Association of Carotid Intima-Media Thickness and Ankle Brachial Index with SPECT Myocardial Perfusion Imaging in Asymptomatic Diabetic Patients. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. 2015;7(4).
409. Aboyans V. Epidémiologie et intérêt clinique de l'IPS dans l'AOMI. *Réalités Cardiolo-giques*. 2012;286:10-3.
410. Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique: Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). . 2006.
411. Valensi P, Gautier J, Amarenco G, Sauvanet J, Leutenegger M, Attali J. Neuropathie autonome chez le diabétique. *Diabetes & metabolism*. 1997;23(1):89-99.
412. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011;34:S11.
413. Mogensen C. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *New England journal of medicine*. 1984;310(6):356-60.
414. Halimi J-M, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert F-A, Artigou J-Y, Beaufile M, et al. Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine: recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & thérapeutique*. 2007;3(6):384-91.
415. Grimaldi A. *Diabétologie. Questions d'internat University of Paris-VI*. 2000.

416. Ôunpou S, Negassa A, Yusuf S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2001;141(5):711-21.
417. World Health Organization. Tobacco or health: a global status report: World Health Organization; 1997.
418. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Jama*. 1998;279(2):119-24.
419. Darioli R, Mooser V, Perdrix J, Cornuz J, Crisinel A. Répercussions de la sédentarité sur le profil des facteurs de risque cardiovasculaire et le risque d'accident coronarien chez les employés d'entreprises du canton de Vaud: *Cardiologie préventive. Médecine et hygiène*. 2002;60(2383):567-72.
420. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *American heart journal*. 1990;120(4):963-9.
421. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino Sr RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama*. 2004;291(18):2204-11.
422. Murabito JM, Pencina MJ, Nam B-H, D'Agostino RB, Wang TJ, Lloyd-Jones D, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *Jama*. 2005;294(24):3117-23.
423. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Spectrum*. 2012;25(3):154-71.
424. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(6):982-92.
425. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2006;145(4):247-54.
426. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):s68-s71.
427. Vergès B. Prise en charge des dyslipidémies: quelles nouvelles recommandations? *Arch Mal Coeur Vaiss Prat*. 2017;261:3-8.
428. Kannel WB, Castelli WP. Is serum total cholesterol an anachronism? *Lancet*. 1979.
429. Holman RR, Coleman RL, Shine BS, Stevens RJ. Non-HDL cholesterol is less informative than the total-to-HDL cholesterol ratio in predicting cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1796-7.
430. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
431. Hayden MR, Tyagi SC. Isolated low high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C): implications of global risk reduction. Case report and systematic scientific review. *Cardiovascular diabetology*. 2005;4(1):1.
432. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, et al. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia*. 2014;57(11):2296-303.

433. Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, et al. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vascular health and risk management*. 2019;15:149.
434. Oswald M, Hunt H, Lazarchick J. Normal range of plasma fibrinogen. *The American journal of medical technology*. 1983;49(1):57-9.
435. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. *C reactive protein: Book from StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2017.*
436. World Health Organization. *Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee: World Health Organization; 1995.*
437. Rigalleau V, Beauvieux M-C, Gonzalez C, Raffaitin C, Lasseur C, Combe C, et al. Estimation of renal function in patients with diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2011;37(5):359-66.
438. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care*. 2005;28(4):838-43.
439. Shahbaz H, Gupta M. *Creatinine Clearance. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2019.*
440. Drion I, Joosten H, Santing L, Logtenberg SJ, Groenier KH, Lieveuse AG, et al. The Cockcroft-Gault: a better predictor of renal function in an overweight and obese diabetic population. *Obesity facts*. 2011;4(5):393-9.
441. Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z-M. *The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: Springer Science & Business Media; 2009.*
442. Marcadet DM. Test d'effort en cardiologie: vers de nouvelles recommandations. *La Presse Médicale*. 2017;46(7-8):739-44.
443. Verani MS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging. *Current problems in cardiology*. 1993;18(8):481-525.
444. Brasselet C, Addad F, Lafont A. Qu'est-ce qu'une sténose coronaire significative. *La lettre du cardiologue*. 2002(352).
445. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*. 1998;32(3):560-4.
446. Benetos A. Pression pulsée, vieillissement artériel et risque cardiovasculaire. *La lettre du cardiologue*. 2001(350):24-9.
447. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100(4):354-60.
448. Committee G. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension*. 2003;21(6):1011-53.
449. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536.
450. Miname M, Bensenor I, Lotufo P. Different methods of calculating ankle-brachial index in mid-elderly men and women: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49(12).
451. Congnard F, Abraham P, Vincent F, Carre F, Hupin D, Hamel JF, et al. Ankle to brachial systolic pressure index at rest increases with age in asymptomatic physically active participants. *BMJ open sport & exercise medicine*. 2015;1(1):e000081.

452. Bourron O. Artérite calcifiante des membres inférieurs: une complication du diabète à prendre au sérieux.
453. Fodor G. Primary prevention of CVD: treating dyslipidemia. *American Family Physician*. 2011;83(10):1207.
454. Correa R, Wayar F, Reaven P, Corpas E. Dyslipidemia in the Elderly. *Endocrinology of Aging: Elsevier*; 2021. p. 661-710.
455. Giubbini R, Dondi M, Mut F, Massardo T, Lusa L, Iskandrian A. Prevalence of ischemic heart disease (IHD) in asymptomatic patients with diabetes mellitus (DM) in developing countries. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(supplement 2):1743-.
456. Hage FG, Lusa L, Dondi M, Giubbini R, Iskandrian AE, Investigators ID. Exercise stress tests for detecting myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2013;112(1):14-20.
457. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Archives of internal medicine*. 2001;161(14):1717-23.
458. Grundy SM, Garber A, Goldberg R, Havas S, Holman R, Lamendola C, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group IV: lifestyle and medical management of risk factors. *Circulation*. 2002;105(18):e153-e8.
459. Abenavoli T, Rubler S, Fisher V, Axelrod HI, Zuckerman KP. Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. *Circulation*. 1981;63(1):54-64.
460. Koistinen M. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *British Medical Journal*. 1990;301(6743):92-5.
461. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 1991;67(13):1073-8.
462. Bouhuita-guermache Y. Ischémie myocardique indolore chez le diabétique [These de Doctorat en sciences medicales]: Université d'Alger 1997.
463. Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali J, Valensi P. Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? *Diabetes & metabolism*. 2003;29(5):470-6.
464. Sadoudi-Yaker.G. Apport et limites de l'épreuve d'effort dans le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez la femme diabétique [These de Doctorat en sciences medicales]: Université d'Alger; 2014.
465. Yaker GS, Boudia KM. Apport de l'épreuve d'effort dans le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez des femmes diabétiques. *Diabetes & metabolism*. 2014;40:A34.
466. Nibouche-Hattab WN. Etude de la morbidité au moment du diagnostic du diabete de type2 de l'adulte [These de doctorat en sciences medicales]: Université d'Alger 1; 2015.
467. Herrington WG, Alegre-Díaz J, Wade R, Gnatiuc L, Ramirez-Reyes R, Hill M, et al. Effect of diabetes duration and glycaemic control on 14-year cause-specific mortality in Mexican adults: a blood-based prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(6):455-63.
468. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee DL, Lipsitz SR. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Archives of internal medicine*. 2005;165(4):430-5.
469. Heuten H, Claeys M, Goovaerts I, Ennekens G, Bosmans J, Vrints C. Can measurement of the intima-media thickness of the carotid artery improve the diagnostic value of exercise stress tests? *Acta cardiologica*. 2006;61(5):501-5.
470. Charvat J, Michalova K, Chlumsky J, ková MH, Valenta Z, dárská DŽ. The significance of carotid artery plaques in the detection of coronary artery disease in

- asymptomatic type 2 diabetic patients. *Journal of international medical research*. 2006;34(1):13-20.
471. Jeevarethinam A, Venuraju S, Dumo A, Ruano S, Mehta VS, Rosenthal M, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: A prospective multicenter study. *Clinical Cardiology*. 2017;40(9):752-8.
472. Djaber R, Schuijf JD, de Koning EJ, Rabelink TJ, Smit JW, Kroft LJ, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus as a predictor of coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2009;104(8):1041-6.
473. Djaber R, Schuijf JD, Jukema JW, Rabelink TJ, Stokkel MP, Smit JW, et al. Increased carotid intima-media thickness as a predictor of the presence and extent of abnormal myocardial perfusion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):372-4.
474. Momeni A, Taheri A, Mansuri M, Bazdar A, Sedehi M, Amiri M. Association of carotid intima-media thickness with exercise tolerance test in type 2 diabetic patients. *IJC heart & vasculature*. 2018;21:74-7.
475. Agarwal A, Singla S, Singla R, Lal A, Wardhan H, Yadav R. Prevalence of coronary risk factors in type 2 diabetics without manifestations of overt coronary heart disease. *JAPI*. 2009;57.
476. Irie Y, Sakamoto K, Kubo F, Okusu T, Katura T, Yamamoto Y, et al. Association of coronary artery stenosis with carotid atherosclerosis in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18(4):337-44.
477. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto Ky, Matsuhisa M, Kajimoto Y, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1310-5.
478. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Kodama S, Heianza Y, Saito K, et al. Carotid artery plaque and LDL-to-HDL cholesterol ratio predict atherosclerotic status in coronary arteries in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(5):452-64.
479. Hong E-G, Ohn JH, Lee SJ, Kwon HS, Kim SG, Kim DJ, et al. Clinical implications of carotid artery intima media thickness assessment on cardiovascular risk stratification in hyperlipidemic Korean adults with diabetes: the ALTO study. *BMC cardiovascular disorders*. 2015;15(1):114.
480. Malesevic G, Popovic PS, Grbic A, Caric B, Risovic I, Soldat SV, editors. Albuminuria and carotid intima-media thickness as surrogate markers of atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes. 22nd European Congress of Endocrinology; 2020: BioScientifica.
481. Zarich S, Waxman S, Freeman RT, Mittleman M, Hegarty P, Nesto RW. Effect of autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(4):956-62.
482. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(5):1433-7.
483. Jalal S, Alai M, Khan K, Jan V, Rather H, Iqbal K, et al. Silent myocardial ischemia and cardiac autonomic neuropathy in diabetics. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1999;47(8):767-9.
484. Gupta S, Pandit R. Silent myocardial ischaemia and cardiac autonomic neuropathy in diabetics. *Indian Heart Journal*. 1992;44(4):227-9.

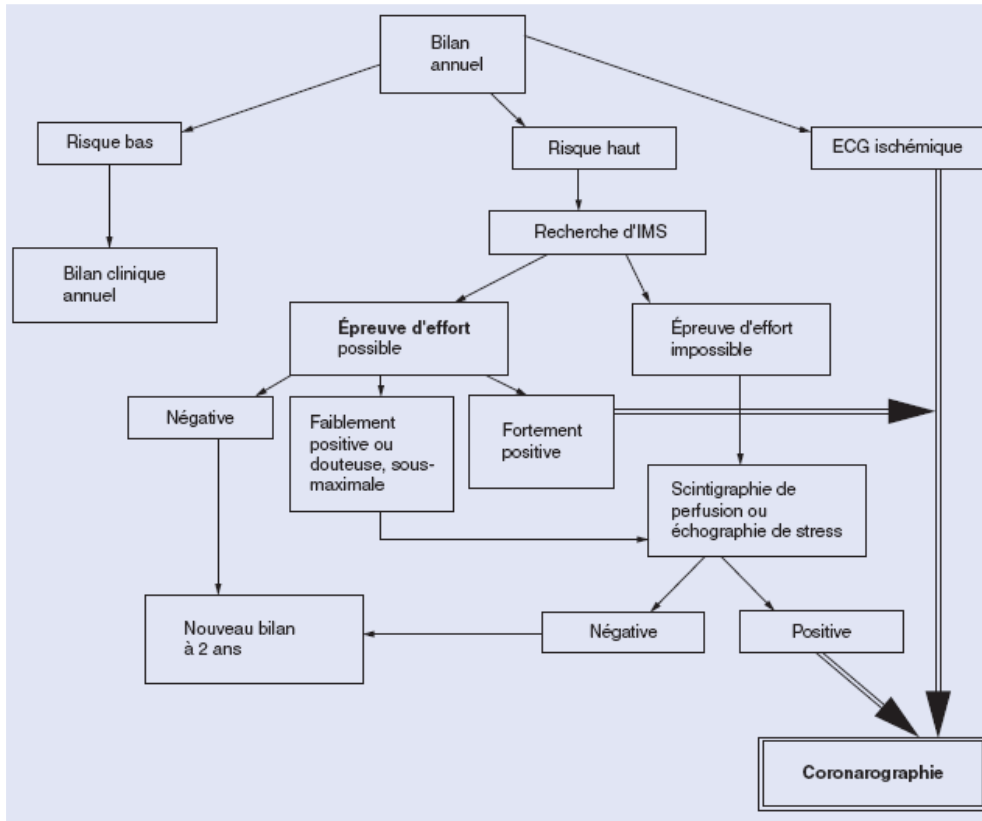
485. Sukhija R, Dhanwal D, Gambhir D, Dewan R. Silent myocardial ischaemia in patients with type II diabetes mellitus and its relation with autonomic dysfunction. *Indian Heart Journal*. 2000;52(5):540-6.
486. Hartmann A, Schlottog B, Kober G, Reschke B, Jungmann E, Althoff P, et al. Comparison of ischemic pain threshold and reactive hyperemia in autonomic diabetic neuropathy and silent myocardial ischemia. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1991;80(3):201-6.
487. Jermendy G, Dávidovits Z, Khoór S. Connection between painless abnormal ST-deflection and autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Orvosi hetilap*. 1993;134(2):65-9.
488. Valensi P, Sachs R-N, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001;24(2):339-43.
489. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(10):5896-903.
490. Nguyen M, Pham I, Chemla D, Valensi P, Cosson E. Decreased stroke volume-brachial pulse pressure ratio in patients with type 2 diabetes over 50 years: The role of peripheral neuropathy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013;23(11):1093-100.
491. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):472-6.
492. Suh BC, Chung P-W, Moon H-S, Kim YB, Yoon WT, Shim DS, et al. Association between pulse wave velocity and nerve conduction study in diabetic patients. *European neurology*. 2010;64(4):219-23.
493. Yokoyama H, Yokota Y, Tada J, Kanno S. Diabetic neuropathy is closely associated with arterial stiffening and thickness in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2007;24(12):1329-35.
494. Avci A, Demir K, Kaya Z, Marakoglu K, Ceylan E, Ekmekci AH, et al. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in diabetic peripheral neuropathy. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:2074.
495. Tanaka S, Kanazawa I, Sugimoto T. Nerve conduction velocity is negatively associated with intima-media thickness and brachial-ankle pulse wave velocity in men with type 2 diabetes mellitus. *PloS one*. 2018;13(12):e0209503.
496. Cameron NE, Eaton S, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44(11):1973-88.
497. Lilly SM, Qasim AN, Mulvey CK, Churchill TW, Reilly MP, Eraso LH. Non-compressible arterial disease and the risk of coronary calcification in type-2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):17-22.
498. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao C-S, et al. The REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *American heart journal*. 2006;151(4):786. e1-. e10.
499. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Kasami R, Sumitsuji S, Yamasaki K, et al. Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):438-44.

500. Terminology and Diagnostic Criteria Committee Japan Society of Ultrasonics. Standard method for ultrasound evaluation of carotid artery lesions. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2009;36(4):219-26.
501. Tsujimoto T, Kajio H, Takahashi Y, Kishimoto M, Noto H, Yamamoto-Honda R, et al. Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2011;1(2).
502. Hirai K, Imamura S, Hirai A, Misumi K, Ookawara S, Morishita Y. Risk factors and utility of maximum carotid intima-media thickness as a surrogate marker for coronary artery stenosis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2018;14:1407.
503. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Ishizu T, Kodama S, Heianza Y, et al. Comparison of the Framingham risk score, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine, Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) and maximum carotid intima-media thickness for predicting coronary artery stenosis in patients with asymptomatic type 2 diabetes. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2014:20487.
504. Naoki Y, Yajima K, Ohte N. Carotid intima-media thickness is useful for risk prediction in asymptomatic type 2 diabetic patients without a history of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10 Supplement):A1599.
505. Yoshida A, Jinnouchi H, Sugiyama S, Hirose J, Segata T, Furuta K, et al. Combined arteriosclerotic assessment of ankle-brachial index and maximum intima-media thickness via CCTA is useful for predicting coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2016;117:91-9.
506. Bagheri R, Schutta M, Cumarantunge RG, Wolfe ML, Terembula K, Hoffman B, et al. Value of electrocardiographic and ankle-brachial index abnormalities for prediction of coronary atherosclerosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2007;99(7):951-5.
507. Golshani S, Abedi SM, Divsalar A, Mardanshahi A. Diagnostic Value of Ankle Brachial Index for Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Patients and Comparison with Myocardial Perfusion Imaging. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. 2019;11(3):152-7.
508. Pineda-De Paz DO, Pineda-De Paz MR, Lee-Tsai YL, Chang CE, Torres-Salazar LC, Barrios-Lupitou LC. Prevalencia de cardiopatía isquémica asintomática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2018;25(2):116-23.
509. Bundo M, Munoz L, Perez C, Montero JJ, Montella N, Toran P, et al. Asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes patients: a 10-year follow-up study of the utility of the ankle brachial index as a prognostic marker of cardiovascular disease. *Annals of vascular surgery*. 2010;24(8):985-93.
510. Sharma N, Sehra R. A Study of Ankle Brachial Index And Asymptomatic Coronary Artery Disease in Type-2 Diabetes Mellitus Patients. 2016.
511. Andishmand A, Azizadini SS, Mahdavi SF, Danai Z. Determining the Relationship of Foot-brachial Index with Silent Ischemia in Myocardial Perfusion Imaging in Diabetic Patients without Clinical Symptoms of Heart Ischemic Referred to Nuclear Medical Center of Shahid Sadooghi Hospital in Yazd for Myocardial Perfusion Imaging. *International Journal of Medical Investigation*. 2015;4(4):396-400.
512. Chang S-T, Chu C-M, Hsu J-T, Pan K-L, Lin P-G, Chung C-M. Role of ankle-brachial pressure index as a predictor of coronary artery disease severity in patients with diabetes mellitus. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(9):S301-S5.
513. Sabedotti M, Sarmiento-Leite R, Quadros ASd. Ankle-brachial index as a predictor of significant coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. 2014;22:359-63.

514. Rajkumar S. Ankle Brachial Index as a Predictor of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Madras Medical College, Chennai; 2012.
515. Alves-Cabratos L, Comas-Cufí M, Ponjoan A, Garcia-Gil M, Martí-Lluch R, Blanch J, et al. Levels of ankle-brachial index and the risk of diabetes mellitus complications. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1):e000977.
516. Singh PP, Abbott JD, Lombardero MS, Sutton-Tyrrell K, Woodhead G, Venkitachalam L, et al. The Prevalence and Predictors of an Abnormal Ankle-Brachial Index in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care*. 2011;34(2):464-7.
517. Allison MA, Laughlin GA, Barrett-Connor E, Langer R. Association between the ankle-brachial index and future coronary calcium (the Rancho Bernardo study). *The American journal of cardiology*. 2006;97(2):181-6.
518. Potier L, Khalil CA, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;41(1):110-6.
519. Tsuchiya M, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Morikawa S, et al. Abnormal peripheral circulation in type 2 diabetic patients with normal ankle-brachial index associates with coronary atherosclerosis, large artery stiffness, and peripheral vascular resistance. *Diabetes research and clinical practice*. 2005;70(3):253-62.
520. Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2206-10.
521. Abouhamda A, Alturkstani M, Jan Y. Lower sensitivity of ankle-brachial index measurements among people suffering with diabetes-associated vascular disorders: A systematic review. *SAGE open medicine*. 2019;7:2050312119835038.
522. Toursarkissian B. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy*. 2006;18(1):81-3.
523. Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue D. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabetic Medicine*. 2001;18(7):528-32.

ANNEXES

Annexe I : Arbre décisionnel : Stratégie de dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse selon les recommandations de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM)/Société Française de Cardiologie (SFC) 2004 (36)



Annexe II Critères révisés pour le diagnostic du diabète sucré (ADA1997 et OMS 1999) (46)

Tableau 1. Critères de diagnostic du diabète sucré.	
Il existe en principe trois possibilités de diagnostiquer un diabète sucré:	
1. Glucose plasmatique à n'importe quel moment $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) et symptômes typiques d'un diabète sucré ou	
2. Glucose plasmatique à jeun (c'est-à-dire après période de jeûne de >8 heures) ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl) ou	
3. Glucose plasmatique 2 heures après charge orale de glucose (75 g) $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)	
Glucose plasmatique à jeun	
<6,1 mmol/l (<110 mg/dl)	pas de diabète sucré
$\geq 6,1$ mmol/l et <7 mmol/l (≥ 110 mg/dl et <126 mg/dl)	trouble du glucose à jeun (trouble de l'homéostasie du glucose)
≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl)	diabète sucré (diagnostic provisoire, à vérifier par une 2 ^e détermination)

Annexe III Critères diagnostiques du diabète sucré ADA 2010 (47)

1.	HbA1c \geq 6,5% (dosage standardisé par rapport à des systèmes de référence du NGSP/DCCT) ou
2.	Glycémie à jeun \geq 1,26 g/l (7 mmol /l) (jeûne depuis plus de 8 h) ou
3.	Glycémie 2h après charge orale en glucose de 75 g de glucose \geq 2g/l (11,1 mmol/l) ou
4.	Glycémie \geq 2g/l (11,1mmol/l) avec des symptômes classiques de diabète
	<i>NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program DCCT : Diabetes Control and Complications Trial</i>

Annexe IV : Critères diagnostiques du diabète sucré selon OMS 2006/2011 et ADA 2019 (50-54)

Diagnostic criteria for diabetes mellitus and pre-diabetes according to the 2006/2011 World Health Organization and 2019 American Diabetes Association recommendations

Diagnosis/ measurement	WHO 2006 ³ /2011 ⁴	ADA 2019 ⁵
DM		
	Can be used	Recommended
HbA1c	If measured, $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)	$\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)
	Recommended	
FPG	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)
	or	or
2hPG	≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)	≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
RPG	Symptoms plus ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)	Symptoms plus ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
IGT		
FPG	< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)	< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)
2hPG	≥ 7.8 to < 11.1 mmol/L (≥ 140 – 200 mg/dL)	≥ 7.8 to < 11.0 mmol/L (≥ 140 – 199 mg/dL)
IFG		
FPG	6.1–6.9 mmol/L (110–125 mg/dL)	5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)
2hPG	< 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL)	< 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL)

2hPG = 2 h plasma glucose; ADA = American Diabetes Association; DM = diabetes mellitus; FPG = fasting plasma glucose; IFG = impaired fasting glycaemia; IGT = impaired glucose tolerance; HbA1c = haemoglobin A1c; RPG = random plasma glucose; WHO = World Health Organization.

© ESC 2019

(GAMI) study, OGTTs revealed that two-thirds of patients without DM had newly detected DM or pre-DM.⁹ The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart¹⁰ and EUROASPIRE IV¹¹ demonstrated that an OGTT may diagnose a greater proportion of patients with CVD as having glucose abnormalities than FPG or HbA1c. Similar findings have been reported in patients admitted for coronary angiography.¹² In acute coronary syndromes (ACS), the OGTT should not be performed earlier than 4–5 days, to minimize false-positive results.^{13,14}

**Annexe V : Recommandations diabète, pré-diabète et maladies cardiovasculaires
ESC/ EASD 2019 (50)**

Recommendations for the diagnosis of disorders of glucose metabolism

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that screening for potential T2DM in patients with CVD is initiated with HbA1c and FPG, and that an OGTT is added if HbA1c and FPG are inconclusive. ^{13–18}	I	A
It is recommended that an OGTT is used for the diagnosis of IGT. ^{2–4,16–22}	I	A
It is recommended that the diagnosis of DM is based on HbA1c and/or FPG, or on an OGTT if still in doubt. ^{1–4,9,10,16–22}	I	B

© ESC 2019

CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; FPG = fasting plasma glucose; HbA1c = haemoglobin A1c; IGT = impaired glucose tolerance; OGTT = oral glucose tolerance test; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Annexe VI Classification étiologique du diabète sucré selon ADA et OMS 1998
(46)

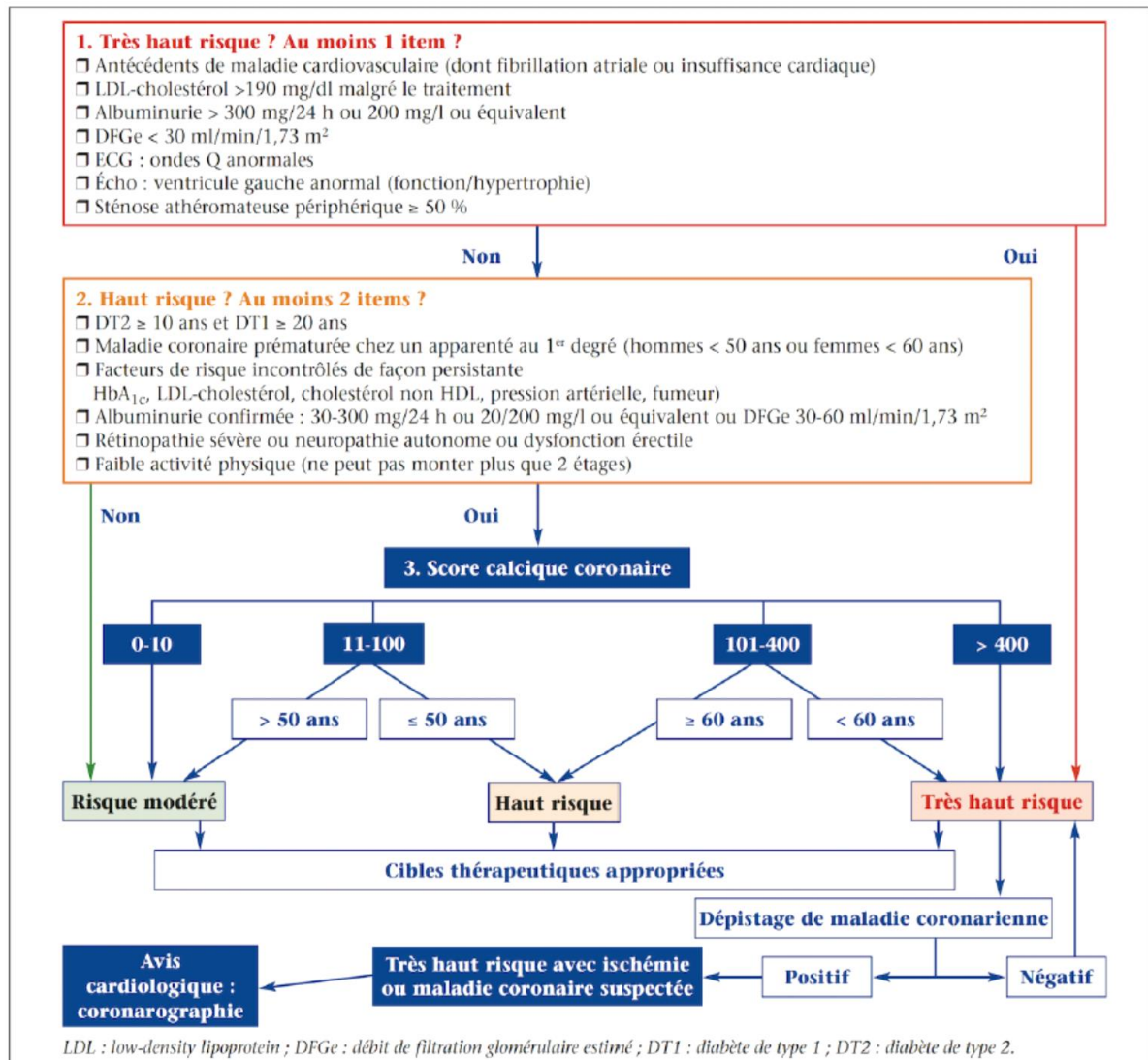
Tableau 1. Classification étiologique du diabète sucré (selon ADA et OMS 1998)

1. Diabète sucré de type 1
 - a. auto-immun (trouble des cellules β)
 - b. idiopathique (rare, sans élément pour facteur auto-immun)
2. Diabète sucré de type 2 (résistance à l'insuline et défaut de sécrétion d'insuline)
3. Types spécifiques de diabète
 - a. Défaut génétique de la fonction des cellules β (Maturity Diabetes of the Young: MODY). Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète de type MODY:
 - MODY 1: défaut de l'Hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF-4 α)
 - MODY 2: défaut de la glucosinase
 - MODY 3: défaut de l'HNF-1 α
 - MODY 4: défaut de l'IPT-1 (insulin promoter factor-1)
 - MODY 5: défaut de l'HNF-1 α , diabète mitochondrial, autres
 - b. Défaut génétique dans l'action de l'insuline (résistance à l'insuline de type A, Lepréchaunisme, syndrome de Rabson-Mendenhall: défaut des récepteurs à l'insuline, diabète lipo-atrophique, autres)
 - c. Maladies du pancréas exocrine (pancréatite, néoplasie, fibrose kystique, hémochromatose, pancréatopathie fibro-calculuse, autres)
 - d. Endocrinopathies (acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, syndrome de Conn, autres)
 - e. Induit par les médicaments (stéroïdes, pentamidine, acide nicotinique, diazoxyde, thiazides, inhibiteurs de la protéase, autres)
 - f. Infections (rougeole congénitale, oreillons, virus Coxsackie, cytomégalovirus)
 - g. Formes rares de diabète immunogène (syndrome de Stiff-Man, anticorps anti-insuline-récepteurs, autres)
 - h. Autres syndromes génétiques associés au diabète (trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, dystrophie myotonique, autres)
4. Diabète gestationnel

Annexe VII : Manifestations cliniques de la neuropathie autonome diabétique (71)

Localisation	Manifestations
Cardio-vasculaires	<ul style="list-style-type: none">-Fluctuations tensionnelles (perte du réflexe baro-récepteur)-Hypotension orthostatique-Tachycardie permanente-Médiocalcose
Digestives	<ul style="list-style-type: none">-Dysphagie, dyspepsie Gastroparésie-Diarrhée diabétique ou par malabsorption (pancréatite chronique),-Eliminer la diarrhée de cause iatrogène (biguanides)
Uro-Génitales	<ul style="list-style-type: none">-Atteinte vésicale : altération de la débit-métrie urinaire-Rétention Ejaculation rétrograde-Troubles dysérectiles et impuissance (souvent multifactorielle)
Dys-autonomie diabétique	<ul style="list-style-type: none">-Troubles trophiques : mal perforant,-ostéo-arthropathie diabétique Hyporéninisme-hypoaldostéronisme : hyperkaliémie
Cutanées	<ul style="list-style-type: none">-Troubles vasomoteurs : Sympathicotoniques (peau glacée couverte de sueur), Sympathoplégiques (peau trop rose, chaude et sèche)-Atteinte sudorale : Anhydrose des membres inférieurs, Crises sudorales profuses (pseudo-hypoglycémie)

Annexe VIII : Algorithme de stratification et de prise en charge du risque de maladie coronaire : dépistage de l'IMS chez le diabétique selon les recommandations SFD/SFC 2020 (30,31)



Annexe IX : Logiciel de calcul prêt à l'emploi: The UKPDS risk engine
(téléchargeable sur le site de l'université d'Oxford
<https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>) (206)

UKPDS Risk Engine v2.0

Input

Age Now : 62 years HbA1c : 8.3 %
Duration of Diabetes : 11 years Systolic BP : 145 mmHg
Sex : Male Female Total Cholesterol : 5.8 mmol/l
Atrial Fibrillation : No Yes HDL Cholesterol : 1.1 mmol/l
Ethnicity : White
Smoking : Non-Smoker

Options >

Output

10 year risk 0 15 30 100

Condition	10 year risk (%)
CHD	33.3%
Fatal CHD	24.4%
Stroke	11.6%
Fatal Stroke	1.8%

Adjusted for regression dilution

Details Copy Print
Help Exit

Annexe X : Normes EIMc selon *The Clinical Health study* (277,292)

C. Maximum near and far wall common carotid artery carotid intima-media thickness Values from the CHS Study (Alice M. Arnold, PhD, personal communication, December 2006)

Age, y/percentile	Male					Female				
	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
25th	0.94	0.95	1.00	1.03	1.05	0.87	0.89	0.92	0.96	0.99
50th	1.03	1.07	1.10	1.15	1.18	1.96	0.99	1.03	1.05	1.12
75th	1.16	1.21	1.25	1.30	1.32	1.07	1.10	1.16	1.19	1.28

Annexe XI : Normes EIMc selon *The Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC)* study (277,278)

A. Mean far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Atherosclerosis Risk in Communities Study ⁷⁶												
Right												
Age, y/percentile	White male			White female			Black male			Black female		
	45	55	65	45	55	65	45	55	65	45	55	65
25th	0.496	0.572	0.648	0.476	0.542	0.608	0.514	0.614	0.714	0.518	0.578	0.638
50th	0.570	0.664	0.758	0.536	0.616	0.696	0.604	0.724	0.844	0.588	0.668	0.748
75th	0.654	0.774	0.894	0.610	0.710	0.810	0.700	0.850	1.000	0.664	0.764	0.864
Left												
Age, y/percentile	White male			White female			Black male			Black female		
	45	55	65	45	55	65	45	55	65	45	55	65
25th	0.524	0.588	0.652	0.472	0.540	0.608	0.530	0.610	0.690	0.494	0.558	0.622
50th	0.598	0.684	0.770	0.538	0.622	0.706	0.614	0.714	0.814	0.566	0.646	0.726
75th	0.690	0.806	0.922	0.610	0.710	0.810	0.704	0.840	0.976	0.644	0.748	0.852

Annexe XII : Normes EIMc selon *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*
(277, 279)

D. Common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Study (Robyn L. McClelland, PhD, personal communication, January 2007)⁶

Mean far wall-right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.52	0.57	0.65	0.72	0.51	0.55	0.65	0.72	0.58	0.61	0.71	0.74	0.55	0.60	0.65	0.71
50th	0.62	0.68	0.77	0.83	0.58	0.65	0.75	0.83	0.67	0.74	0.85	0.85	0.64	0.71	0.76	0.83
75th	0.71	0.81	0.92	0.97	0.67	0.76	0.87	0.93	0.80	0.92	0.99	1.02	0.74	0.81	0.92	0.96

Mean far wall-left																
Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.54	0.56	0.62	0.66	0.55	0.54	0.59	0.67	0.53	0.60	0.65	0.71	0.51	0.57	0.65	0.63
50th	0.64	0.70	0.73	0.79	0.60	0.63	0.71	0.77	0.62	0.67	0.78	0.81	0.58	0.69	0.76	0.78
75th	0.73	0.83	0.92	0.98	0.70	0.77	0.84	0.96	0.73	0.82	0.90	0.92	0.67	0.77	0.87	0.92

Maximum far wall-right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.61	0.66	0.73	0.83	0.59	0.66	0.77	0.82	0.66	0.72	0.79	0.83	0.63	0.72	0.72	0.79
50th	0.72	0.79	0.89	0.94	0.67	0.74	0.88	0.94	0.77	0.83	0.94	0.96	0.74	0.83	0.87	0.94
75th	0.87	0.94	1.05	1.11	0.79	0.88	1.00	1.07	0.89	1.05	1.11	1.13	0.87	0.94	1.05	1.10

Maximum far wall-left																
Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.66	0.63	0.66	0.72	0.62	0.61	0.66	0.72	0.61	0.67	0.72	0.78	0.61	0.67	0.72	0.72
50th	0.75	0.79	0.83	0.90	0.72	0.72	0.80	0.88	0.74	0.82	0.88	0.89	0.67	0.77	0.87	0.88
75th	0.86	0.94	1.05	1.07	0.83	0.82	0.94	1.05	0.87	0.95	1.05	1.05	0.78	0.91	1.00	1.03

Maximum far wall-right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.64	0.68	0.77	0.77	0.61	0.66	0.72	0.82	0.66	0.72	0.82	0.83	0.62	0.66	0.72	0.77
50th	0.73	0.79	0.90	0.97	0.67	0.77	0.84	0.94	0.79	0.86	0.93	0.95	0.72	0.78	0.84	0.89
75th	0.89	0.94	1.09	1.12	0.78	0.88	1.00	1.11	0.94	1.04	1.11	1.11	0.86	0.94	1.03	1.00

Maximum far wall-left																
Age, y/percentile	Chinese male				Chinese female				Hispanic male				Hispanic female			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
25th	0.65	0.64	0.72	0.77	0.61	0.61	0.66	0.72	0.62	0.72	0.77	0.77	0.61	0.66	0.72	0.77
50th	0.75	0.79	0.81	0.94	0.72	0.73	0.82	0.83	0.72	0.83	0.94	0.94	0.66	0.77	0.83	0.88
75th	0.88	0.95	1.00	1.06	0.80	0.83	0.96	1.05	0.88	0.97	1.11	1.11	0.78	0.89	0.97	1.02

Y, years. All values are in mm.

Annexe XIII : Normes EIMc selon *The Bogalusa study* (277, 293, 294)

B. Maximum far wall common carotid artery carotid intima-media thickness values from the Bogalusa Heart Study⁷⁷

Right																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40
25th	0.611	0.636	0.662	0.687	0.562	0.586	0.611	0.635	0.637	0.675	0.712	0.750	0.616	0.650	0.685	0.719
50th	0.663	0.702	0.740	0.779	0.633	0.654	0.676	0.697	0.719	0.756	0.793	0.830	0.682	0.718	0.754	0.790
75th	0.768	0.807	0.845	0.884	0.717	0.735	0.754	0.772	0.839	0.884	0.929	0.974	0.750	0.793	0.837	0.880
Left																
Age, y/percentile	White male				White female				Black male				Black female			
	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40	25	30	35	40
25th	0.577	0.617	0.658	0.698	0.554	0.586	0.618	0.650	0.640	0.676	0.713	0.749	0.587	0.629	0.670	0.712
50th	0.655	0.707	0.760	0.812	0.621	0.657	0.693	0.729	0.736	0.774	0.812	0.850	0.646	0.691	0.736	0.781
75th	0.763	0.814	0.864	0.915	0.660	0.713	0.766	0.819	0.794	0.844	0.894	0.944	0.714	0.768	0.822	0.876

Annexe XIV : Normes EIMc selon *The Edinburgh Artery Study* (295)

ECOSSE EIM maximale (mm) mesurée sur le mur distal de l'artère carotide commune (ACC)

Edinburgh artery study (Allan P. L. et al, Stoke 1997)

Age (ans)	Hommes					Femmes				
	60-64	65-69	70-74	75-79	>80	60-64	65-69	70-74	75-79	>80
25e percentile	0,60	0,70	0,70	0,70	0,80	0,60	0,60	0,70	0,70	0,72
50e percentile	0,80	0,80	0,80	0,90	1,00	0,70	0,80	0,80	0,90	0,90
75e percentile	0,90	1,00	1,00	1,20	1,20	0,80	0,90	0,90	1,00	1,40

Annexe XV : Normes EIMc selon l'étude AXA (296 ,297)

FRANCE EIM moyenne (mm) mesurée sur le mur distal de l'artère carotide commune (ACC)

Etude AXA (Simon A. et al, J Hypertens 2002, Denarie N. et al, Atherosclerosis 2000)

ACC droite	Hommes				Femmes				ACC gauche	Hommes				Femmes			
	Age (ans)	<30	31 - 40	41-50	>50	<30	31 - 40	41-50		>50	Age (ans)	<30	31 - 40	41-50	>50	<30	31 - 40
25e percentile	0,39	0,42	0,46	0,46	0,39	0,42	0,44	0,50	25 ^{me} percentile	0,42	0,44	0,50	0,53	0,30	0,44	0,46	0,52
50e percentile	0,43	0,46	0,50	0,52	0,40	0,45	0,48	0,54	50 ^{me} percentile	0,44	0,47	0,55	0,61	0,44	0,47	0,51	0,59
75e percentile	0,48	0,50	0,57	0,62	0,43	0,49	0,53	0,59	75 ^{me} percentile	0,49	0,57	0,61	0,70	0,47	0,51	0,57	0,64

Annexe XVI : Normes EIMc selon *The Malmo diet* (298)

SUÈDE EIM moyenne (mm) sur le mur distal de l'ACC

Malmö diet & cancer study
(Rosvall M., J Intern Med 2005)

Age (ans)	Hommes		Femmes	
	55	65	55	65
25 ^{ème} percentile	0,66	0,73	0,64	0,73
50 ^{ème} percentile	0,75	0,81	0,71	0,81
75 ^{ème} percentile	0,86	0,94	0,78	0,88

Annexe XVII : Normes EIMc selon *The Carotid Atherosclerosis Progression (CAPS) study* (region ouest de l'Allemagne) (299)

ALLEMAGNE OUEST EIM moyenne (mm) mesurée sur le mur distal de l'artère carotide commune (ACC)

Etude CAPS (Lorentz M. W. et al, Stroke 2006)

Age (ans)	Hommes					Femmes				
	45	55	65	75	85	45	55	65	75	85
25e percentile	0,634	0,680	0,745	0,814	0,830	0,619	0,665	0,718	0,771	0,807
50e percentile	0,686	0,746	0,830	0,914	0,937	0,665	0,719	0,778	0,837	0,880
75e percentile	0,756	0,837	0,921	1,028	1,208	0,713	0,776	0,852	0,921	0,935

Annexe VIII : Normes EIMc selon *The 'Paroi Arterielle et Risque Cardio-Vasculaire(PARC) Study* (9)

Percentiles of CCAIMT measurements by decade and sex in subjects without conventional cardiovascular risk factors

Age, years:	Men					Women				
	30-39 (n = 69)	40-49 (n = 102)	50-59 (n = 135)	60-69 (n = 93)	70-79 (n = 82)	30-39 (n = 78)	40-49 (n = 139)	50-59 (n = 153)	60-69 (n = 120)	70-79 (n = 7)
Right CCAIMT measurement										
P05	0.444	0.486	0.516	0.561	0.621	0.463	0.499	0.539	0.557	0.609
P10	0.496	0.535	0.540	0.587	0.651	0.483	0.522	0.550	0.584	0.626
P25	0.535	0.563	0.602	0.652	0.719	0.528	0.563	0.605	0.665	0.708
P50	0.580	0.616	0.679	0.722	0.814	0.563	0.618	0.667	0.717	0.767
P75	0.647	0.708	0.766	0.791	0.906	0.628	0.680	0.733	0.797	0.835
P90	0.778	0.781	0.842	0.913	1.032	0.667	0.741	0.794	0.881	0.917
P95	0.804	0.825	0.936	1.037	1.064	0.687	0.789	0.838	0.921	0.973
Left CCAIMT measurement										
P05	0.490	0.502	0.554	0.558	0.600	0.457	0.502	0.523	0.556	0.600
P10	0.503	0.553	0.588	0.596	0.615	0.485	0.533	0.561	0.590	0.645
P25	0.581	0.600	0.645	0.672	0.712	0.544	0.573	0.624	0.678	0.687
P50	0.634	0.665	0.723	0.772	0.807	0.594	0.637	0.686	0.778	0.748
P75	0.703	0.723	0.811	0.843	0.871	0.646	0.697	0.748	0.839	0.821
P90	0.760	0.784	0.899	0.926	0.942	0.692	0.753	0.818	0.895	0.950
P95	0.771	0.816	0.948	1.083	1.024	0.738	0.789	0.877	0.962	0.987
Mean of right and left CCAIMT measurements										
P05	0.464	0.528	0.549	0.569	0.627	0.467	0.514	0.553	0.575	0.608
P10	0.519	0.560	0.585	0.618	0.647	0.492	0.539	0.586	0.612	0.658
P25	0.574	0.586	0.637	0.663	0.743	0.537	0.576	0.619	0.665	0.710
P50	0.616	0.653	0.701	0.738	0.798	0.588	0.640	0.669	0.752	0.758
P75	0.672	0.705	0.787	0.842	0.907	0.635	0.691	0.737	0.817	0.841
P90	0.749	0.756	0.836	0.909	0.955	0.670	0.726	0.789	0.865	0.882
P95	0.772	0.802	0.914	1.030	0.984	0.687	0.745	0.828	0.906	0.950

P05, P10, P25, P50, P75, P90, P95 = 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th and 95th percentiles.

Annexe XIX : Normes algériennes EIMc (300)

	Women n= 835 (54%)	Men n= 712 (46%)	P
Mean ACA IMT, mm	0.67 [0.53-0.78]	0.72 [0.60-0.80]	<.001
Mean CCA IMT, mm	0.67 [0.52-0.79]	0.71 [0.60-0.80]	<.001
Mean CB IMT, mm	0.75 [0.61-0.88]	0.81 [0.68-0.92]	<.001
Mean ICA IMT, mm	0.59 [0.50-0.68]	0.63 [0.55-0.74]	<.001

Annexe XX : Principales études prospectives sur le risque relatif d'événements cardiovasculaires associés à l'EIMc (334)

Study	Year	Sample number	Sex (male, %)	Age (years)	Follow-up period	Outcome events	Ultrasound parameters	Plaques	Relative risk (95% CI)
KIHD ³⁵	1991	1,288	100	42–60	1	MI	Mean-IMT (CCA)	Not specified	2.17 (0.70–6.74) [IMT ≥1 vs <1 mm]
							Plaque	—	4.15 (1.51–11.47) [small plaque]
							Plaque	—	6.71 (1.33–33.91) [stenotic plaque]
ARIC ^{36,37}	1997	5,552	100	54.3	5.2	MI	Mean-IMT (overall)	Included	1.85 (1.28–2.69) [>1 mm, yes vs no] [‡]
		7,289	0	53.7	5.2	MI	Mean-IMT (overall)	Included	5.07 (3.08–8.36) [>1 mm, yes vs no] [‡]
	2000	6,349	100	54.5	7.2	Stroke	Mean-IMT (overall)	Included	1.98 (1.24–3.15) [>1 mm, yes vs no] [‡]
		7,865	0	53.8	7.2	Stroke	Mean-IMT (overall)	Included	3.31 (1.88–5.81) [>1 mm, yes vs no] [‡]
Rotterdam ^{38–40}	1997	1,373	64	71	2.7	MI	Mean-IMT (CCA)	Not specified	1.43 (1.16–1.78) [per 1 SD (0.16 mm)] [†]
						Stroke	Mean-IMT (CCA)	Not specified	1.41 (1.25–1.82) [per 1 SD (0.16 mm)] [†]
	2003	5,479	38.1	69.3	6.1	Stroke	Max-IMT (CCA, average)	Not specified	1.28 (1.15–1.44) [per 1 SD] [§]
							Plaque	—	1.15 (1.07–1.24) [severe plaque] [§]
	2004	6,389	38.1	69.3	7–10	MI	Max-IMT (CCA, average)	Not specified	1.95 (1.19–3.19) [highest quartile] [§]
CHS ^{41,42}	1999	4,476	38.8	72.5	6.2	MI	Max-IMT (CCA)	Included	3.17 (1.96–5.12) [highest quintile] [†]
						Stroke	Max-IMT (CCA)	Included	2.76 (1.80–4.24) [highest quintile] [†]
	2007	5,020	39.8	72.6	11	CVD	Composite-IMT (overall)	Included	1.84 (1.54–2.20) [highest tertile]
MDCS ⁴³	2005	5,163	41	46–68	7.0	MI	Mean-IMT (CCA, right)	Included	1.38 (1.14–1.67) [high risk plaque]
						Stroke	Mean-IMT (CCA, right)	Included	2.05 (1.22–3.43) [highest tertile] [†]
CAPS ⁴⁴	2006	5,056	49	19–90	4.2	MI	Mean-IMT (CCA)	Not specified	1.18 (1.08–1.28) [per 1 SD] [†]
							Mean-IMT (Bif)	Not specified	1.24 (1.13–1.36) [per 1 SD] [†]
							Mean-IMT (ICA)	Not specified	1.11 (1.01–1.36) [per 1 SD] [†]
						Stroke	Mean-IMT (CCA)	Not specified	1.16 (1.03–1.32) [per 1 SD] [†]
							Mean-IMT (Bif)	Not specified	1.21 (1.05–1.40) [per 1 SD] [†]
							Mean-IMT (ICA)	Not specified	1.17 (1.03–1.33) [per 1 SD] [†]
Tromsø Study ^{45,46}	2007	6,226	56	25–84	5.4	MI	Mean-IMT (overall)	Included	1.73 (0.98–3.06) [highest quartile] men, 2.86 (1.07–7.65) [highest quartile] women [§]
							Plaque area	—	1.23 (1.09–1.38) [per 1 SD] men, 1.19 (1.01–1.41) [per 1 SD] women [§]
	2011	6,584	53	25–84	9.6	Ischemic stroke	Mean-IMT (overall)	Included	1.08 (0.95–1.22) [per 1 SD] men, 1.24 (1.05–1.48) [per 1 SD] women [§]
Framingham Offspring Study ⁴⁷	2011	2,965	44.7	58	7.2	CVD	Mean-IMT (CCA)	Excluded	1.13 (1.02–1.24) [per 1 SD] [§]
							Mean-IMT (ICA)	Excluded	1.21 (1.13–1.29) [per 1 SD] [§]

Kuopio ischemic heart disease (KIHD)(322), *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)*(335, 336), *Rotterdam study*(326, 337, 338), *Malmö Diet and Cancer study (MDCS)*(298), *Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)*(299), *Tromsø study*(329, 339), *Framingham offspring study*(340), *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*(341)

†Age and sex adjusted. ‡Age and race adjusted. §Traditional risk factors adjusted.; Bif, bifurcation; CCA, common carotid artery;; CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; ICA, internal carotid artery; IMT, intima-media thickness MI, myocardial infarction; SD, standard deviation; T2DM, type 2 diabetes mellitus

Annexe XXI : Principales études portant sur EIMc et diabète (341-347)

Study	Year	Sample number	Sex (male, %)	Age (years)	Follow-up period	Outcome events	Ultrasound parameters	Plaques	Relative risk (95% CI)
Yoshida, et al. ⁴⁸	2012	783 (T2DM)	—	30-75	72	CVD	Mean-IMT (CCA)	Included	2.39 (1.19-4.81) [per 1 SD] [†]
MESA ⁴⁹	2013	6,562	47.4	61.1	7.8	CVD	Max-IMT (ICA)	Excluded	1.21 (1.13-1.30) [per mm] [§]
							Max-IMT (ICA) > 1.5 mm	Excluded	1.48 (1.21-1.80) [per mm] [§]
Katakami, et al. ⁵⁰	2018	3,263 (T2DM)	65.5	60.9	6.8	CVD	Mean-IMT (CCA) (n = 3260)	Included	1.08 (1.05-1.11) [per 0.1 mm]
							Max-IMT (CCA) (n = 2243)	Included	1.07 (1.04-1.10) [per 0.1 mm]
							Max-IMT (overall) (n = 540)	Included	1.08 (1.05-1.11) [per 0.1 mm]

(1) “The development of tailor-made treatment for diabetic complications using DNA chips,” an observational study that was conducted at Osaka University Hospital and Naka-Kinen Hospital from January 11, 2005, to March 24, 2015.

(2) “Predictive value of carotid intima-media thickness for cardiovascular disease in type 2 diabetic patients,” an ongoing observational study that started in 2003 at Juntendo University Hospital [Ref. 20].

(3) “Clinical research on identifying patients at high risk for severe coronary disease among those with asymptomatic type 2 diabetes mellitus without a history of coronary artery disease,” an ongoing observational study that started in 2007 at Osaka Police Hospital.

(4) SPEAD-A Study, a clinical study started at Juntendo University Hospital and other institutions in 2011 [Ref. 21, 22], and its extension study called “SPEAD-A Extension Study”.

(5) SPIKE Study, a clinical study started in Juntendo University Hospital and other institutions in 2012 [Ref. 23, 24], and its extension study called the “SPIKE Extension Study”.

Study	Primary aim	Major eligibility criteria	Total number of subjects	Follow-up period	Age (mean ± SD)	Sex (proportion of men, %)
(1)	To develop tailor-made treatment for diabetic complications through the identification of their genetic and environmental risk factors	(1) patients with DM (2) free of severe PAD or cerebral infarction sequelae (3) age ≥ 20 but < 76 years, irrespective of sex	2300	2005 - 2015	59.8 ± 10.6	64.3
(2)	To evaluate whether carotid IMT add value to the Framingham risk score in predicting the development of cardiovascular diseases	(1) patients with T2DM (2) free of a history of cardiovascular disease (3) age ≥ 30 but < 76 years, irrespective of sex	783	2003 - ongoing	58.2 ± 9.6	66.2
(3)	To evaluate the association between carotid IMT and the presence of severe atherosclerotic lesions in coronary arteries as well as future onset of cardiovascular disease	(1) patients with T2DM (2) free of a history of coronary artery disease	333	2007 - ongoing	64.6 ± 7.6	70.9
(4)	To investigate the effects of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, on the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus.	(1) patients with T2DM (2) free of a history of apparent cardiovascular diseases (3) age ≥ 30 years, irrespective of sex	322	2011 - ongoing	64.6 ± 9.4	61.8
(5)	To assess the effects of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus.	(1) patients with T2DM using insulin (2) free of a history of apparent cardiovascular diseases (3) age ≥ 30 but < 80 years, irrespective of sex	274	2012 - ongoing	63.7 ± 9.8	60.2

Annexe XXII : Recommandations American Heart Association (AHA) 2012 pour la methodologie de l'IPS (369,370)

A. Mesure de l'IPS	B. Mesure de la pression systolique aux quatre membres	C. Calcul de l'IPS	D. Utilisation et interprétation de l'IPS si AOMI symptomatique	E. Interprétation de l'IPS comme marqueur de risqué de maladie CV si AOMI asymptomatique
1 Méthode doppler • PS à chaque bras • PS à chaque cheville	Séquence des mesures • 1 ^{er} bras • 1 ^{re} ATP • 1 ^{re} AP • 2 ^e ATP • 2 ^e AP • 2 ^e bras	Pour chaque membre inférieur : diviser la plus haute PS (ATP ou AP) par la valeur la plus haute de la PS des deux bras	IPS utilisé comme test non invasif de première intention dans le diagnostic AOMI	IPS fournit une information complémentaire aux scores standards de risque de survenue des événements CV
2 Taille du brassard • Largeur minimum 40 % de la circonférence du membre	Si PS au premier bras > à la PS du bras opposé de ≥ 10 mmHg, répéter la mesure au premier bras et ignorer la mesure au deuxième	Outil diagnostic pour les sujets AOMI, l'IPS est rapporté séparément pour chaque cheville	IPS $\leq 0,90$ est le seuil de diagnostic pour l'AOMI	IPS $\leq 0,90$ ou $\geq 1,40$ = risque majoré d'événements CV ou de mortalité
3 Placement du brassard • Au-dessus des malléoles • Superposition parallèle		Utilisation de la valeur la plus basse des deux chevilles de l'IPS comme marqueur pronostique de morbidité CV (exception: artères incompressibles)	Si IPS > 0,90 et suspicion clinique d'AOMI = utiliser la mesure de l'IPS après l'effort physique ou autres tests non invasifs	IPS : 0,91 – 1,00 est "borderline" pour le risque CV. Des investigations complémentaires sont nécessaires
4 En cas de lésions cutanées, couvrir avec un pansement imperméable		Si IPS = 0,80 -1,00, il est recommandé de répéter la mesure.	Si la PS en cheville diminue de > 30 mmHg après l'effort physique ou si l'IPS diminue de > 20 % = critère diagnostic d'AOMI	
5			Si IPS >1,40 avec suspicion clinique d'AOMI = utiliser l'index de pression d'orteil ou autres tests non invasifs	

Annexe XXIII : Recommandations ESC/EASD 2019 pour le diagnostic de l'AOMI chez le diabétique (50)

Recommendations for the diagnosis and management of peripheral arterial disease in patients with diabetes

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Carotid artery disease		
In patients with DM and carotid artery disease it is recommended to implement the same diagnostic workup and therapeutic options (conservative, surgical, or endovascular) as in patients without DM.	I	C
LEAD diagnosis		
Screening for LEAD is indicated on a yearly basis, with clinical assessment and/or ABI measurement.	I	C
Patient education about foot care is recommended in patients with DM, and especially those with LEAD, even if asymptomatic. Early recognition of tissue loss and/or infection, and referral to a multidisciplinary team, ^c is mandatory to improve limb salvage. ⁵²²	I	C
An ABI <0.90 is diagnostic for LEAD, irrespective of symptoms. In case of symptoms, further assessment, including duplex ultrasound, is indicated.	I	C
In case of elevated ABI (>1.40), other non-invasive tests, including TBI or duplex ultrasound, are indicated.	I	C
Duplex ultrasound is indicated as the first-line imaging method to assess the anatomy and haemodynamic status of lower extremity arteries.	I	C
CT angiography or magnetic resonance angiography is indicated in case of LEAD when revascularization is considered.	I	C
In case of symptoms suggestive of intermittent claudication with normal ABI, a treadmill test and post-exercise ABI should be considered. ⁵²²	IIa	C
In patients with DM with CLTI with below-the-knee lesions, angiography, including foot run-off, should be considered before revascularization.	IIa	C
LEAD management		
In patients with DM and symptomatic LEAD, antiplatelet therapy is recommended. ⁵⁴¹	I	A
As patients with DM and LEAD are at very high CV risk, ^d an LDL-C target of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL), or an LDL-C reduction of at least 50% is recommended. ^{200,201,210}	I	B
In patients with DM with CLTI, the assessment of the risk of amputation is recommended; the Wifl score ^e is useful for this purpose. ^{494,522}	I	B
In case of CLTI, revascularization is indicated whenever feasible for limb salvage. ⁵⁴²	I	C
In patients with DM with CLTI, optimal glycaemic control should be considered to improve foot outcome.	IIa	C
In patients with DM and chronic symptomatic LEAD without high bleeding risk, a combination of low-dose rivaroxaban (2.5 mg b.i.d.) and aspirin (100 mg o.d.) should be considered. ^{f 531}	IIa	B

ABI = ankle – brachial index; b.i.d. = twice daily (bis in die); CLTI = chronic limb-threatening ischaemia; CT = computed tomography; CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LEAD = lower extremity artery disease; o.d. = once daily (omni die); PAD = peripheral arterial disease; TBI = toe – brachial index; Wifl = Wound, Ischaemia, and foot Infection.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cIncluding a diabetologist and a vascular specialist.

^dSee Table 7.

^eSee Table 12.

^fHigh bleeding risk is defined as history of intracerebral haemorrhage or ischaemic stroke, history of other intracranial pathology, recent gastrointestinal bleeding or anaemia due to possible gastrointestinal blood loss, other gastrointestinal pathology associated with increased bleeding risk, liver failure, bleeding diathesis or coagulopathy, extreme old age or frailty, or renal failure requiring dialysis or with eGFR <15 mL/min/1.73 m².

Annexe XXIV : Recommandations ESC/EASD 2019 : examens paracliniques pour la stratification du risque des diabétiques asymptomatiques (50)

Recommendations for the use of laboratory, electrocardiogram, and imaging testing for cardiovascular risk assessment in asymptomatic patients with diabetes

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Routine assessment of microalbuminuria is indicated to identify patients at risk of developing renal dysfunction or at high risk of future CVD. ^{27,38}	I	B
A resting ECG is indicated in patients with DM diagnosed with hypertension or with suspected CVD. ^{38,39}	I	C
Assessment of carotid and/or femoral plaque burden with arterial ultrasonography should be considered as a risk modifier in asymptomatic patients with DM. ^{60–62}	IIa	B
CAC score with CT may be considered as a risk modifier in the CV risk assessment of asymptomatic patients with DM at moderate risk. ^{c 63}	IIb	B
CTCA or functional imaging (radionuclide myocardial perfusion imaging, stress cardiac magnetic resonance imaging, or exercise or pharmacological stress echocardiography) may be considered in asymptomatic patients with DM for screening of CAD. ^{47,48,64,65,67–70}	IIb	B
ABI may be considered as a risk modifier in CV risk assessment. ⁷⁶	IIb	B
Detection of atherosclerotic plaque of carotid or femoral arteries by CT, or magnetic resonance imaging, may be considered as a risk modifier in patients with DM at moderate or high risk CV. ^{75,77}	IIb	B
Carotid ultrasound intima–media thickness screening for CV risk assessment is not recommended. ^{62,73,78}	III	A
Routine assessment of circulating biomarkers is not recommended for CV risk stratification. ^{27,31,35–37}	III	B
Risk scores developed for the general population are not recommended for CV risk assessment in patients with DM.	III	C

ABI = ankle–brachial index; CAC = coronary artery calcium; CAD = coronary artery disease; CT = computed tomography; CTCA = computed tomography coronary angiography; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; ECG = electrocardiogram.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Annexe XXV : Formulaire du patient pour le protocole d'étude

FORMULAIRE PATIENT					Date :
Nom	Prénom	âge	sexe : F-M	Durée du diabète	
Adresse			Tel		
Traitement actuel					
1-Tabagisme actif					
2-Poids :	Taille :	BMI :poids/taille ² :	Tour de Taille :	RTH= <u>tour de taille</u> : tour de hanches	
3-Hypertension Arterielle(HTA)					
4-Dyslipidémie					
5-microalbuminurie					
6-Artériopathie Oblitérante des Membres Inferieurs(AOMI)					
7-Antécédents familiaux cardiovasculaires précoces					
8-Athérome carotidien					
9-sédentarité					

■ Résultats Epreuve Effort : positive négative litigieuse non concluante

■ Résultats Scintigraphie Myocardique : IMS : oui non Sévérité IMS >10% VG : oui non

Membre inférieur :PAS Droite :	PAS Gauche :	IPS =
Membre supérieur :PAS Droite :	PAS Gauche :	
PAD Droite :	PAD Gauche :	
Tension artérielle :	Pression pulsée :	
EIMc Droite=	EIMc Gauche =	Moyenne EIMc=

Glycémie à jeun :
Hba1c :
Créatinine :
Cholestérol T :
HDLc :
LDLc :
TGL :
Acide urique :
CRPus :
Fibrinémie :
Microalbuminurie :
Macroalbuminurie :

-Rx des pieds : mediacalcosé : oui non
-Echo doppler carotides :
surcharge atheromateuse oui non présence plaques oui non nombre plaques :
stenose<50% oui non stenose >50% oui non stenose complete oui non
-Echo doppler membres inferieurs :
surcharge atheromateuse oui non stenose <50% oui non
stenose >50% oui non AOMI oui non
-Coronarographie : stenose oui non >70% oui non

Commentaires :

Bilan des complications :	
Retinopathie	oui non
Néphropathie	oui non
AOMI	oui non
Neuropathie Autonome Cardiaque (NAC)	oui non
Neuropathie Peripherique (NP)	oui non
Dysfonction érectile	oui non
Score UKPDS :	

Nom et Prénom : BENABDERRAHMANE Houda

Titre : Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique type 2
Apport de la mesure de l'épaisseur intima-media carotidienne et de l'index de pression systolique
Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat en Sciences Médicales en Médecine interne

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Selon l'étude de Framingham la présence du diabète multiplie par 2 le risque de maladie cardiovasculaire chez les hommes, et par 3 chez les femmes. Cependant, chez le diabétique, la maladie coronaire est souvent atypique et peut se présenter très souvent sous la forme d'une ischémie myocardique silencieuse (IMS). La prévalence de l'IMS varie largement de 10 à 50 %. Dans la littérature, une variante descriptive de l'IMS dite « true ischemia ou clandestine ischemia » est définie par une épreuve d'effort (EE) négative et une scintigraphie myocardique positive. En 2004, les recommandations de la SFD (Société Francophone du Diabète ex ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques) et de la SFC (Société Française de Cardiologie) ont validé le dépistage de l'IMS chez les diabétiques asymptomatiques à épreuve d'effort non concluante ou litigieuse excluant le dépistage des patients à EE négative. Or la sensibilité de l'EE n'est que de 50 à 67%. Par ailleurs, ces recommandations se sont avérées insuffisantes sous estimant la prévalence réelle de l'IMS telle que révélée par scintigraphie myocardique

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objectif de notre étude est d'établir un algorithme de dépistage de l'IMS chez des diabétiques à haut risque cardiovasculaire avec EE maximale négative. Cet algorithme utilisera des outils simples non invasifs « marqueurs de la macroangiopathie » à savoir l'index de pression systolique (IPS) et l'épaisseur intima media carotidienne (EIMc)

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique. Le recrutement de patients diabétiques type 2 a été réalisé de janvier 2013 à janvier 2015.

Les sujets asymptomatiques cliniquement et électriquement avec EE maximale négative devaient subir une scintigraphie myocardique de stress au dipyridamole. Une coronarographie était réalisée en cas de mise en évidence d'une IMS à la scintigraphie. Le logiciel SPSS 20 a été utilisé pour l'analyse statistique.

RÉSULTATS

La population totale recrutée est composée de 90 diabétiques type 2 [54 femmes (F) et 36 hommes (H)] avec un sex-ratio H/F de 0,67, un âge moyen de 59,92±6,68 ans, une durée moyenne du diabète de 13,08±6,19 ans et une HbA1c moyenne de 7,68±1,61%. L'EE était négative dans 55,6% des cas.

La population d'étude « cible » à EE max négative est constituée de 50 patients dont 36 femmes et 14 hommes avec un sex-ratio H/F de 0,38, un âge moyen de 59,40±6,80 ans, une durée moyenne du diabète de 12,44±5,85ans et une HbA1c moyenne de 7,58±1,74%. Une IMS scintigraphique est retrouvée chez 19 patients dont 14 femmes.

Chez ces diabétiques type 2 à haut risque cardiovasculaire, notre étude a permis d'envisager des algorithmes décisionnels, tenant compte de l'âge, sexe, durée du diabète, IPSb et de l'EIMc. Ainsi chez :

- des diabétique type 2 âgés de plus de 35ans, avec une durée du diabète supérieure à 5 ans, un IPSb<0,84 est prédictif d'une IMS chez un homme et un IPSb<1,06 est prédictif d'une IMS chez une femme avec microalbuminurie.

- des diabétiques type 2 âgés de plus de 60 ans ou avec une durée du diabète de plus de 10 ans, la mesure de l'EIMc moyenne ≥0,805mm chez les 2 sexes est prédictive d'IMS et un IPS moyen<1,06 est prédictif d'IMS chez les hommes

CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence un nombre conséquent d'IMS scintigraphiques dans un contexte d'EE maximale négative. La prévalence de l'IMS est de 38%. Des algorithmes basés sur des seuils d'EIMc et d'IPS ont été générés pour cibler les sujets à dépister. C'est la première étude de dépistage de l'IMS faite dans un cadre d'EE maximale négative (*clandestine ischemia*) utilisant comme alternative possible à la détermination du score calcique, 2 outils d'accès facile et moins coûteux que sont la mesure de l'EIMc et de l'IPS. L'autre originalité de notre étude a été de tester l'IPS non conventionnel dit à « pressions basses » ainsi que l'IPS moyen résultant du ratio des 2 IPS à hautes et basses pressions.

Mots clés : diabète type 2, épreuve d'effort négative, dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse, clandestine ischemia, index de pression systolique, épaisseur intima media carotidienne.

Directeur de thèse : Pr ROULA Daoud, **Co-Directeur de thèse :** Pr VERGÈS Bruno.

Année universitaire : 2021-2022